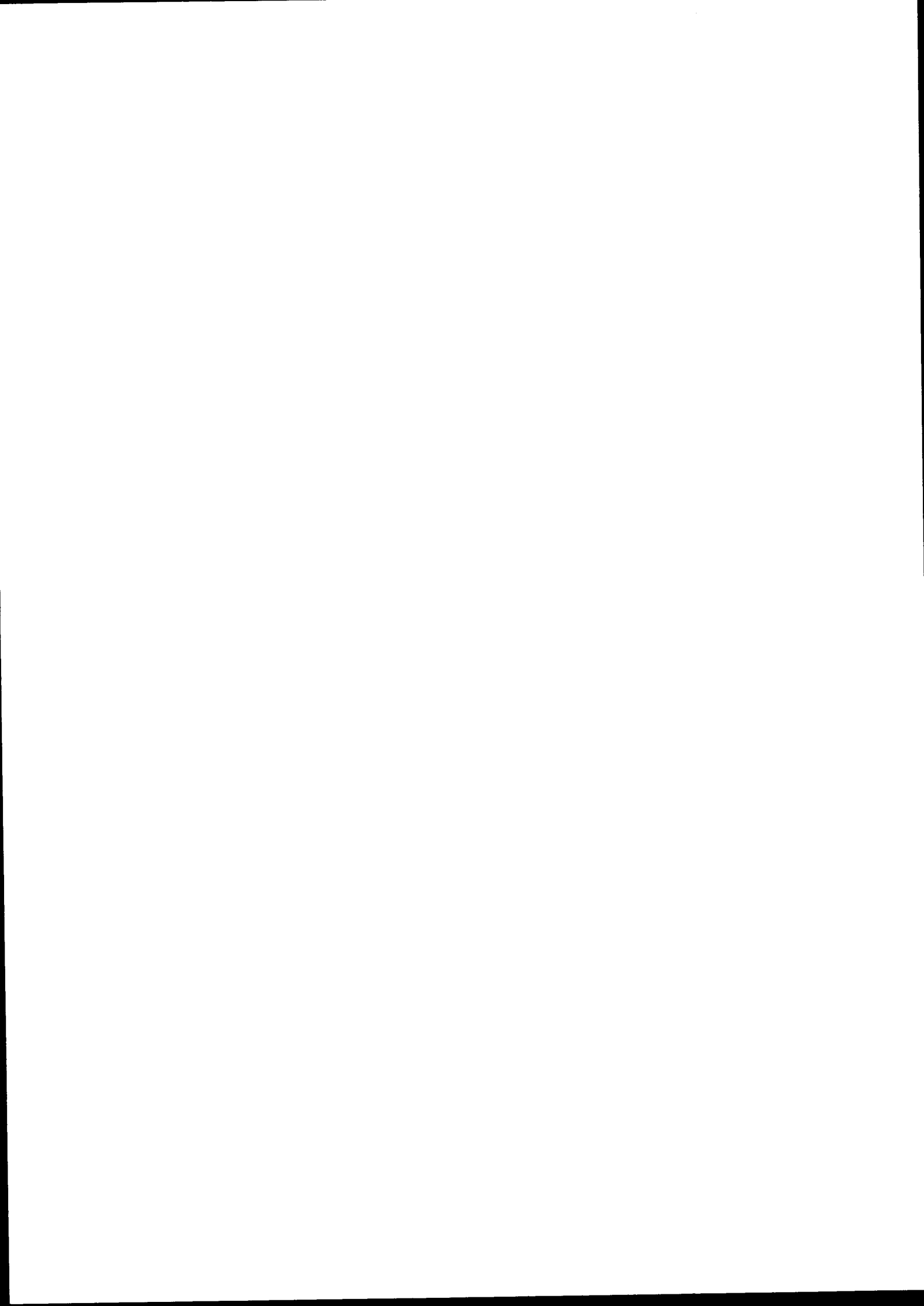

**Toxicologische advieswaarden
voor blootstelling aan stoffen**

**Toxicology-based recommended
exposure limits**



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

Onderwerp : aanbieding rapport
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U3409/96/WFP/WB/442-I1
Bijlagen : 1
Datum : 29 augustus 1996

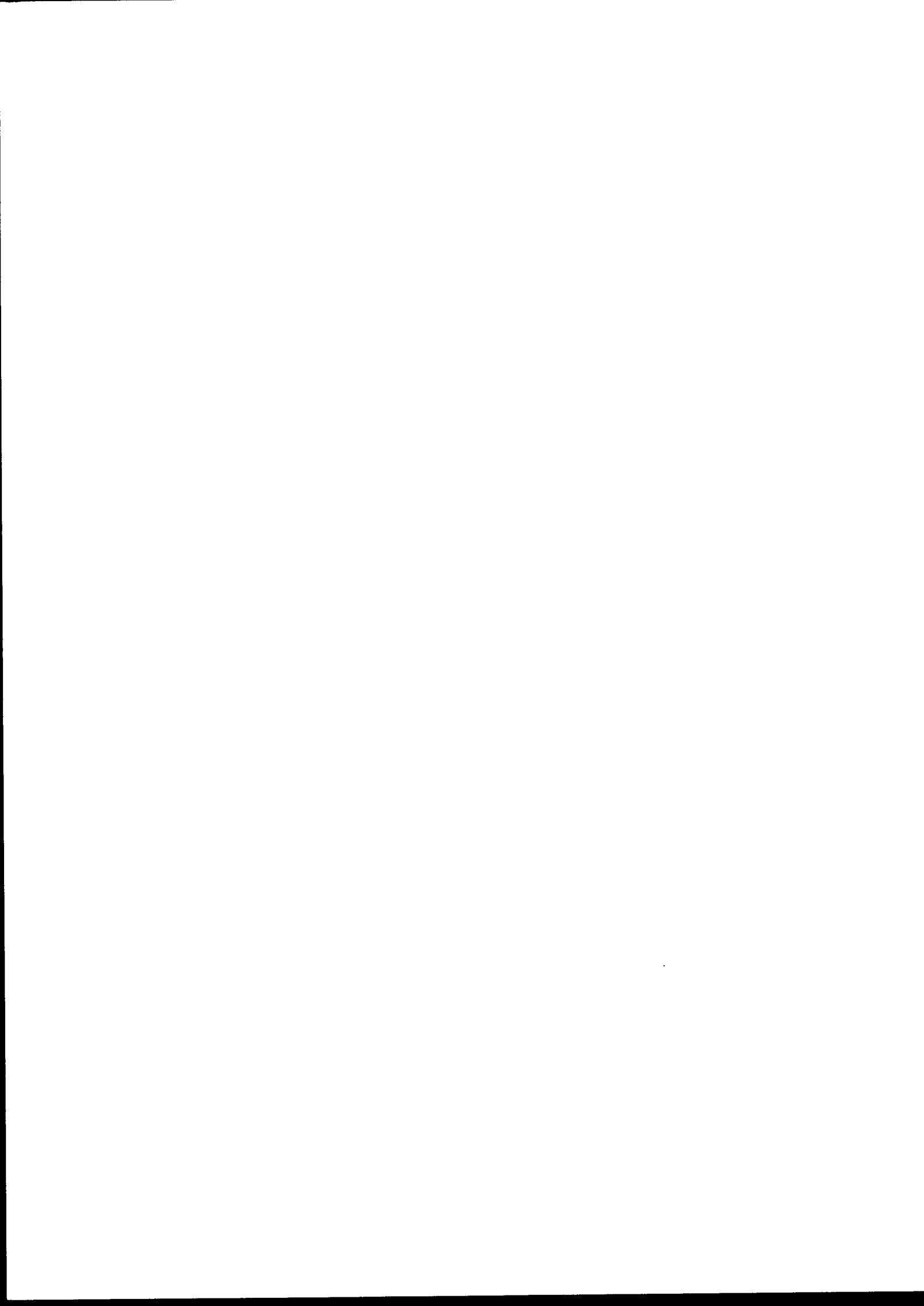
Mijn voorganger heeft in 1993 een aanzet gegeven tot een nieuwe beschouwing over de toxicologische beoordeling van stoffen door de Gezondheidsraad. Het eerste resultaat van de beraadslagingen van de daartoe door hem ingestelde commissie bied ik u - gehoord de Beraadsgroep Toxicologie - hierbij aan.

