

---

# **Calculating cancer risk**

## **Berekening van het risico op kanker**

---

**due to occupational exposure to genotoxic carcinogens**  
**door beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen**



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Sir Winston Churchillaan 370  
2285 SJ RIJSWIJK

---

Onderwerp : aanbieding advies  
Uw kenmerk : DGV/BMO U-932542  
Ons kenmerk : U 6848/93/CH/mr/459-J6  
Bijlagen : 1  
Datum : 18 oktober 1995

Bij brief van 3 december 1993, nr. DGV/BMO U-932542, verzocht de toenmalige staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur namens de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid om advies uit te brengen over gezondheidskundige advieswaarden van stoffen ten behoeve van de bescherming van beroepsmatig aan die stoffen blootgestelden.

Per 1 januari 1994 heb ik daartoe een commissie ingesteld die de werkzaamheden voortzet van de Werkgroep van Deskundigen (WGD), een door de minister ingestelde adviescommissie van de Directeur-generaal van de Arbeid die voorheen deze advisering verzorgde.

De bedoelde commissie heeft inmiddels een advies opgesteld over het berekenen van het risico op kanker door beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen. In overeenstemming met eerdere aanbevelingen van de Gezondheidsraad over de beoordeling van carcinogene stoffen (advies 1988/04, zie ook Reg Toxicol Pharmacol 1994; 19: 14-30) stelt de commissie voor dit risico te berekenen via de standaardmethode van lineaire extrapolatie, tenzij uit wetenschappelijke gegevens blijkt dat een andere methode geschikter is. De wetenschappelijke merites van andere extrapolatiemethoden zijn op dit moment onderwerp van studie in de Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen van de Gezondheidsraad. Deze commissie hoopt hierover rond de jaarwisseling te rapporteren.

Ik bied u - gehoord de Beraadsgroep Toxicologie - het advies hierbij aan.



prof dr L Ginjaar

Postadres  
Postbus 90517  
2509 LM Den Haag  
Telefoon (070) 344 18 00  
Telefax (070) 383 71 09



Bezoekadres  
Prinses Margrietplantsoen 20  
2595 AM Den Haag



To the Minister of Health, Welfare and Sports  
Sir Winston Churchillaan 370  
2285 SJ RIJSWIJK

Subject : presentation of report  
Your ref. : DGV/BMO U-932542  
Our ref. : U 6848/93/CH/mr/459-J6  
Enclosure(s) : 1  
Date : October 18, 1995

In a letter dated December 3, 1993, nr. DGV/BMO U-932542, the former State Secretary of Welfare, Health and Cultural Affairs, on behalf of the Minister of Social Affairs and Employment, requested the Health Council to recommend health based exposure limits for the protection of individuals occupationally exposed to chemical substances.

On January 1, 1994, I have installed a committee that continues the work of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS), which was an advisory committee of the Director-General of Labour, established by the Minister of Social Affairs and Employment.

The committee in question has produced a report on the calculation of the cancer risk resulting from occupational exposure to genotoxic carcinogens. In line with earlier Health Council recommendations on the risk assessment of carcinogens (report 1988/04, see also Reg Toxicol Pharmacol 1994; 19: 14-30) the committee recommends to calculate this risk using the method of linear extrapolation, unless the available scientific data would favour another method. The scientific merits of the various extrapolation methods are being studied at present by the Health Council's Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Substances. This committee expects to publish a report at the end of this year.

Having consulted the Standing Committee on Toxicology, I herewith present you the report on the calculation of the cancer risk associated with occupational exposure to genotoxic carcinogens.

(signed)  
Professor Dr L Ginjaar  
chairman

P.O. Box 90517  
2509 LM The Hague  
The Netherlands  
Telefoon (31) 70 3441800  
Telefax (31) 70 3837109



Prinses  
Margrietplantsoen 20  
2595 AM The Hague  
The Netherlands

The Health Council of the Netherlands is a standing advisory body which was set up under the 1956 Health Act to assist the Government. Its function is to provide the Dutch Government with objective information on scientific developments on all matters relating to health and environmental protection. Reports are made by ad hoc committees of experts, appointed by the President of the Council.



---

# **Calculating cancer risk**

due to occupational exposure to genotoxic carcinogens

---

Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards,  
a committee of the Health Council of the Netherlands

---

to

the Minister of Health, Welfare and Sports

the Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment

---

No. 1995/06WGD, The Hague, 18 October 1995

---

---

**Preferred citation:**

**Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Calculating cancer risk. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1995; publication no. 1995/06WGD.**

---

**all rights reserved**

---

**ISBN: 90-5549-094-6**

---



---

# Contents

---

1	Introduction	11
1.1	This report	11
1.2	Evaluating the risk of genotoxic carcinogens	11
1.3	Reference levels of occupational exposure to genotoxic carcinogens	12

---

2	Definitions	15
---	-------------	----

---

3	Methods	17
3.1	Selection of a key study	17
3.2	Calculation of carcinogenic activity in experimental animals	18
3.3	Estimation of health risk to humans	19
3.4	Estimation of health risk to workers, calculation of the HBC-OCR V	20

---

	Literature	21
--	------------	----

---

	Annexes	23
A	Request for advice	25
B	Members of the committee	27

---

	Dutch translation	29
--	-------------------	----

---



---

# Introduction

---

## 1.1 This report

In February 1994 a regulation on occupational exposure to carcinogens came into force in the Netherlands (MSAE94). As a consequence special measures have to be taken to protect workers against exposure to carcinogenic substances. Also, legally binding occupational exposure limits will be established for these substances. The exposure limits are to be based on a scientific evaluation of the carcinogenic potential of substances at the workplace. On request of the Minister of Social Affairs and Employment the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands, hereafter called the committee, performs these evaluations and recommends concentrations of a carcinogenic substance corresponding to certain reference values of excess cancer risk. In the present report the committee outlines the procedure used in deriving these concentration values. The task of the committee is given in annex A and the members of the committee are listed in annex B.

---

## 1.2 Evaluating the risk of genotoxic carcinogens

In 1978 the Committee on the Evaluation of Carcinogenicity of Substances of the Health Council of the Netherlands recommended mechanistic criteria for the quantitative risk assessment of carcinogenic substances. Based on the multistage model of carcinogenesis that committee distinguished two categories of carcinogens, namely

---

genotoxic and non-genotoxic carcinogens. Genotoxic carcinogens produce irreversible modification of DNA and act by a stochastic mechanism. This implies that no threshold can be derived below which the substance would be expected not to induce a carcinogenic effect. Non-genotoxic or epigenetic carcinogens do not induce irreversible DNA modifications and act by a non-stochastic mechanism. For these substances a threshold dose can be derived. This classification is generally accepted in the Netherlands as a scientific basis for the policy on carcinogenic substances (Fe94, TK91, TK89).