De Gezondheidsraad adviseerde eerder over de toxicologische beoordeling van stoffen, onder meer via het rapport 'Advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht. Algemene beschouwingen' (1977/07) en het rapport 'Uitgangspunten voor normstelling. De inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen' (1985/31). Voor carcinogene stoffen stelde de Raad een afzonderlijke benadering voor (zie 'De beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen II'; 1988/04). In het voorliggende rapport wordt op de eerdere aanbevelingen voortgeborduurd en gepleit voor een gelijklopende benadering van de diverse groepen stoffen. De nadruk zou daarbij moeten liggen in het verkrijgen van inzicht in het verband tussen blootstelling en respons, in het bijzonder in het gebied van relatieve lage blootstelling, zoals die veelal, zij het vaak langdurig, op de werkplek en in het milieu voorkomt.

Postadres
Postbus 1236
2280 CE Rijswijk
Telefoon (070) 340 75 20
Telefax (070) 340 75 23



Bezoekadres
Bogaard Centre
Sir Winston Churchillaan 366-368
2285 SJ Rijswijk



Voorzitter

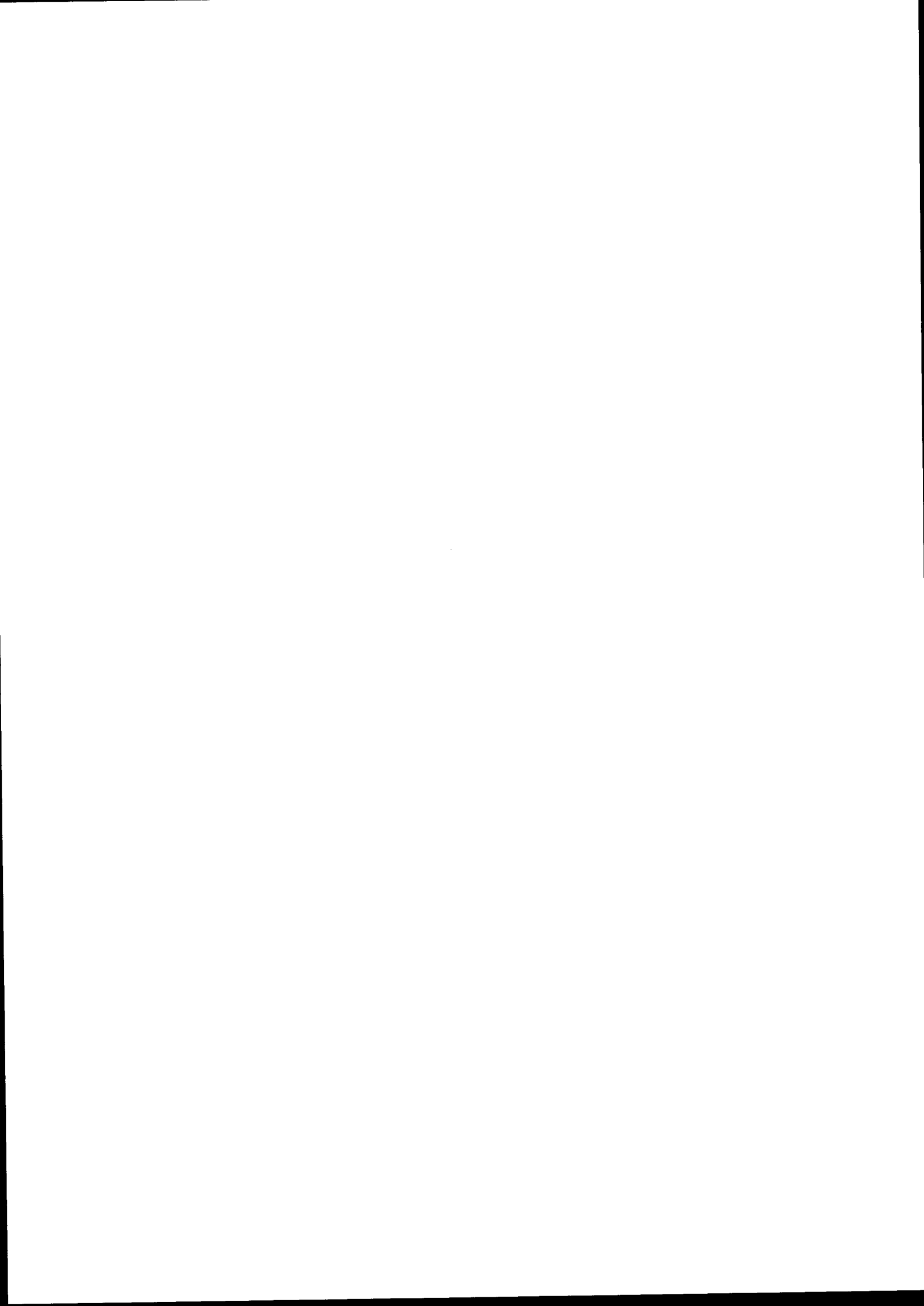
Onderwerp : aanbieding rapport
Ons kenmerk : U3409/96/WFP/WB/442-I1
Pagina : 2
Datum : 29 augustus 1996

De denkbeelden van de commissie vereisen nader onderzoek; zij doet daartoe voorstellen in haar rapport. Ik moge u verzoeken dat onderzoek te laten uitvoeren. Op onderdelen acht de commissie een nadere uitwerking op grond van de huidige kennis mogelijk. Die uitwerking zal in de komende maanden door de Gezondheidsraad ter hand worden genomen.



prof dr JJ Sixma





Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen

Gezondheidsraad: Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr 1996/12, Rijswijk, 29 augustus 1996

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden. Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/12.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 90-5549-124-1

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 11

1 Inleiding 17

1.1 Commissie, vraagstelling, werkwijze 17

1.2 Opzet van het rapport 18

1.3 Achtergrond 18

2 Begrippenkader 23

2.1 Blootstelling, effect en respons 23

2.2 Gezondheid en gezondheidsschade 24

2.3 Werkingsmechanismen 27

2.4 Afleiden van toxicologische advieswaarden 29

3 Informatie over de toxiciteit van een stof 31

3.1 Integraal toxiciteitsprofiel 31

3.2 Humane gegevens 32

3.3 Dierproeven 34

3.4 In vitro-experimenten 35

3.5 Biokinetiek en biodynamiek 35

3.6 Structuur-activiteitsrelaties (SAR's) 36

3.7 Combinatiewerking van stoffen 36

3.8 Conclusies en aanbevelingen 37

4	Toxicologische advieswaarden en het voorspellen van gevolgen 41
4.1	Blootstelling-responsrelaties 41
4.2	Gezondheidskundige advieswaarden 43
4.3	Voorspellen van mogelijke gezondheidsschade 44
4.4	Conclusie en aanbeveling 45

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

	Bijlagen 51
A	Vraagstelling 53
B	De commissie 55
C	Methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden 57

	Engelse vertaling 61
--	----------------------

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Vooraf

Het in dit rapport gebezigde begrip *toxicologische advieswaarde* is nieuw. Het heeft betrekking op de dosis of concentratie van een stof die bepaalde gevolgen voor de gezondheid in een blootgestelde bevolking teweegbrengt. Bij het afleiden van een toxicologische advieswaarde worden alleen gegevens over de giftigheid van een stof en de interpretatie van die gegevens door deskundigen in ogenschouw genomen. De *gezondheidskundige* advieswaarde, die is gericht op het voorkómen van voor de gezondheid schadelijke effecten, is een bijzondere toxicologische advieswaarde.

Toxicologische advieswaarden

Met haar stoffenbeleid beoogt de Nederlandse overheid onder meer de gezondheid van de mens te beschermen tegen de mogelijk schadelijke inwerking van stoffen die door menselijk handelen in het milieu zijn gebracht. Daartoe stelt zij grenzen aan de concentraties van stoffen in bodem, water, lucht, voedsel e.d. Grondslag voor die grenswaarden vormen door deskundigen afgeleide *gezondheidskundige advieswaarden*. Blootstelling aan concentraties gelijk aan of kleiner dan die advieswaarde, ook gedurende lange tijd, zal de gezondheid van een blootgestelde en diens nakomelingen naar redelijke verwachting niet schaden. Voor sommige stoffen wordt ten behoeve van het stoffenbeleid geen gezondheidskundige advieswaarde maar een bepaalde *toxicologische advieswaarde* afgeleid; bij voortdurende blootstelling aan een concentratie gelijk

aan die waarde is de kans dat een voor de gezondheid schadelijk effect optreedt, naar redelijke verwachting niet groter dan een nader gespecificeerde, kleine waarde. Voor zogeheten genotoxische kankerverwekkende stoffen is het in Nederland gebruikelijk om een toxicologische advieswaarde af te leiden met als uitgangspunt een extra kans op kanker van 1 op de miljoen bij levenslange blootstelling (een door de overheid als verwaarloosbaar beschouwd niveau). Een gezondheidskundige advieswaarde is te beschouwen als een bijzondere toxicologische advieswaarde, namelijk de waarde waarbij de kans op een voor de gezondheid schadelijk effect naar redelijke verwachting juist nul is.

Naast de genoemde grenswaarden hanteert de overheid ook andersoortige normen. Een voorbeeld zijn interventiewaarden; bij overschrijding van de interventiewaarde neemt de overheid maatregelen om de gezondheid te beschermen of verplicht ze anderen tot het nemen van dergelijke maatregelen. Ook aan interventiewaarden liggen toxicologische advieswaarden ten grondslag: blootstelling aan concentraties onder de desbetreffende toxicologische advieswaarde in nader aan te geven blootstellingsomstandigheden zal de gezondheid naar redelijke verwachting slechts tot op een zekere - nader te omschrijven - hoogte schaden. Een voorbeeld zijn interventiewaarden bij episoden van verhoogde luchtverontreiniging.

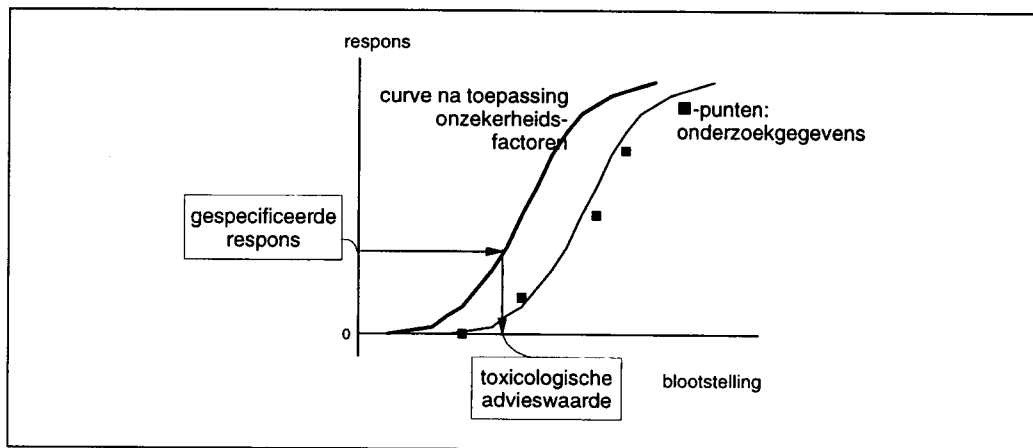
Dit rapport

In het voorliggende rapport bespreekt de Commissie 'Afleiding gezondheidskundige advieswaarden' van de Gezondheidsraad (kortweg: de commissie) hoe in het algemeen uit toxiciteitsgegevens en de resultaten van epidemiologisch onderzoek toxicologische advieswaarden voor stoffen kunnen worden afgeleid. Daarmee geeft ze een aanzet tot een herziening en uitbreiding van het rapport van de zogeheten Commissie Van Genderen van de Gezondheidsraad uit 1985. Aanleiding vormde de wetenschappelijke discussie in de afgelopen tien jaar over het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden. Daarnaast blijkt de overheid steeds meer behoefte te hebben aan inzicht in de effecten die optreden bij bepaalde, vaak onvermijdelijke niveaus van blootstelling en de omvang van het optreden van die effecten - de respons - binnen de blootgestelde bevolking.

Het voorliggende rapport bevat geen uitputtende bespreking van het genoemde onderwerp. In overeenstemming met de door de voorzitter van de Gezondheidsraad gestelde taak geeft de commissie aan op welke punten bijstelling of aanvulling van het eerdere rapport gewenst is en welke onderwerpen de Gezondheidsraad nader in studie zou moeten nemen.

Centrale plaats voor blootstelling-responsrelaties

Het onderzoek naar de schadelijke werking van een stof is thans in belangrijke mate gericht op het vaststellen van blootstellingsniveaus waarbij schade niet is te verwachten. De commissie bepleit om het verkrijgen van inzicht in het verband tussen blootstelling en respons centraal te stellen. Uit zo'n verband kunnen dan op een systematische wijze toxicologische advieswaarden worden afgeleid. Schematisch gezien komt het voorstel van de commissie neer op hetgeen in onderstaande figuur is afgebeeld.

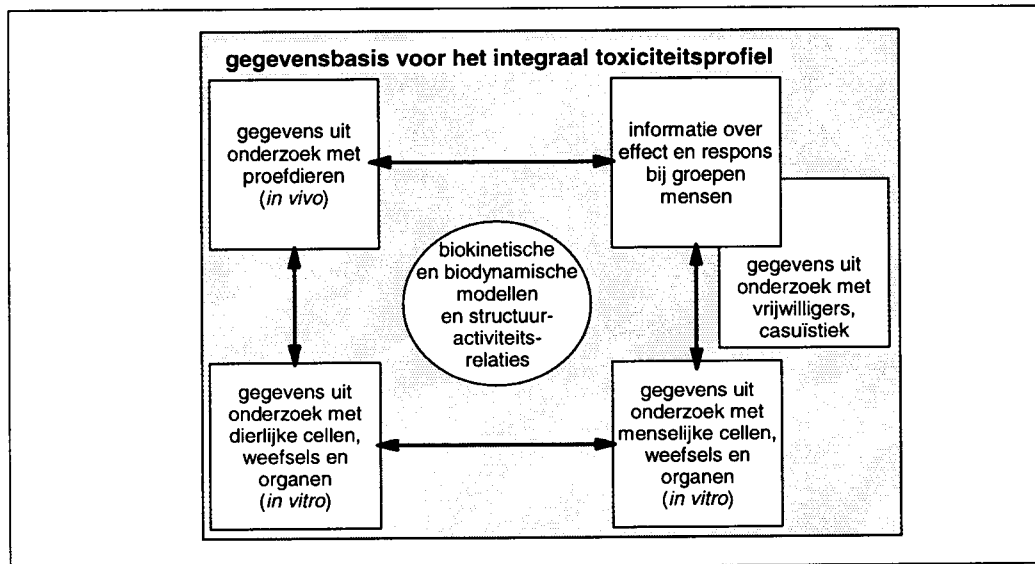


De afleiding van een toxicologische advieswaarde geschiedt in een aantal stappen. Allereerst wordt getracht uit de beschikbare dierexperimentele of epidemiologische gegevens blootstelling-responsfuncties af te leiden voor voor de mens schadelijke effecten. Door het toepassen van onzekerheidsfactoren komt men tot een blootstelling-responsfunctie die de grondslag vormt voor de te bepalen toxicologische advieswaarden. Deze onzekerheidsfactoren brengen onder meer de onzekerheid in rekening bij de extrapolatie van dier naar mens en de onzekerheid over verschillen in gevoeligheid tussen de leden van de te beschermen bevolking. Deze procedure moet garanderen dat naar redelijke verwachting de kans op het optreden van gezondheidseffecten bij de blootgestellten niet wordt onderschat.