The 'Dutch' method for carcinogenic risk assessment was discussed in the light of new scientific developments several times (GR88, GR94). It was concluded that a classification of carcinogens into genotoxic and non-genotoxic is still valid and appropriate.

The question whether a carcinogen is capable of initiating the cancer process, *i.e.* producing an irreversible mutation in DNA, is crucial for risk assessment. This question can be clarified by means of various genotoxicity assays but the classification of the compound as a genotoxic carcinogen should nevertheless be based on its total toxicological profile. For estimation of the cancer incidence at low doses, linear extrapolation is thought to be the most appropriate; this method is expected to lead to an overestimation of the carcinogenic potency of a compound at exposure to low doses\*. The committee stresses that applying the linear extrapolation model, that is based on the assumption of one hit kinetics, to the experimental and epidemiological data is not an automatic process. If the scientific data strongly indicate that the linear model is not the appropriate one, other models may be preferred. However, if for a given substance information on the dose response curve in the low dose range is scarce or lacking, the linear extrapolation is the method of choice for genotoxic carcinogens.

The Committee on the Evaluation of Carcinogenic Substances of the Health Council is at present (1995) again studying the various default assumptions and mathematical models proposed for quantitative risk assessment of genotoxic carcinogens, including the uncertainties of the linear extrapolation method. It is expected to report early 1996.

---

### **1.3 Reference levels of occupational exposure to genotoxic carcinogens**

Occupational exposure limits for non-carcinogens and non-genotoxic carcinogens, called Maximum Accepted Concentrations (MACs), are set in the Netherlands by a three-step procedure. In the first, health-based step, the (present) committee estab-

---

\* For a discussion of the problems and uncertainties associated with quantitative cancer risk assessment on the basis of animal data, especially the problems encountered in assessing risks at low extrapolated doses for genotoxic carcinogens, see the papers in question, e.g. GR78 and GR94.

---

lishes a health-based recommended occupational exposure limit (HBR-OEL) using the 'no-observed-adverse-effect level' (NOAEL) approach usually in combination with an 'uncertainty (or safety) factor' (UF). In the second step the Subcommittee on MAC-values of the Social and Economic Council evaluates the socio-economic and technical feasibility aspects of using the HBR-OEL as a regulatory exposure limit and recommends an operational MAC. In the third step the Minister of Social Affairs and Employment sets the MAC as a legally binding value (Fe94). In a similar way, legally binding exposure limits for genotoxic carcinogens will be established.

At the request of the Minister of Social Affairs and Employment, the committee derives so-called health-based calculated - occupational cancer risk values (HBC-OCRV) for genotoxic carcinogenic substances. It will use the linear extrapolation model referred to above, unless applying that model is not defensible based on scientific data.

The committee bases its estimate of the carcinogenic activity preferentially on reliable human data. When relevant human data are lacking, which is the common situation, animal data are used. From human or animal data on the effects of exposure to a genotoxic carcinogenic substance the additional life-time cancer risk under lifespan conditions is established using the linear non-threshold extrapolation model. From this value the HBC-OCRV is calculated taking into account that workplace exposure is limited to the working life and to the working day.

The HBC-OCRV enables the calculation of dose levels and air concentrations associated with reference cancer risk levels for the occupational situation. The committee wishes to point out that the reference cancer risk levels refer to excess cancer mortality while the cancer risk values estimated from animal experiments are (also) based on tumours which not necessarily cause the death of the animal. In its reports on the individual genotoxic carcinogens the committee will present the concentration levels associated with excess cancer mortality levels of 4 per 1000 and 4 per 100 000 as a result of working life exposure.\*

Occupational carcinogens may induce adverse effects other than cancer at exposure concentrations lower than the concentration levels associated with the reference cancer risk levels. Therefore, in its reports on the carcinogenic potency of individual substances the committee will compare the latter concentrations with relevant HBR-OELs, if available. In the absence of such limit values, the toxicity profile of the carcinogen will be checked using existing reviews produced by national or international bodies.

---

\* These reference cancer risk values relate to values requested by the Minister of Social Affairs and Employment (MSAE93, see Annex A).

---



---

## Definitions

---

Several key notions, used in evaluating the carcinogenic potential of a substance, are defined in this paragraph.

- *Carcinogenic activity (potential)*  
the carcinogenic activity of a compound is the increase in the incidence of tumours in the experimental or study group attributable to exposure during a defined experimental or observation period, compared to the tumour-incidence in a control group.
  - *Dose*  
intake of a substance per unit body weight, usually expressed in mg/kg.
  - *Daily dose*  
intake of a substance per unit body weight per day, usually expressed in mg/kg.
  - *Air concentration*  
the mass concentration of a substance in air, usually expressed in mg/m<sup>3</sup>.
  - *Carcinogenic risk level (dose)*  
the cumulative tumour incidence in a human population attributed to lifelong exposure to a constant daily dose of a carcinogenic substance. Lifelong is taken as 75 years, 365 days per year.
  - *Carcinogenic risk level (air concentration)*  
the cumulative tumour incidence in a human population attributed to lifelong exposure to a constant concentration in air of a carcinogenic substance. Lifelong is taken as 75 years, 365 days per year, 24 hours per day.
-

- *Occupational exposure situation*  
in the occupational situation a person is assumed to be exposed during 40 years, 48 weeks per year, 5 days per week, 8 hours per day.



---

## Methods

---

As part of the procedure to derive a HBC-OCR<sub>V</sub> the committee uses standard methods for:

- selection of studies to derive a HBC-OCR<sub>V</sub>
- estimation of the carcinogenic activity
- estimation of the daily dose (in case of chronic, lifetime exposure) associated with a given carcinogenic activity
- the extrapolation of cancer incidence after lifetime exposure to incidence after occupational exposure
- deriving a HBC-OCR<sub>V</sub>.

---

### 3.1 Selection of a key study

The committee repeats its statement that it prefers to base conclusions on the carcinogenic activity of a compound on reliable human data. However, generally suitable epidemiological studies are scarce and therefore the derivation of HBC-OCR<sub>V</sub>s in most cases has to be based mostly on animal data.

The committee compares and evaluates available carcinogenicity studies with regard to their suitability for analysis of carcinogenic activity. In addition to criteria related to the experimental quality of the study, important criteria for selection of a study are that the duration of exposure amounts to at least one fourth and the experimental period to at least half the standard lifespan for that species. Further the study most relevant with respect to the occupational situation is preferred. With regard to the tu-

---

mour data the number of animals bearing tumours rather than the total number of tumours will be used for quantitative risk assessment.

### 3.2 Calculation of carcinogenic activity in experimental animals

The carcinogenic activity expressed as incidence per unit daily dose or per unit air concentration is calculated by linear extrapolation from the lowest daily dose level or air concentration that resulted in a significant increase in the number of animals bearing the tumour(s) of interest as compared to the control group(s). Malignant tumours as well as benign tumours that are suspected of possibly transforming into malignant tumours relevant to man, are taken into account. If information on the number of animals bearing the tumour of interest is missing, the committee will try to make an estimate.

The carcinogenic activity per unit daily dose is calculated as

$$I_{dose} = \frac{I_e - I_c}{D \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{exposure days per week}/7}$$

in which

- $I_{dose}$  is the carcinogenic activity attributable to the exposure to the substance per unit daily dose under lifespan conditions assuming a linear dose response relationship, usually expressed per mg per kg body weight per day
- $I_e$  and  $I_c$  are the tumour incidences in exposed and control animals, respectively
- $D$  is the administered daily dose, usually expressed in mg per kg body weight
- $X_{po}$  and  $X_{pe}$  are the exposure and experimental periods, respectively
- $L$  is the standard lifespan for animal species in question (see table 2).

For the carcinogenic activity per unit air concentration a similar expression applies:

$$I_{concentration} = \frac{I_e - I_c}{C \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{exposure hours per day}/24 \times \text{exposure days per week}/7}$$

in which

- $I_{concentration}$  is the carcinogenic activity attributable to the exposure to the substance per unit concentration usually expressed per mg/m<sup>3</sup>
- $I_e$  and  $I_c$  are the tumour incidences in exposed and control animals, respectively
- $C$  is the concentration to which the animals are exposed, usually expressed in mg/m<sup>3</sup>
- $X_{po}$  and  $X_{pe}$  are the exposure and experimental periods, respectively
- $L$  is the standard lifespan for animal species in question (see table 2).

**Table 1** Standard values for dose calculations.<sup>a</sup>

animal	sex	standard lifespan	body weight kg	food <sup>b</sup> g per day	water <sup>b</sup> ml per day
rat	male	1000 days <sup>c</sup>	0.5	20 (40)	25 (50)
	female	1000 days	0.35	17.5 (50)	20 (57)
mouse	male	750 days <sup>c</sup>	0.03	3.6 (120)	5 (167)
	female	750 days	0.025	3.25 (130)	5 (200)
hamster <sup>d</sup>	male	900 days	0.130	-	12 (90)
	female	900 days	0.150	-	14 (90)

<sup>a</sup> If not indicated otherwise values were taken from Gol84.

<sup>b</sup> In brackets the daily food or water consumption is given in g or ml per kg body weight per day, as appropriate.

<sup>c</sup> GR85

<sup>d</sup> Zu91

The values needed for calculation of the carcinogenic activity, such as life span, body weight, and daily food and water intake, are preferentially taken from the selected study. In case these values are not available, the committee will use standard values (see tables 1 and 2).

### **3.3 Estimation of health risk to humans**

To estimate the additional risk of cancer in humans under lifespan conditions it is assumed that no difference exists between experimental animals and humans with respect to kinetics, mechanism of tumour induction, target susceptibility etc. However, in case relevant data on differences between experimental animals and humans are available, the committee will take such data into account.

As listed in table 2, the committee assumes that the standard human being lives 75 years and weighs 70 kg. Exposure is taken as life-long 24 hours per day, 7 days per week, 52 weeks per year. Per day the standard person is assumed to inhale 18 m<sup>3</sup> of air.

**Table 2** Standard values for humans for life-long and for workplace exposure.

exposure situation	duration of exposure	breathing rate
lifespan	75 years, 24 hours per day, 7 days per week, 52 weeks per year	18 m <sup>3</sup> per 24 hours
workplace	40 years, 8 hours per day, 5 days per week, 48 weeks per year	10 m <sup>3</sup> per 8 hour

### 3.4 Estimation of health risk to workers, calculation of the HBC-OCRV

To estimate the additional lifetime risk of cancer in humans exposed at the workplace, *i.e.* to calculate the HBC-OCRV, the committee assumes that workers are exposed 5 days per week, 8 hours per day, 48 weeks per year for 40 years. They are expected to inhale 10 m<sup>3</sup> of air during the 8 hour working day.

The HBC-OCRV is calculated from the carcinogenic activity for lifespan exposure per unit dose ( $I_{dose}$ ) or per unit air concentration ( $I_{concentration}$ ) by adjusting for the differences in exposure duration and breathing rate between lifelong and occupational exposure. Starting from the carcinogenic activity per unit dose,  $I_{dose}$ , the expression is:

$$\text{HBC-OCRV} = I_{dose} \times \frac{40\text{years}}{75\text{years}} \times \frac{48\text{weeks}}{52\text{weeks}} \times \frac{5\text{days}}{7\text{days}} \times (10\text{m}^3) \times (70\text{kg})^{-1}$$

In case the carcinogenic activity per unit concentration,  $I_{concentration}$ , is the starting point, the expression becomes:

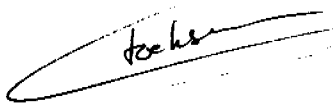
$$\text{HBC-OCRV} = I_{concentration} \times \frac{40\text{years}}{75\text{years}} \times \frac{48\text{weeks}}{52\text{weeks}} \times \frac{5\text{days}}{7\text{days}} \times \frac{8\text{hours}}{24\text{hours}} \times \frac{10\text{m}^3/8\text{hours}}{18\text{m}^3/24\text{hours}}$$

or

$$\text{HBC-OCRV} = I_{concentration} \times \frac{40\text{years}}{75\text{years}} \times \frac{48\text{weeks}}{52\text{weeks}} \times \frac{5\text{days}}{7\text{days}} \times \frac{10\text{m}^3}{18\text{m}^3}$$