Integraal toxiciteitsprofiel

Gegevens over de invloed van blootstelling aan een stof op de gezondheid zijn afkomstig uit verscheidene bronnen. De commissie beveelt aan deze gegevens zoveel mogelijk in samenhang te beschouwen. Daarbij kunnen modellen voor de lotgevallen van een stof in het lichaam (biokinetiek) en voor de werking van een stof of zijn omzet-

tingsproducten in een doelwitorgaan (biodynamiek) behulpzaam zijn. Ook algemeen inzicht in het verband tussen chemische structuur en werkzaamheid van een stof zou in dit verband dienstig kunnen zijn. Die benadering, die de commissie aanduidt als het verkrijgen van een integraal toxiciteitsprofiel, biedt naar haar mening de beste waarborg voor een optimaal gebruik van de beschikbare gegevens en voor een effectieve en efficiënte sturing van het toxiciteitsonderzoek. Dat kan ook leiden tot vermindering van het benodigde aantal dierproeven. In onderstaande figuur is de gegevensbasis voor het integraal toxiciteitsprofiel samengevat.



Aanbevelingen

De commissie meent dat het in verband met het opstellen van het integraal toxiciteitsprofiel van een stof het aanbeveling verdient om:

- het ontwikkelen van methoden om de blootstelling bij epidemiologisch onderzoek beter te schatten en het toepassen van biomarkers voor het bepalen van de blootstelling en het vroegtijdig opsporen van effecten te stimuleren
- gegevens over de biokinetiek en biodynamiek van een stof een belangrijke rol te laten spelen bij de extrapolatie van dier naar mens en van de ene blootstellingsroute naar een andere
- nadere informatie te verzamelen over de betrouwbaarheid van de huidige biokinetische en biodynamische modellen
- het toepassen van dergelijke modellen bij het protocollaire toxiciteitsonderzoek te bevorderen, dat daardoor kan worden gestuurd via beslismomen, hetgeen de doelmatigheid ten goede komt

- methoden en procedures van onderzoek bij vrijwilligers naar de biokinetiek en de omzetting van een stof in het lichaam te stimuleren
- de toepassingsmogelijkheden van structuur-activiteitsmodellen bij het beoordelen van de risico's van blootstelling aan stoffen voor de gezondheid van de mens nader te onderzoeken, omdat dergelijke modellen de doelmatigheid van het toxiciteitsonderzoek kunnen bevorderen.

Afleiden van gezondheidkundige advieswaarden

Voor het afleiden van *gezondheidkundige advieswaarden* is in Nederland en ook daarbuiten de zogeheten NOAEL*-onzekerheidsfactor-benadering in zwang (deze methode stond centraal in het rapport van de Commissie Van Genderen). De gezondheidkundige advieswaarde wordt verkregen door de NOAEL te delen door een factor die onzekerheden in de beschikbare gegevens en in het vertalen van de gegevens naar de te beschermen bevolkingsgroep in rekening brengt. In de praktijk worden sporadisch andere methoden toegepast. De commissie meent dat er behoefte is aan methoden die op systematische manier gebruik maken van gegevens over de relatie tussen blootstelling en respons. In het bijzonder de zogeheten 'benchmark dose'-benadering is volgens haar in dit opzicht veelbelovend. Alvorens deze benadering als alternatief kan worden ingevoerd, is echter meer ervaring met het toepassen ervan nodig. De commissie beveelt aan om voor een reeks van stoffen die in het verleden in het kader van het arbeidsomstandigheden- en het milieubeleid zijn beoordeeld, gezondheidkundige advieswaarden af te leiden met de 'benchmark dose'-methode. Zo kan worden vastgesteld welke gegevens benodigd zijn om de methode te kunnen toepassen en welke vragen zich bij de extrapolatie van BMD naar advieswaarde voordoen.

Nadere rapportage

Nadere rapportage door de Gezondheidsraad acht de commissie gewenst over:

- de interpretatie van de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek
- de methodiek voor het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel en de relaties tussen de verschillende typen toxiciteitsonderzoek
- hoe bij het afleiden van toxicologische advieswaarden rekening kan worden gehouden met de toxicologie van (complexe) mengsels en met co-factoren als geluid, stank, hitte, trillingen en psychosociale factoren
- de methodiek van het benutten van responsgegevens bij het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden, zij het na het beschikbaar komen van de resultaten

* NOAEL: no observed adverse effect level. Het is het hoogste blootstellingsniveau waarbij in proefdieren of bij mensen geen nadelig, aan de blootstelling toe te schrijven, effect op de gezondheid is waargenomen.

van een studie naar de toepassingsmogelijkheden van de 'benchmark dose'-benadering; bijzondere aandacht verdient in dat geval het extrapoleren van blootstelling-responsverbanden naar het blootstellingstraject waar gegevens ontbreken.

De commissie meent dat de aanbevelingen van de Commissie Van Genderen hun geldigheid nog niet hebben verloren. De wenselijkheid van een inzichtelijke procedure bij het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden - en voor andere typen toxicologische advieswaarden geldt dit evenzeer - wordt thans breed onderschreven. Op onderdelen verdienen de eerdere bevindingen aanvulling, en de commissie heeft die zojuist aangegeven. Door de nu aanbevolen benadering te volgen en bij het toxiciteitsonderzoek het accent te leggen op het verkrijgen van inzicht in het verband tussen blootstelling en respons, kunnen alle typen stoffen binnen eenzelfde beoordelingskader worden gebracht.

Inleiding

1.1 Commissie, vraagstelling, werkwijze

In 1985 publiceerde de Gezondheidsraad het rapport 'Uitgangspunten voor normstelling'¹. Daarin gaf de Commissie Van Genderen* aan hoe advieswaarden ter bescherming van de mens op inzichtelijke wijze uit een toxicologische beoordeling van stoffen kunnen worden afgeleid. Het rapport beperkte zich tot advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen.

De voorzitter van de Gezondheidsraad stelde in 1993 de 'Stuurgroep Afleiding gezondheidkundige advieswaarden' in. Deze stuurgroep kreeg tot taak om na te gaan of het rapport van de Commissie Van Genderen aan herziening toe is, en, zo ja, deze herziening voor te bereiden. De Raadsvoorzitter stelde deze vraag omdat sedert 1985 in de wetenschappelijke literatuur uitgebreid is gediscussieerd over methoden om, ten behoeve van het overheidsbeleid, uit toxicologische gegevens advieswaarden af te leiden. Ook andere benaderingen dan de methode van de Commissie Van Genderen passeerden daarbij de revue. Verder wordt de overheid steeds meer met vragen geconfronteerd over de aard en omvang van de effecten die bij bepaalde blootstellingsniveaus zouden kunnen optreden. Het verschaffen van houvast bij het beantwoorden van die vragen vereist een uitbreiding van de aanpak van de Commissie Van Genderen.

De stuurgroep kreeg in juli 1995 de status van een commissie van de Gezondheidsraad, zoals bedoeld in de artikelen 27 en 30.1 van de Gezondheidswet. De Raadsvoor-

* Prof dr H van Genderen was voorzitter van die commissie.

zitter vroeg de commissie op korte termijn een 'programmeringsadvies' op te stellen, dat zou moeten aangeven welke onderdelen methoden voor het afleiden van advieswaarden nadere studie door de Raad verdienen. De vraag van de voorzitter is vermeld in bijlage A en de samenstelling van de commissie in bijlage B.

Het voorliggende rapport bevat het bedoelde 'programmeringsadvies'. Conceptteksten werden voorbereid door dr RA Woutersen van TNO Voeding te Zeist in opdracht van de Gezondheidsraad en in samenspraak met dr WF Passchier van het secretariaat van de Gezondheidsraad.

1.2 Opzet van het rapport

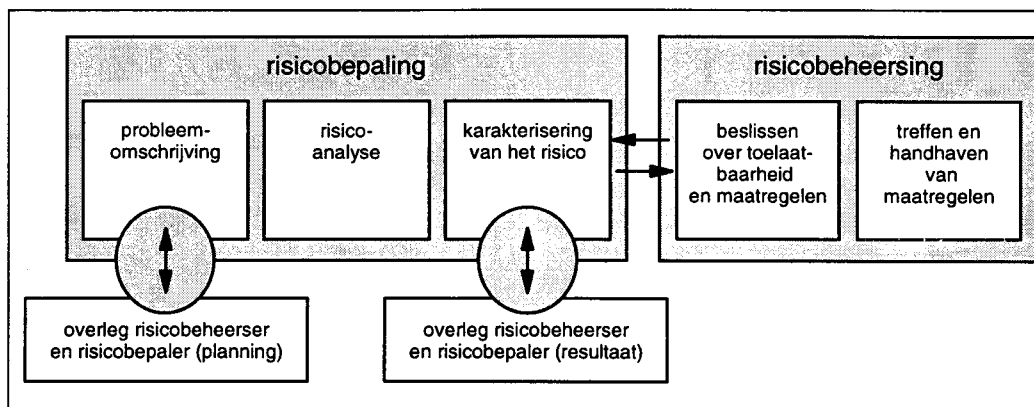
Hoofdstuk 1 besluit met een schets van de achtergrond waartegen de aanbevelingen van de commissie moeten worden gezien. Die achtergrond wordt in hoofdstuk 2 nader ingekleurd, waarna de commissie in hoofdstuk 3 de gegevens bespreekt die aan een oordeel over de risico's van blootstelling aan een stof ten grondslag liggen. In hoofdstuk 4 komt het afleiden van advieswaarden aan de orde. De conclusies en aanbevelingen van de commissie zijn opgesomd in de samenvatting aan het begin van het rapport.

1.3 Achtergrond

Risicobepaling en risicobeheersing

Menselijk handelen kan de gezondheid van mens en milieu schaden, bijvoorbeeld door blootstelling aan stoffen die door het handelen vrijkomen. Het beoordelen van de aan het handelen verbonden risico's en het nemen van maatregelen om ze te beheersen valt te structureren als een proces van risicobepaling en risicobeheersing (zie o.a. figuur 1 in het rapport 'Niet alle risico's zijn gelijk' van een andere commissie van de Gezondheidsraad²). Onderdeel van de fase van risicobepaling is het nagaan op welke wijze de gezondheid kan worden geschaad en wat het verband is tussen blootstelling aan stressoren (waaronder stoffen) en schadelijke effecten. Op risicobepaling volgt risicobeheersing*. In die fase worden vragen beantwoord als: is het risico toelaatbaar, en: welke maatregelen kunnen worden getroffen om het risico (verder) in te perken. Risicobeheersing vormt het domein van de beleidsverantwoordelijken.

* De termen 'risicobepaling' en 'risicobeheersing' zijn de pendanten van de Engelse begrippen 'risk assessment' en 'risk management'. Het laatste begrip wordt in de literatuur in uiteenlopende betekenissen gebruikt. De hier gegeven betekenissen komen overeen met die van de Amerikaanse Environmental Protection Agency. In kringen van deskundigen op het terrein van arbeidsomstandigheden duidt 'risk management' veelal alleen de laatste stap in figuur 1 aan, te weten het treffen en handhaven van maatregelen. Weer anderen laten 'risk management' slaan op het gehele proces van risicobepaling, risicobeoordeling en het treffen van maatregelen.



Figuur 1 Samenhang tussen risicobepaling en risicobeheersing.

Effecten van stoffen

De toxicologische beoordeling van stoffen, dat wil zeggen het vaststellen van de toxische eigenschappen van stoffen en van verbanden tussen blootstelling en toxisch effect, is onderdeel van de risico-analyse. Naar de mening van de commissie is die beoordeling vooral een taak van deskundigen. Zoals in figuur 1 is aangegeven, hebben deskundigen contact met beleidsverantwoordelijken over de presentatie van hun bevindingen (karakterisering van het risico), in het bijzonder in relatie tot het doel van de beoordeling. Het resultaat van dat overleg is van invloed op de wijze waarop bij de beoordeling met onzekerheden en met lacunes in kennis wordt omgegaan.

Normstelling

In de fase van risicobeheersing wordt beslist over de toelaatbaarheid van het risico. De bijdrage van blootstelling aan een stof tot het risico wordt daarbij veelal getoetst aan normen die de grens aangeven tussen te aanvaarden en niet te aanvaarden blootstelling. Voorbeelden van dergelijke normen zijn de MAC-waarde voor een stof in de lucht op de werkplek, de concentratie die overeenkomt met het in het milieubeleid vastgesteld maximaal toelaatbare risiconiveau, en de toegestane dagelijkse inname* van een stof met het voedsel. Aan de normen liggen wetenschappelijk overwegingen met betrekking tot de toxiciteit van een stof ten grondslag, uitgedrukt in de vorm van 'toxicologische advieswaarden'. Het afleiden van deze waarden is een onderdeel van de fase van risicobepaling (risico-analyse en risicokarakterisering).

* vaak ook aanvaardbare dagelijkse inname (acceptable daily intake) genoemd

Toxicologische advieswaarden

In 'Uitgangspunten voor normstelling' stond het afleiden van 'advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen' centraal. De Commissie Van Genderen omschreef 'advieswaarde' als:

schatting van het hoogste, nog gezondheidskundig verantwoorde niveau van blootstelling aan een stof*

Uit de omschrijving en de toelichting volgt dat bij overschrijding van de advieswaarde** effecten die schadelijk zijn voor de gezondheid van de blootgestelden, niet meer met redelijke zekerheid zijn uit te sluiten. Bij blootstelling die overeenkomt met de advieswaarde of lager is dat wel het geval, ook als sprake is van blootstelling jaar in jaar uit.

Het begrip advieswaarde van de Commissie Van Genderen is verbonden met een bepaalde opvatting over de toxische werking van een stof, namelijk dat een drempelwaarde van de blootstelling is aan te geven waarbij of waaronder geen voor de gezondheid schadelijk effect te verwachten is. Voor bepaalde typen mutagene, carcinogene en immunotoxische stoffen lijkt het niet goed mogelijk, noch theoretisch, noch experimenteel, zo'n drempelwaarde vast te stellen. De Commissie Van Genderen betrok deze stoffen niet in haar rapport.

De huidige commissie kiest een breder uitgangspunt. Zij beoogt alle typen stoffen en werkingsmechanismen, althans in principe, in haar beschouwing te betrekken. De commissie richt zich in dit rapport daarom primair op het vaststellen van de relaties tussen blootstelling en het optreden van gezondheidseffecten. Met behulp van die verbanden moeten *toxicologische advieswaarden* worden afgeleid. Het begrip toxicologische advieswaarde omschrijft de commissie als:

niveau van blootstelling aan een stof dat, rekening houdend met lacunes in kennis en met onzekerheid over de interpretatie van toxiciteitsgegevens, naar redelijke verwachting niet leidt tot een kans op optreden van een nader omschreven gezondheidseffect in een nader omschreven bevolkingsgroep groter dan een nader omschreven waarde.

-
- * De Commissie Van Genderen liet deze definitie vergezeld gaan van de volgende toelichting: De advieswaarde wordt aangegeven als maximale dagelijkse dosering, of als maximale concentratie in één of meer milieucompartimenten, inclusief drinkwater en voedingsmiddelen. Deze waarde dient tot stand te komen op grond van een zo objectief mogelijke beoordeling van de toxicologische gegevens door deskundigen en met inachtneming van een veiligheidsfactor. De gegeven advieswaarden zullen in het algemeen vergezeld zijn van aanwijzingen voor de gebruiksmogelijkheden en beperkingen
- ** De commissie duidt het begrip 'advieswaarde' van de Commissie Van Genderen aan als 'gezondheidskundige advieswaarde'. Zie verderop.
-

Volgens deze omschrijving moet bij elke toxicologische advieswaarde dus worden aangegeven:

- wat het gezondheidseffect is waarop de waarde betrekking heeft
- wat de hoogste kans op optreden van dat effect is
- voor welke bevolkingsgroep de advieswaarde geldt.