---

The Hague, 18 October 1995  
For the committee,



mrs ir C Hoeksema  
scientific secretary



prof dr VJ Feron  
chairman

---

## Literature

- 
- Arb92 Arboraad: Advies inzake grenswaarden voor genotoxisch carcinogene stoffen. Zoetermeer, Arboraad 1992
- Fe94 Feron VJ, Hoeksema C, Arts JHE, Noordam PC, Maas CL. A critical appraisal of the setting and implementation of occupational exposure limits in the Netherlands. *Indoor Environ* 1994; 3: 260-265.
- GR78 Health Council of the Netherlands: Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances. Advies inzake de beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen. The Hague The Netherlands: Health Council of the Netherlands 1975; Report no 1978/19. English translation; report no VAR 1980/5E.
- GR85 Health Council of the Netherlands: Committee Uitgangspunten voor normstelling. Advies inzake Uitgangspunten voor normstelling de inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. The Hague, The Netherlands: Health Council of the Netherlands 1985; report 1985/31.
- GR88 Health Council of the Netherlands: Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances. Advies inzake de beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen II. The Hague, The Netherlands: Health Council of the Netherlands 1988; Report no 1988/04.
- GR94 Health Council of The Netherlands: Committee on the Evaluation of the Carcinogenicity of Chemical Substances. Risk Assessment of Carcinogenic Chemicals in The Netherlands. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994; 19: 14-30.
- MSAE93 Letter of the Minister of Social Affairs and Employment, dated 11 October 1993, to the State Secretary of Welfare Health and Cultural Affairs (see Annex A).
- MSAE94 Besluit Kankerverwekkende stoffen en processen. *Staatsblad* 1994 91.
- TK89 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr.5 Den Haag SdU, 1989.
-

- TK91 SZW/VROM nota: Omgeen met risico's van straling: normstelling ioniserende straling voor arbeid en milieu. TK 21483, 1991.
- Zu91 Van Zutphen LMF, Baumans V, Beijen AC. Proefdieren en dierproeven. Utrecht: Bunge, 1991.

---

A Request for advice

---

B Members of the committee

---

## Annexes





---

## **Request for advice**

---

In a letter dated October 11, 1993, ref DGA/G/TOS/93/07732A, to the State Secretary of Welfare, Health and Cultural Affairs, the Minister of Social Affairs and Employment wrote:

Some time ago a policy proposal has been formulated, as part of the simplification of the governmental advisory structure, to improve the integration of the development of recommendations for health based occupation standards and the development of comparable standards for the general population. A consequence of this policy proposal is the initiative to transfer the activities of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) to the Health Council. DECOS has been established by ministerial decree of 2 June 1976. Its primary task is to recommend health based occupational exposure limits as the first step in the process of establishing Maximal Accepted Concentrations (MAC-values) for substances at the work place.

In an addendum, the Minister detailed his request to the Health Council as follows:

The Health Council should advise the Minister of Social Affairs and Employment on the hygienic aspects of his policy to protect workers against exposure to chemicals. Primarily, the Council should report on health based recommended exposure limits as a basis for (regulatory) exposure limits for air quality at the work place. This implies:

- A scientific evaluation of all relevant data on the health effects of exposure to substances using a criteria-document that will be made available to the Health Council as part of a specific request for advice. If possible this evaluation should lead to a health based recommended exposure limit, or, in

the case of genotoxic carcinogens, a 'exposure versus tumour incidence range' and a calculated concentration in air corresponding with reference tumour incidences of  $10^{-4}$  and  $10^{-6}$  per year.

- The evaluation of documents review the basis of occupational exposure limits that have been recently established in other countries.
- Recommending classifications for substances as part of the occupational hygiene policy of the government. In any case this regards the list of carcinogenic substances, for which the classification criteria of the Directive of the European Communities of 27 June 1967 (67/548/EEG) are used.
- Reporting on other subjects that will be specified at a later date.

In his letter of 14 December 1993, ref U 6102/WP/MK/459, to the Minister of Social Affairs and Employment the President of the Health Council agreed to establish DECOS as a Committee of the Health Council. The membership of the Committee is given in annex B.

---

## Members of the committee

---

The members of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands, are:

- VJ Feron, *chairman*  
professor of toxicology; TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist
  - RB Beems  
toxicologic pathologist; National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven
  - JSM Boleij  
professor of occupational hygiene; Board of the Authorization of Pesticides, Wageningen
  - mr JJAM Brokamp, *advisor*  
Social and Economic Council, The Hague
  - PTh Henderson  
professor of toxicology; University Limburg, Maastricht
  - G de Jong  
occupational physician; Shell International Petroleum Maatschappij, The Hague
  - G de Mik  
toxicologist; National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven
  - J Molier-Blout  
occupational physician; Academic Medical Centre (AMC), Amsterdam
-

- PC Noordam, *advisor*  
Ministry of Social Affairs and Employment, The Hague
- H Roelfzema, *advisor*  
Ministry of Health, Welfare and Sports, Rijswijk
- T Smid  
occupational hygienist; KLM Health Safety & Environment, Schiphol
- GMH Swaen  
epidemiologist; University Limburg, Maastricht
- HG Verschuuren  
toxicologist; DOW Europe, Horgen (Switzerland)
- AAE Wibowo  
toxicologist; Coronel Laboratory, Amsterdam
- F de Wit  
occupational physician; Labour Inspectorate, Deventer
- C Hoeksema, *secretary*  
Health Council of the Netherlands, The Hague

The first draft of the present advisory report was prepared by mrs drs MI Willems, toxicologist, from the TNO-Nutrition and Food Research Institute in Zeist, by contract with the Netherlands Ministry of Social Affairs and Employment.

---

# **Berekening van het risico op kanker**

---

door beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen



---

# **Berekening van het risico op kanker**

door beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen

---

Advies van de Commissie WGD van de Gezondheidsraad

---

aan

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister en de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

---

Nr 1995/06WGD, Den Haag, 18 oktober 1995

---

---

**Dit advies kan als volgt worden aangehaald:**

**Gezondheidsraad: Commissie WGD: Berekening van het risico op kanker. Den Haag:  
Gezondheidsraad, 1995; publikatie nr 1995/06WGD.**

---

**auteursrecht voorbehouden**

---

**ISBN: 90-5549-094-6**

---



---

# Inhoud

---

1	Inleiding	35
1.1	Dit advies	35
1.2	Beoordeling van het risico van genotoxisch carcinogenen	10
1.3	Referentieniveaus voor blootstelling aan genotoxische carcinogene stoffen op het werk	37

---

2	Definities	39
---	------------	----

---

3	Methoden	41
3.1	Selectie van een sleutelonderzoek	41
3.2	Berekening van carcinogene activiteit in proefdieren	16
3.3	Schatting van het gezondheidsrisico voor de mens	43
3.4	Schatting van het gezondheidsrisico voor werknemers, berekening van de HBC-OCR <sub>V</sub>	43

---

	Literatuur	47
--	------------	----

---

	Bijlagen	49
A	De adviesaanvraag	51
B	De commissie	53

---



# Inleiding

---

## 1.1 Dit advies

In februari 1994 werd in Nederland het 'Besluit kankerverwekkende stoffen en processen' van kracht. Hierin zijn voorschriften vastgelegd met betrekking tot de blootstelling aan kankerverwekkende stoffen op het werk (MSAE94). Op grond van deze voorschriften moeten speciale maatregelen worden genomen om werknemers te beschermen tegen blootstelling aan kankerverwekkende stoffen. Daarnaast zullen wettelijke grenswaarden worden vastgesteld voor de blootstelling aan deze stoffen op het werk. Deze grenswaarden moeten worden vastgesteld op basis van een wetenschappelijke beoordeling van de carcinogeniteit van op de werkplek aanwezige stoffen. Op verzoek van de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid worden deze beoordelingen uitgevoerd door de Commissie WGD van de Gezondheidsraad, hierna te noemen 'de commissie'. De commissie doet tevens aanbevelingen voor adviesconcentraties van kankerverwekkende stoffen, overeenkomend met bepaalde referentiewaarden voor het extra risico op kanker. In het voorliggend rapport schetst de commissie de procedure die is gebruikt om te komen tot de vaststelling van deze concentratiewaarden. De opdracht aan de commissie wordt omschreven in bijlage A en een lijst van leden van de commissie is opgenomen in bijlage B.

---

---

## 1.2 Beoordeling van het risico van genotoxische carcinogenen

In 1978 heeft de Commissie 'Beoordeling van carcinogeniteit van stoffen', van de Gezondheidsraad aanbevelingen gedaan om te komen tot mechanistische criteria voor kwantitatieve risicoschatting van carcinogene stoffen. Op basis van het 'multi-stage'-model voor het ontstaan van kanker, maakte die commissie onderscheid tussen twee categorieën kankerverwekkende stoffen, namelijk de genotoxische carcinogenen en de niet-genotoxische carcinogenen. Genotoxische carcinogenen induceren irreversibele veranderingen in het DNA en werken volgens een stochastisch mechanisme. Dit impliceert dat geen drempelwaarde kan worden afgeleid voor de carcinogene werking van de stof. Niet-genotoxische of epigenetische carcinogenen zijn niet direct werkzaam via irreversibele modificaties in het DNA en werken volgens een niet-stochastisch mechanisme. Voor deze stoffen kan wél een drempelwaarde voor de carcinogeniteit worden afgeleid. Deze indeling wordt in Nederland algemeen aanvaard als wetenschappelijke basis voor het beleid ten aanzien van kankerverwekkende stoffen (Fe94, TK91, TK89).

De 'Nederlandse' methode voor risicoschatting van carcinogenen is verscheidene malen besproken in het licht van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen (GR88, GR94). Daarbij kwam de conclusie naar voren dat een classificatie van carcinogenen in genotoxisch en niet-genotoxisch nog steeds zinvol is.

De vraag of een carcinogeen in staat is het kankerproces te initiëren, dat wil zeggen een irreversibele verandering in het DNA te bewerkstelligen, is cruciaal voor de risicoschatting. Hoewel deze vraag kan worden verduidelijkt door middel van diverse genotoxiciteitsanalyses, moet de classificatie van de verbinding plaatsvinden op basis van het totale toxiciteitsprofiel. Voor de schatting van de incidentie van kanker bij lage doses wordt het lineaire-extrapolatiemodel beschouwd als de aangewezen methode. Verwacht mag worden dat deze methode zal leiden tot een overschatting van de carcinogeniteit van een verbinding bij blootstelling aan lage doses.\* De commissie benadrukt dat toepassing van de lineaire-extrapolatiemethode op de experimentele en epidemiologische gegevens niet vanzelfsprekend is. Als de wetenschappelijke gegevens duidelijke aanwijzingen bevatten dat het lineaire model niet voldoet, kan de voorkeur uitgaan naar andere modellen. Indien geen gegevens voorhanden zijn over de dosis-respons-curve in het lage-dosisgebied, is het lineaire-extrapolatiemodel echter de aangewezen standaardmethode voor genotoxische carcinogenen.

---

\* Voor een discussie van de problemen en onzekerheden die verbonden zijn aan een kwantitatieve schatting van het kankerrisico op basis van dierproefgegevens, met name van de problemen die zich voordoen bij de risicoschatting bij lage geëxtrapoleerde doses van genotoxische carcinogenen, wordt verwezen naar de documenten GR78 en GR94.

---

De Commissie 'Beoordeling van carcinogeniteit van stoffen' bestudeert momenteel (1995) opnieuw de aannamen en de diverse mathematische modellen voor kwantitatieve risicoschatting van genotoxische carcinogenen. De studie is onder meer gewijd aan de onzekerheden die de lineaire-extrapolatiemethode met zich brengt. Een rapport wordt begin 1996 verwacht.

---

### **1.3 Referentieniveaus voor blootstelling aan genotoxisch carcinogene stoffen op het werk**

Grenswaarden voor de blootstelling aan niet-carcinogenen en niet-genotoxische carcinogenen op het werk, de zogenoemde MAC-waarden (Maximaal Aanvaarde Concentratie), worden in Nederland volgens een drie-trapsprocedure vastgesteld. In de eerste stap, die van gezondheidskundige aard is, geeft de commissie een gezondheidskundige advieswaarde voor blootstelling op het werk (HBR-OEL). Voor het afleiden van een HBR-OEL wordt uitgegaan van het niveau waarbij (nog) geen effecten worden waargenomen die nadelig zijn voor de gezondheid (NOAEL), in combinatie met een onzekerheids- of veiligheidsfactor (VF). In de tweede fase evalueert de Subcommissie MAC-waarden van de Sociaal Economische Raad de sociaal-economische en technische haalbaarheidsaspecten van het toepassen van de HBR-OEL als wettelijke grenswaarde en beveelt zij een operationele MAC aan. In de derde fase stelt de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een wettelijk bindende MAC-waarde vast (Fe94). Op vergelijkbare wijze worden wettelijk bindende grenswaarden voor blootstelling aan genotoxische carcinogenen vastgesteld.

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de commissie zogeheten risicogetallen af (Health-Based Calculated - Occupational Cancer Risk Values: HBC-OCRv) voor beroepsmatige blootstelling aan genotoxisch kankerwekkende stoffen. Daarbij wordt het eerdergenoemde lineaire-extrapolatiemodel gebruikt, tenzij uit andere wetenschappelijke onderzoeken blijkt dat een ander model geschikter is.

De commissie baseert haar schatting van de carcinogene activiteit bij voorkeur op betrouwbare gegevens afkomstig van onderzoek bij mensen. In veel gevallen ontbreken deze gegevens echter, en worden gegevens afkomstig van proefdieren gebruikt. Uit de van mens of dier afkomstige gegevens over de effecten van blootstelling aan een genotoxisch carcinogene stof wordt het levenslange kankerrisico berekend. Dit gebeurt aan de hand van het lineaire-extrapolatiemodel, waarbij de commissie uitgaat van de afwezigheid van een drempel voor de carcinogene werking van de stof. Uit deze waarde wordt de HBC-OCRv berekend, waarbij rekening wordt gehouden met het gegeven dat blootstelling op de werkplek beperkt is tot het werkzaam leven en de werkdag.