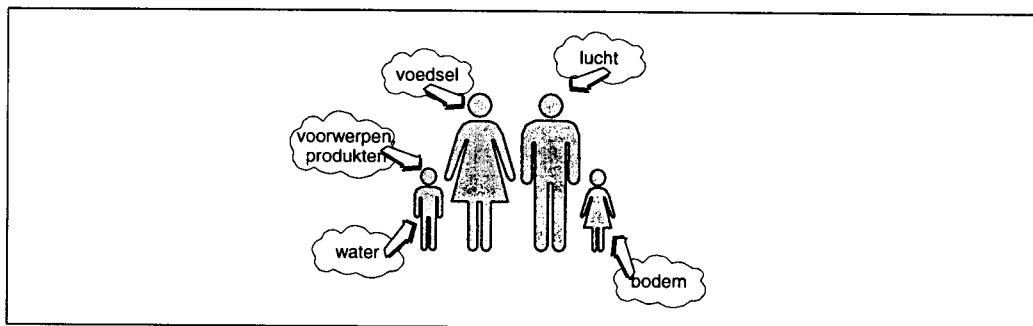
Verder is het noodzakelijk te vermelden wat 'niveau van blootstelling' inhoudt: gaat het om kortdurende of chronische blootstelling, is de blootstelling eenmalig of intermitterend e.d. Aan de omschrijving van toxicologische advieswaarde ligt de overweging ten grondslag om bij het in rekening brengen van de onzekerheden de schadelijke werking van de stof op de gezondheid niet te onderschatten.

Het advieswaarde-concept van de Commissie Van Genderen, door de huidige commissie aangeduid als *gezondheidskundige advieswaarde*, is een bijzonder geval van een toxicologische advieswaarde. Bij een blootstelling gelijk aan of kleiner dan de gezondheidskundige advieswaarde is de kans op optreden van een voor de gezondheid schadelijk effect naar redelijke verwachting nul.

Begrippenkader

2.1 Blootstelling, effect en respons

Het in contact komen met een stof kan leiden tot een lokale toxische werking en tot opname van de stof in het lichaam. In het laatste geval zorgen transport- en omzettingsprocessen er voor dat de stof en zijn omzettingsproducten organen bereiken en vervolgens daar deelnemen aan of inwerken op de biochemische processen. Is er sprake van een verstoring van die processen, dan kan een nadelige invloed op de gezondheid het gevolg zijn. In het ergste geval kan dit leiden tot sterfte.



Figuur 2 Voornaamste vormen van blootstelling aan een stof.

Onder *blootstelling* verstaat de commissie het in aanraking komen van een organisme met een stof zó dat deze vervolgens op het organisme kan inwerken. De belangrijkste blootstellingsroutes zijn in figuur 2 schematisch aangegeven. Inwerking op het or-

ganisme vindt plaats na inademing, na inslikken of via de huid. Wil men de blootstelling in maat en getal uitdrukken, dan is het nodig op te geven hoe lang en hoe vaak iemand in aanraking is geweest met welke concentratie van de stof in lucht, water, voedsel, enz.³

Men spreekt ook van *inwendige* blootstelling. In navolging van de Commissie Van Genderen verstaat de commissie daaronder de hoeveelheid van een stof die zich in het lichaam bevindt. Ze gebruikt daarvoor bij voorkeur de term 'lichaamsbelasting' ('body burden'). Voor het effect in organen is de mate waarin de lichaamsbelasting *biologisch beschikbaar** is van belang. De hoeveelheid in het lichaam is niet alleen afhankelijk van de ingenomen of toegediende hoeveelheid, maar ook van de snelheid waarmee stoffen worden omgezet, afgebroken en verwijderd.

De commissie maakt geen onderscheid tussen de begrippen *dosis* en *dosering*, en spreekt bij voorkeur van dosis. Onder dosis verstaat ze de toegediende of ingenomen hoeveelheid van een stof per eenheid van lichaamsmassa. Hoewel deze grootheid dimensieloos is**, raadt zij aan getalswaarden van de dosis te laten volgen door 'eenheden' als g/kg of mg/kg.

De gevolgen van de blootstelling worden aangeduid met de begrippen effect en respons. De commissie hanteert de volgende omschrijving:

- *effect*
De reactie van een organisme (mens of dier) - op de korte of de lange termijn - op de blootstelling aan een stof. Voorbeelden van effecten zijn: veranderingen in morfologie, fysiologie, bloeddruk, groei, ontwikkeling of levensduur.
- *respons*
De fractie personen in de blootgestelde bevolkingsgroep bij wie een bepaald effect optreedt ten gevolge van de blootstelling (of: de fractie dieren in de blootgestelde groep waarbij een bepaald effect optreedt ten gevolge van de blootstelling).

2.2 Gezondheid en gezondheidsschade

Gezondheid als resultante van diverse factoren

De auteurs van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning herkennen in het begrip gezondheid vijf elementen⁴. Gezondheid:

- is een optimale aanpassing aan gegeven omstandigheden, of optimaal functioneren
- bestaat als een dynamisch evenwicht of wisselwerking tussen endogene en omgevingsfactoren

* Dat wil zeggen: aanwezig is in een vorm waarin de stof in wisselwerking kan treden met cellen of biologisch belangrijke moleculen.

** In de toxicologie wordt de hoeveelheid van een stof meestal in massa-eenheden uitgedrukt.

Tabel 1 Factoren die de gezondheidstoestand bepalen.

<i>exogene factoren</i>
omgevingsfactoren
leefstijl
sociale omgeving

<i>endogene factoren</i>
erfelijke factoren
verworven eigenschappen

<i>volksgezondheidsbeleid</i>
preventie
gezondheidsvoorlichting
gezondheidszorg

- kent zowel fysieke als psychische als sociale aspecten
- speelt zich af op organisch, functioneel en sociaal niveau
- heeft subjectieve en objectieve aspecten.

Deze elementen geven aan dat een uitspraak over een uit gezondheidskundig oogpunt verantwoorde situatie behalve empirisch vast te stellen, ook subjectieve en sociaal en cultureel bepaalde aspecten heeft. De gezondheidstoestand is in deze zienswijze de resultante van de wisselwerking tussen exogene factoren of determinanten, endogene determinanten en de gezondheidszorg (tabel 1; ^{5 6}). Tot de exogene determinanten behoren omgevingsfactoren, zoals stoffen in lucht, water en voedsel, straling, geluid, bacteriën en andere micro-organismen, individueel gedrag, zoals eet- en drinkgewoonten, roken en geneesmiddelengebruik, en de sociale omgeving.

De invloed van blootstelling aan een bepaalde stof op de gezondheid kan dus niet op zichzelf worden beschouwd. Tegelijkertijd treedt immers blootstelling aan andere stoffen op, laten andere omgevingsfactoren zich gelden en zijn de overige exogene factoren, de erfelijke factoren, de verworven eigenschappen en de kwaliteit van het systeem van gezondheidszorg van belang. Dat wil niet zeggen dat het verzamelen van gegevens over de toxische eigenschappen van een stof en het op grond van die kennis aangeven van schadelijke, aanvaardbare en na te streven niveaus van blootstelling zinloos is. De ervaring heeft geleerd dat deze gegevens of dat dergelijke niveaus zinvol kunnen zijn voor een beschermingsbeleid. Bij de uitvoering van het beleid zal echter rekening moeten worden gehouden met andere mogelijke invloeden.

Het vaststellen van gezondheidsschade

Voor het afleiden van toxicologische advieswaarden is het nodig dat de gegevens over verbanden tussen de blootstelling aan stoffen en het optreden van gezondheidseffecten aan bepaalde voorwaarden voldoen. De commissie deelt de zienswijze, neergelegd in het rapport over advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht⁷, dat:

- kwantitatieve gegevens over effecten van meetbare en gemeten concentraties, de expositieduur mede in rekening brengend, aanwezig zijn
- de effecten moeten meetbaar zijn als morfologische, functionele of biochemische veranderingen, òf als objectiveerbare ongewenste beïnvloeding van het psychisch welbevinden
- er moet een vaststaand of zeer waarschijnlijk causaal verband bestaan tussen de ongewenste beïnvloeding van de gezondheid en de intensiteit, de frequentie en de duur van expositie aan het agens
- de effecten moeten relevant zijn uit het oogpunt van gezond functioneren.

Leidt blootstelling aan een stof tot pathologische effecten, zoals overlijden of een ziekte, dan zal men zonder aarzelen het gevolg als relevant uit het oogpunt van gezond functioneren karakteriseren. Dat zal ook het geval zijn met het optreden van aangeboren afwijkingen. Reflexen op prikkeling van chemosensoren, die kunnen leiden tot hinder, en andere, tijdelijke fysiologische reacties van het organisme zijn daarentegen niet zonder meer als schadelijk voor de gezondheid aan te merken. Verder zijn met behulp van gevoelige biochemische en moleculair-biologische technieken thans effecten meetbaar die zich vroeger aan de waarneming onttrokken. Deze 'nieuwe' effecten spelen zich af op een laag (veelal cellulair) niveau van biologische organisatie; in welke mate ze een voorbode zijn van het dysfunctioneren van organen en van het organisme als geheel is veelal een bron van speculatie.