---

De HBC-OCRV maakt het mogelijk doses en luchtconcentraties te berekenen voor de referentiewaarden voor het kankerrisico op het werk. De commissie wijst erop dat deze referentiewaarden betrekking hebben op een overmatige sterfte aan kanker, terwijl de kankerrisicowaarden die tot stand komen aan de hand van dierproeven (ook) zijn gebaseerd op tumoren die niet noodzakelijk de dood van het dier tot gevolg hebben. In haar rapporten over individuele genotoxisch carcinogene stoffen zal de commissie de concentratieniveaus aangeven die samenhangen met een extra kans op overlijden aan kanker van 4 per 1000 en 4 per 100 000 door blootstelling tijdens het werkzaam leven.\* Blootstelling aan kankerverwekkende stoffen op het werk kan leiden tot andere gezondheidsschadelijke effecten dan kanker bij concentraties die lager zijn dan het concentratieniveau dat samenhangt met de referentiewaarde voor het kankerrisico. In haar rapporten over de carcinogeniteit van individuele stoffen zal de commissie dan ook de laatstgenoemde concentraties vergelijken met de relevante gezondheidskundige advieswaarden, indien deze beschikbaar zijn. Is dat laatste niet het geval, dan zal het toxiciteitsprofiel van de stof worden nagegaan met behulp van bestaande beoordelingen, die zijn opgesteld door andere nationale of internationale organen.

---

\* Deze referentiewaarden met betrekking tot het kankerrisico zijn vastgesteld naar aanleiding van het verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (MSAE93, zie bijlage A)

---

## Definities

---

In dit hoofdstuk worden verscheidene begrippen gedefinieerd die een essentiële rol spelen bij de beoordeling van de carcinogeniteit van een bepaalde stof.

- *Carcinogene activiteit*  
De carcinogene activiteit van een bepaalde verbinding wordt gedefinieerd als de toename van de incidentie van tumoren binnen de proefpopulatie of onderzoeksgroep, toe te schrijven aan blootstelling gedurende een bepaalde proefperiode of waarnemingsperiode, en vergeleken met de tumorincidentie in een controlegroep.
  - *Dosis*  
Opname van een stof per eenheid van lichaamsgewicht, gewoonlijk uitgedrukt in mg/kg.
  - *Dagelijkse dosis*  
Opname van een stof per eenheid van lichaamsgewicht per dag, gewoonlijk uitgedrukt in mg/kg.
  - *Luchtconcentratie*  
De massaconcentratie van een stof in lucht, gewoonlijk uitgedrukt in mg/m<sup>3</sup>.
  - *Carcinogeen risiconiveau (in termen van de dosis)*  
De cumulatieve tumorincidentie in een menselijke populatie, toegeschreven aan een levenslange blootstelling aan een constante dagelijkse dosis van een carcinogene stof. Levenslang wordt beschouwd als 75 jaar gedurende 365 dagen per jaar.
  - *Carcinogeen risiconiveau (in termen van de luchtconcentratie)*  
De cumulatieve tumorincidentie in een menselijke populatie, toegeschreven aan een levenslange blootstelling aan een constante concentratie van een carcinogene
-

stof in de lucht. Onder levenslang wordt verstaan 75 jaar gedurende 365 dagen per jaar, 24 uur per dag.

- *Blootstellingssituatie op het werk*

In de arbeidssituatie wordt iemand geacht gedurende 40 jaar, 48 weken per jaar, 5 dagen per week, 8 uur per dag te worden blootgesteld.



## Methoden

---

Als onderdeel van de procedure om te komen tot een HBC-OCRv, maakt de commissie gebruik van standaardmethoden voor:

- de selectie van onderzoeksresultaten die gebruikt kunnen worden bij het berekenen van de HBC-OCRv
- schatting van de carcinogene activiteit
- schatting van de dagelijkse dosis (in het geval van chronische, levenslange blootstelling) verbonden met een gegeven carcinogene activiteit
- de extrapolatie van kankerincidentie bij levenslange blootstelling naar de incidentie bij blootstelling gedurende de periode van het arbeidzame leven
- afleiding van een HBC-OCRv.

---

### 3.1 Selectie van een sleutelonderzoek

De commissie herhaalt haar standpunt dat het de voorkeur verdient conclusies over de carcinogene activiteit van een stof te baseren op gegevens over mensen. Goed bruikbare epidemiologische onderzoeken zijn echter dun gezaaid en derhalve moet de afleiding van HBC-OCRv's in de meeste gevallen worden gebaseerd op gegevens over proefdieren.

De commissie vergelijkt en beoordeelt de beschikbare studies naar carcinogeniteit op geschiktheid voor analyse van carcinogene activiteit. Naast de criteria ten aanzien van de experimentele kwaliteit van een onderzoek is een belangrijk criterium voor de keuze dat de duur van de blootstelling ten minste eenvierde deel en de duur van de

---

experimentele periode ten minste de helft bedraagt van de standaard-levensverwachting van het proefdier.

Verder wordt de voorkeur gegeven aan onderzoeken die wat betreft de werksituatie het meest relevant zijn. Ten aanzien van de tumorgegevens zal voor de kwantitatieve risicoschatting niet worden uitgegaan van het totale aantal tumoren maar van het aantal dieren met tumoren.

### 3.2 Berekening van carcinogene activiteit in proefdieren

De carcinogene activiteit, uitgedrukt als incidentie per eenheid van de dagelijkse dosis of per eenheid van luchtconcentratie, wordt door lineaire extrapolatie berekend uit de laagste dosis of luchtconcentratie die heeft geleid tot een significante toename van het aantal dieren waarbij tumoren optreden in vergelijking met de controlegroep(en). Kwaadaardige tumoren, alsmede goedaardige tumoren waarvan wordt vermoed dat ze kwaadaardig kunnen worden bij de mens, worden in aanmerking genomen. Indien geen informatie aanwezig is over het aantal dieren waarbij de tumoren zijn gevonden, maakt de commissie een schatting van dat aantal. De carcinogeniteit per eenheid van de dagelijkse dosis wordt berekend als:

$$I_{dosis} = \frac{I_e - I_c}{D \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsdagen per week}/7}$$

waarbij:

- $I_{dosis}$  de carcinogene activiteit is die toe te schrijven is aan de blootstelling aan de stof per eenheid van de dagelijkse dosis gedurende de gehele verwachte levensduur, waarbij een lineaire dosis-responsrelatie wordt aangenomen, gewoonlijk uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht per dag
- $I_e$  en  $I_c$  de tumorincidenties vertegenwoordigen in respectievelijk de groep van blootgestelde proefdieren en de controlegroep
- $D$  de toegediende dagelijkse dosis is, gewoonlijk uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht
- $X_{po}$  en  $X_{pe}$  respectievelijk de blootstellingstijd en de duur van het experiment voorstellen
- $L$  de standaard-levensverwachting is voor de diersoort in kwestie (zie tabel 2).