De commissie is met de Commissie Van Genderen van mening dat van geval tot geval door deskundigen moet worden beoordeeld of waargenomen effecten op de korte of de lange termijn als schadelijk voor de gezondheid van individuen zijn aan te merken. Bij die beoordeling moeten onder meer de volgende vragen worden beantwoord:

- Wordt het effect gekarakteriseerd door functionele storingen of morfologische afwijkingen in het organisme?
- Is het effect onomkeerbaar of laat het zich herstellen onder invloed van herstel- en compensatiemechanismen van het organisme?
- Kan de blootstelling resulteren in een overbelasting van de compensatie- en herstelmechanismen waardoor op den duur toch gezondheidsschade zou kunnen optreden, of de weerbaarheid van het organisme afneemt?

- Is het effect, hoewel als zodanig niet van direct belang voor de gezondheid, toch te beschouwen als een signaal (biomarker) voor, eventueel latere, wel relevante effecten?

Een bevestigend antwoord op één of meer van deze vragen zal bijdragen tot de vaststelling dat blootstelling aan de stof als nadelig voor de gezondheid moet worden beschouwd.

In het algemeen tracht het lichaam nadelige effecten van blootstelling aan stoffen zoveel mogelijk te voorkomen of te compenseren. Dit zal niet altijd volledig lukken. Allerlei andere factoren spelen een rol in dit proces. Voorbeelden zijn: temperatuur en luchtvochtigheid kunnen de inname en opname van een stof in het lichaam beïnvloeden; gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen kan de verwerkingsmechanismen beïnvloeden; reeds aanwezige ziekten en handicaps zullen mede de ernst bepalen van de gezondheidseffecten die samenhangen met de blootstelling aan de stof in kwestie.

De toxicologische informatie over een stof zal, onder meer door de zojuist genoemde modifierende factoren, die van individu tot individu en van situatie tot situatie kunnen verschillen, altijd een marge van onzekerheid bevatten. Bij het afleiden van toxicologische advieswaarden zal deze onzekerheid een rol spelen bij het kiezen van waarden voor de onzekerheidsfactoren.

2.3 Werkingsmechanismen

Voorbeelden van stoornissen die de gezondheid nadelig beïnvloeden, en die kunnen worden teweeggebracht door blootstelling aan stoffen, zijn: verstoring van de celdeling, veranderingen in de eiwitsynthese, verstoring van enzymsystemen, membraanveranderingen, verstoring van de cellulaire energievoorziening, irreversibele DNA-schade, verstoring van DNA-herstelprocessen, vermindering van de beschikbaarheid van essentiële bouwstoffen en veranderingen van de water- en elektrolytenhuishouding. Deze stoornissen kunnen tal van abnormale processen tot gevolg hebben, zoals een versneld of juist langzamer afsterven van cellen, verstoorde uitwisseling van informatie tussen cellen, verminderde biosynthese, verstoring van weefselopbouw of weefselstructuren, die zich uiteindelijk manifesteren in pathologische effecten. De werkingsmechanismen die bij deze effecten een rol spelen kan men in enkele typen indelen.*

Bij een *niet-stochastisch of deterministisch werkingsmechanisme* treedt het schadelijk effect pas op bij het overschrijden van een zogeheten drempeldosis en neemt vervolgens de schade met toenemende dosis toe. Kenmerkend voor dit werkingsmechanisme is dat in het dosistraject van nul tot en met de drempeldosis processen in het li-

* Het gaat in dit rapport om modelmatige beschrijvingen ten behoeve van het afleiden van toxicologische advieswaarden.

chaam ervoor zorgen dat er geen pathologisch effect optreedt. De drempeldosis voor een bepaald effect verschilt in principe van individu tot individu; de variatie kan aanzienlijk zijn. Het kritische nadelige effect* van verreweg de meeste onderzochte stoffen blijkt te berusten op een deterministisch werkingsmechanisme.

Bij een *stochastisch werkingsmechanisme* neemt over een bepaald dosistraject de kans op een effect toe met toenemende dosis; een drempeldosis waarbij en waaronder die kans nul is, is in het algemeen niet vast te stellen.**

De indeling in stochastische en deterministische effecten is sedert de jaren 70 gepropageerd door de International Commission on Radiological Protection (ICRP) in het kader van aanbevelingen voor de bescherming tegen blootstelling aan ioniserende straling⁸. Deze tweedeling is niet zonder kritiek gebleven; effecten op het zenuwstelsel zouden, bijvoorbeeld, niet in dit keurslijf passen⁹. Een Canadees rapport over de toxicologische beoordeling van stoffen spreekt over 'traditionele deterministische' en 'traditionele niet-deterministische' effecten¹⁰. In de tweede groep is de categorie 'chronische, cumulatieve' effecten van belang. Een door de WHO bijeen gebrachte groep deskundigen op het gebied van luchtverontreiniging stelde voor om niet meer over drempeldoses van stoffen te spreken (die de kern vormen van het deterministische model), maar de aandacht vooral op de vorm van de dosis-responsrelaties te richten¹¹. Zij baseerde die uitspraak onder andere op bevindingen dat voor stofvormige luchtverontreiniging en voor ozon dergelijke drempelwaarden moeilijk zijn vast te stellen¹². Daarnaast zijn er diverse meldingen dat bij relatief lage blootstellingsniveaus van stoffen die niet essentieel zijn voor het leven, effecten kunnen optreden die de gezondheid lijken te bevorderen of de weerstand van het organisme lijken te verhogen^{13 14}.

Het indelen van stoffen op grond van de effecten die ze kunnen veroorzaken, en het werkingsmechanisme dat aan die effecten ten grondslag ligt, is dus vaak niet eenvoudig. Verder zijn voor sommige typen effecten onvoldoende gegevens voorhanden om een uitspraak over het werkingsmechanisme te kunnen doen. De indeling in stochastisch en deterministisch, hoewel niet altijd strikt toe te passen, acht de commissie echter nog steeds bruikbaar in het kader van de toxicologische beoordeling van stoffen.

* Onder het kritische nadelige effect verstaat de commissie het effect dat als schadelijk voor de gezondheid wordt beschouwd en bij toenemende blootstelling als eerste optreedt.

** Dit werkingsmechanisme heeft in het algemeen betrekking op onomkeerbare effecten op moleculaire schaal, bijvoorbeeld onomkeerbare DNA-veranderingen.

verzamelen van toxiciteitsgegevens van een stof	leidt tot integraal toxiciteitsprofiel
beoordelen en interpreteren van de gegevens met betrekking tot betekenis voor de mens	
selecteren van gegevens die kwantitatieve informatie kunnen leveren over de relatie tussen blootstelling en effect en respons	leidt tot blootstelling-responsrelaties voor bepaalde effecten
extrapoleren van de gegevens naar de mens	randvoorwaarde: respons bij een gegeven blootstelling moet in elk geval niet worden onderschat
afleiden van toxicologische advieswaarden	blootstelling bij een gegeven respons voor een bepaald effect (of afwezigheid van respons)

Figuur 3 Afleiden van toxicologische advieswaarden uit het integraal toxiciteitsprofiel van een stof.