Voor de carcinogene activiteit per eenheid van luchtconcentratie geldt een soortgelijke formule:

$$I_{concentratie} = \frac{I_e - I_c}{C \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times \text{blootstellingsuren per dag}/24 \times \text{blootstellingsdagen per week}/7}$$

waarbij:

- $I_{\text{concentratie}}$  de carcinogene activiteit is die toe te schrijven is aan de blootstelling aan de stof per eenheid van luchtconcentratie, gewoonlijk uitgedrukt in mg per m<sup>3</sup>
- $I_e$  en  $I_c$  de tumorincidenties vertegenwoordigen in respectievelijk de groep van blootgestelde proefdieren en de controlegroep
- $C$  de concentratie is waaraan de dieren worden blootgesteld, gewoonlijk uitgedrukt in mg per m<sup>3</sup>
- $X_{po}$  en  $X_{pe}$  respectievelijk de blootstellingstijd en de duur van het experiment voorstellen
- $L$  de standaard-levensverwachting is voor de diersoort in kwestie (zie tabel 2).

Waarden voor de grootheden die nodig zijn voor de berekening van de carcinogene activiteit, zoals levensverwachting, lichaamsgewicht en dagelijkse voedsel- en waterconsumptie, worden bij voorkeur ontleend aan het geselecteerde onderzoek. Zijn deze gegevens niet beschikbaar, dan zal de commissie standaardwaarden gebruiken (zie tabel 1 en 2).

---

### 3.3 Schatting van het gezondheidsrisico voor de mens

Om het extra kankerrisico voor de mens over de totale verwachte levensduur te kunnen schatten, wordt aangenomen dat er geen verschil is tussen proefdieren en mensen op het gebied van de kinetiek, het mechanisme van tumorinductie, gevoeligheid van doelorgaan, enz. Wanneer relevante gegevens beschikbaar zijn over dergelijke verschillen, zal de commissie deze in beschouwing nemen.

Zoals tabel 2 laat zien, gaat de commissie ervan uit dat mensen gemiddeld 75 jaar oud worden en 70 kg wegen. De duur van de blootstelling wordt gesteld op 24 uur per dag, 7 dagen per week, 52 weken per jaar. De hoeveelheid ingeademde lucht per dag wordt voor de gemiddelde mens gesteld op 18 m<sup>3</sup>.

---

### 3.4 Schatting van het gezondheidsrisico voor werknemers, berekening van de HBC-OCR<sub>V</sub>

Om het extra kankerrisico voor mensen tijdens beroepsmatige blootstelling over de gehele levensduur te kunnen schatten, dat wil zeggen: om de HBC-OCR<sub>V</sub> vast te kunnen stellen, wordt aangenomen dat werknemers gedurende 40 jaar, 8 uur per dag, 5 dagen per week, 48 weken per jaar worden blootgesteld. De hoeveelheid ingeademde lucht per 8-urige werkdag wordt gesteld op 10 m<sup>3</sup>.

De HBC-OCR<sub>V</sub> wordt berekend uit de carcinogene activiteit voor blootstelling over de gehele verwachte levensduur per eenheid van de dosis ( $I_{\text{dosis}}$ ) of per eenheid

---

Tabel 1 Standaardwaarden voor dosisberekeningen.<sup>a</sup>

dier	geslacht	standaard levensverwachting	lichaamsgewicht kg	voedsel <sup>b</sup> g per dag	water <sup>b</sup> ml per dag
rat	mannetje	1000 dagen <sup>c</sup>	0,5	20 (40)	25 (50)
	vrouwtje	1000 dagen	0,35	17,5 (50)	20 (57)
muis	mannetje	750 dagen <sup>c</sup>	0,03	3,6 (120)	5 (167)
	vrouwtje	750 dagen	0,025	3,25 (130)	5 (200)
hamster <sup>d</sup>	mannetje	900 dagen	0,130	-	12 (90)
	vrouwtje	900 dagen	0,150	-	14 (90)

<sup>a</sup> Tenzij anders vermeld, zijn de waarden ontleend aan Gol84.

<sup>b</sup> Tussen haakjes wordt de dagelijkse voedsel- en waterconsumptie gegeven in g resp. in ml per kg lichaamsgewicht.

<sup>c</sup> GR85

<sup>d</sup> Zu91

van luchtconcentratie ( $I_{concentratie}$ ) door rekening te houden met de verschillen in blootstellingsduur en inademingssnelheid tussen levenslange en beroepsmatige blootstelling. Uitgaande van de carcinogene activiteit per eenheid van de dosis,  $I_{dosis}$ , luidt de formule als volgt:

$$HBC-OCR\ V = I_{dosis} \times \frac{40\text{jaar}}{75\text{jaar}} \times \frac{48\text{weken}}{52\text{weken}} \times \frac{5\text{dagen}}{7\text{dagen}} \times (10\text{m}^3) \times (70\text{kg})^{-1}$$

Wanneer wordt uitgegaan van de carcinogene activiteit per eenheid van luchtconcentratie,  $I_{concentratie}$ , luidt de formule als volgt:

$$HBC-OCR\ V = I_{concentratie} \times \frac{40\text{jaar}}{75\text{jaar}} \times \frac{48\text{weken}}{52\text{weken}} \times \frac{5\text{dagen}}{7\text{dagen}} \times \frac{8\text{uur}}{24\text{uur}} \times \frac{10\text{m}^3/8\text{uur}}{18\text{m}^3/24\text{uur}}$$

of

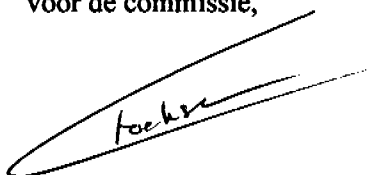
$$HBC-OCR\ V = I_{concentratie} \times \frac{40\text{jaar}}{75\text{jaar}} \times \frac{48\text{weken}}{52\text{weken}} \times \frac{5\text{dagen}}{7\text{dagen}} \times \frac{10\text{m}^3}{18\text{m}^3}$$

Tabel 2 Standaardwaarden voor de mens voor levenslange blootstelling en voor blootstelling op de werkplek

blootstellingssituatie	duur van blootstelling	inademing
levenslang	75 jaar, 24 uur per dag, 7 dagen per week, 52 weken per jaar	18 m <sup>3</sup> per 24 uur
werkplek	40 jaar, 8 uur per dag, 5 dagen per week, 48 weken per jaar	10 m <sup>3</sup> per 8-urige werkdag

---

Den Haag, 18 oktober 1995  
voor de commissie,



mw ir C Hoeksema  
secretaris



prof dr VJ Feron  
voorzitter

---



---

## Literatuur

- 
- Arb92 Arboraad: Advies inzake grenswaarden voor genotoxisch carcinogene stoffen. Zoetermeer, Arboraad 1992.
- Fe94 Feron VJ, Hoeksema C, Arts JHE, Noordam PC, Maas CL. A critical appraisal of the setting and implementation of occupational exposure limits in the Netherlands. *Indoor Environ* 1994; 3: 260-265.
- GR78 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Advies inzake de beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad 1975; adviesnr 1978/19. Engelse vertaling; report no VAR 1980/5E.
- GR85 Gezondheidsraad: Commissie Uitgangspunten voor normstelling. Advies inzake Uitgangspunten voor normstelling de inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag. Gezondheidsraad 1985; adviesnr 1985/31.
- GR88 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Advies inzake de beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen II. Den Haag: Gezondheidsraad 1988; adviesnr 1988/04.
- GR94 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Risk Assessment of Carcinogenic Chemicals in The Netherlands. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994; 19: 14-30.
- MSAE93 Letter of the Minister of Social Affairs and Employment, dated 11 October 1993, to the State Secretary of Welfare Health and Cultural Affairs (see Annex A).
- MSAE94 Besluit Kankerverwekkende stoffen en processen. *Staatsblad* 1994 91.
- TK89 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr.5 Den Haag SdU, 1989.
- TK91 SZW/VROM nota: Omgaan met risico's van straling: normstelling ioniserende straling voor arbeid en milieu. TK 21483, 1991.
- Zu91 Van Zutphen LMF, Baumans V, Beijen AC. Proefdieren en dierproeven. Utrecht: Bunge, 1991.
-





---

A De adviesaanvraag

B De commissie

---

## Bijlagen



---

## De adviesaanvraag

---

In een brief van 11 oktober 1993, ref DGA/G/TOS/93/07732A, aan de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, schreef de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid:

Enige tijd geleden is in het kader van de vereenvoudiging van de adviesstructuur van de rijksoverheid het voornemen ontwikkeld om een betere integratie tot stand te brengen ten aanzien van de advisering bij de gezondheidskundige onderbouwing van de normering voor de werkplek met die voor het algemene gezondheidsbeleid. Een gevolg van dit voornemen is het initiatief om de activiteiten van de Werkgroep van Deskundigen (WGD) te brengen onder de vleugelen van de Gezondheidsraad. De WGD is een bij ministeriële beschikking van 2 juni 1976 ingestelde adviescommissie. De WGD heeft als belangrijkste taak om gezondheidskundige adviezen op te stellen als eerste stap in het proces van vaststelling van Maximaal Aanvaarde Concentraties (MAC-waarden) voor stoffen op de werkplek.

Het gedetailleerde voorstel betreffende de uit te voeren werkzaamheden door de Gezondheidsraad luidde als volgt:

De Gezondheidsraad zal de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid adviseren ten aanzien van gezondheidskundige aspecten van het arbeidsbeschermingsbeleid inzake chemische stoffen op de werkplek. Met name gaat het hierbij om het opstellen van gezondheidskundige adviezen ter onderbouwing van (wettelijke) grenswaarden voor de kwaliteit van de lucht op de werkplek. In concreto betreft het:

- Een wetenschappelijke evaluatie van de van belang zijnde beschikbare gegevens over de gezondheidskundige aspecten van de stoffen aan de hand van het bij de adviesaanvraag toegeleverde

criteria-document. Zo mogelijk wordt een advies afgesloten met een gezondheidskundige advieswaarde, dan wel, voor genotoxische carcinogenen, met een 'blootstelling versus tumorincidentie range', waarbij inbegrepen een berekende luchtconcentratie corresponderend met een tumorreferentie-incidentie van  $10^{-4}$  en  $10^{-6}$  per jaar.

- Het evalueren van korte toetsingsdocumenten i.c. van onderbouwingen van recentelijk vastgestelde buitenlandse werkplekgrenswaarden.
- Het adviseren over, dan wel opstellen van onderbouwde classificatievoorstellen t.b.v. het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid gehanteerd worden. Dit betreft in elk geval de lijst van kankerverwekkende stoffen, waarbij als classificatiecriteria de criteria gelden zoals die in EG-verband in het kader van de Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 (67/548/EEG) betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen worden gehanteerd bij de indeling van kankerverwekkende stoffen.
- Het opstellen van adviezen met betrekking tot andere (nader te specificeren) onderwerpen.

In zijn brief van 14 december 1993, ref U 6102/WP/MK/459, aan de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid toonde de Voorzitter van de Gezondheidsraad zich bereid tot de instelling van de Werkgroep van Deskundigen als een commissie van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie wordt gegeven in bijlage B.

---

## De commissie

---

De Werkgroep van Deskundigen is als volgt samengesteld:

- VJ Feron, *voorzitter*  
hoogleraar toxicologie; TNO Voeding, Zeist
  - RB Beems  
dierpatholoog; RIVM, Bilthoven
  - JSM Boleij  
hoogleraar arbeidshygiëne; LU, Wageningen
  - JJAM Brokamp, *adviseur*  
Sociaal Economische Raad, Den Haag
  - PTh Henderson  
hoogleraar toxicologie; Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht
  - G de Jong  
bedrijfsarts; Shell Internationale Petroleum Maatschappij, Den Haag
  - G de Mik  
toxicoloog; RIVM, Bilthoven
  - J Molier-Bloot  
bedrijfsarts; AMC, Amsterdam
  - PC Noordam, *adviseur*  
Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
  - H Roelfzema, *adviseur*  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Rijswijk
-

- T Smid  
arbeidshygiënist; KLM Arbo Services, Schiphol
- GMH Swaen  
epidemioloog; Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht
- HG Verschuuren  
toxicoloog; DOW Europa, Horgen (Zwitserland)
- AAE Wibowo  
toxicoloog; Coronel Laboratorium, Amsterdam
- F de Wit  
bedrijfsarts; Arbeidsinspectie, Deventer
- C Hoeksema, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

De eerste versie van dit rapport is voorbereid door mw drs MI Willems, toxicoloog van TNO Voeding, Zeist, in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.