2.4 Afleiden van toxicologische advieswaarden

Proces

De stappen bij het afleiden van toxicologische advieswaarden zijn aangegeven in figuur 3. De eerste stap vormt het samenbrengen van de toxiciteitsgegevens van een stof in de vorm van een 'integraal toxiciteitsprofiel' (zie hoofdstuk 3). Dan moet de vraag worden beantwoord: kunnen deze gegevens informatie verschaffen over de gevolgen van blootstelling voor mensen in de beschouwde bevolkingsgroep?*. Op grond van dat antwoord volgt het selecteren van gegevens die het mogelijk maken een verband te leggen tussen blootstelling en respons voor een bepaald effect. Vervolgens moet dit verband worden vertaald (geëxtrapoleerd) naar de situatie voor de mens. Die vertaling betekent het in rekening brengen van onzekerheden. Deze onzekerheden vloeien onder meer voort uit de incompleetheid en onnauwkeurigheid van de uitgangsgegevens, de verschillen tussen proefdieren en mensen, de verschillen tussen de bestudeerde bevolkingsgroep (bv. werkers) en de bevolkingsgroep waarvoor de toxicologische advieswaarden zijn bedoeld (bv. de algemene bevolking). Men brengt ze tot uitdrukking met veiligheids- of, beter, onzekerheidsfactoren. De grootte van de onzekerheidsfactoren

* Bijvoorbeeld: kan een bepaalde vorm van kanker ook bij de mens optreden of is ze specifiek voor de proefdiersoort of het uitgevoerde experiment? (Zo oordeelden commissies van de Gezondheidsraad dat de uitkomsten van experimenten waarbij minerale kunstvezels in luchtpijp, borstholte en buikholte werden ingespoten, niet relevant zijn voor het beoordelen van het risico na inhalatoire blootstelling aan deze vezels;^{15 16}). Of: zijn de uitkomsten van een bepaald epidemiologisch onderzoek overdraagbaar naar de beschouwde bevolkingsgroep?

hangt af van het doel van de toxicologische advieswaarden. Het gaat hierbij om het antwoord op vragen als:

- voor welke bevolkingsgroep is de toxicologische advieswaarde bedoeld?
- wat is het doel van de toxicologische advieswaarde en welke veiligheidsmarge moet in acht worden genomen, onder meer in verband met verschillen in gevoeligheid tussen leden van de beschouwde bevolkingsgroep?*

Normen

De toxicologische advieswaarden vormen de wetenschappelijke basis voor getalsnormen die onderdeel vormen van een beschermingsbeleid. Onder deze normen vallen bijvoorbeeld maximaal toegestane of aanvaarde concentratieniveaus maar ook interventiewaarden waarbij bepaalde acties worden ondernomen, zoals nader onderzoek naar de effectiviteit van de beheersmaatregelen, gezondheidkundig onderzoek onder de blootgestelde bevolking, e.d.

Men kan bij het tot stand komen van dit soort normen in het algemeen drie stappen onderscheiden. De afleiding van de toxicologische advieswaarden door deskundigen, het geven van commentaar door de belanghebbende maatschappelijke partijen op de mogelijkheid en wenselijkheid om de toxicologische advieswaarden als grondslag voor normen te gebruiken en het vaststellen van de normen door de beleidsmaker (bij de rijksoverheid: de bewindslieden, de regering of de regering en het parlement).

In het milieubeleid heeft de regering als uitgangspunt gekozen dat de maximaal toelaatbare concentratie voor een stof met een drempelwerking gelijk is aan de gezondheidkundige advieswaarde en voor een stof zonder drempelwerking gelijk aan de toxicologische advieswaarde overeenkomend met een responsniveau van 1 op de miljoen per jaar van blootstelling**¹⁷. Voor voedingsnormen geldt een overeenkomstige benadering. In het arbeidsomstandighedenbeleid worden gezondheidkundige advieswaarden voor stoffen met drempelwerking en bepaalde toxicologische advieswaarden voor andere stoffen*** aan de Sociaal Economische Raad (SER) voorgelegd met de vraag of deze als uitgangspunt kunnen dienen voor de zogeheten MAC-waarden**** voor stoffen in de lucht op de werkplek. Op geleide van de adviezen van de SER stelt de rijksoverheid de MAC-waarden vast.

* In dit verband vraagt de commissie onder meer aandacht voor het mogelijk verband tussen leeftijd en gevoeligheid.

** Dit geldt voor chronische blootstelling aan genotoxische carcinogene stoffen. De overheid acht overigens blootstelling aan een honderd maal geringere concentratie nastrevenswaard.

*** Voor genotoxische carcinogenen leidt de Gezondheidsraad toxicologische advieswaarden af voor een extra kans op kanker van 4 per 1000, respectievelijk 4 per 100 000, tengevolge van voortdurende blootstelling aan de stof tijdens het werk.¹⁸

**** MAC: Maximaal Aanvaarde Concentratie.

Informatie over de toxiciteit van een stof

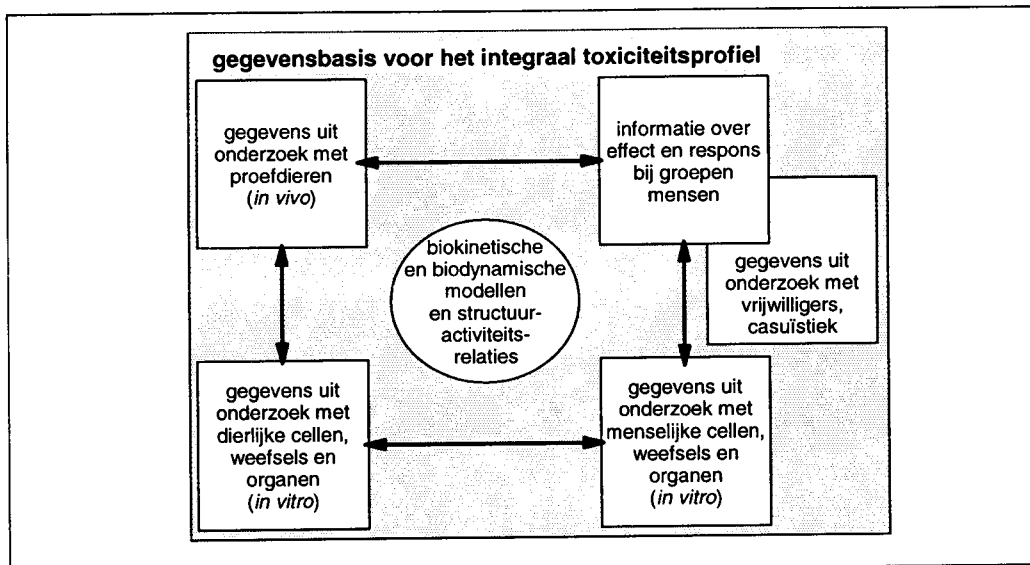
3.1 Integraal toxiciteitsprofiel

Het afleiden van toxicologische advieswaarden begint met het verzamelen van gegevens over de toxiciteit van een stof (zie figuur 3). De gegevens zijn voornamelijk afkomstig uit epidemiologisch onderzoek, onderzoek met vrijwilligers en meldingen van effecten bij individuen (casuïstiek), uit dierproeven en uit het *in vitro*-toxiciteitsonderzoek: experimenten met cellen, weefsels en organen. In figuur 4 zijn deze gegevensbronnen schematisch aangegeven. Slechts in uitzonderingsgevallen zijn voldoende gegevens uit onderzoek onder groepen mensen beschikbaar om toxicologische advieswaarden af te leiden. In de meeste van de gevallen, en zeker waar het nieuw op de markt te brengen stoffen betreft, moeten deze waarden worden verkregen met behulp van gegevens afkomstig uit onderzoek met proefdieren in combinatie met de resultaten van *in vitro*-tests, informatie uit structuur-activiteitsrelaties en modelmatige beschouwingen.

Toxiciteitsonderzoek verloopt in het algemeen langs twee sporen. Het ene spoor richt zich op de nadelige effecten die een stof veroorzaakt; het andere op het werkingsmechanisme. De resultaten van beide typen van onderzoek zijn nodig om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de schadelijkheid van een stof voor de mens¹⁹. De commissie spreekt in dit verband van een 'integraal toxiciteitsprofiel' van een stof, dat idealiter de basis moet vormen voor het afleiden van toxicologische advieswaarden.

Zo'n profiel omvat informatie over:

- de fysische en chemische eigenschappen van de stof



Figuur 4 Geordende verzameling van gegevens over de toxiciteit van een stof die de basis vormen voor een integraal toxiciteitsprofiel. Kennis over de biokinetiek en de biodynamiek en, in sommige gevallen, structuur-activiteitsrelaties zorgen voor de noodzakelijke verbinding tussen de diverse 'gegevensblokken'.

- de toxische effecten van de stof
- het verband tussen blootstelling en effect
- het werkingsmechanisme van de stof
- mogelijke aanknopingspunten voor biomonitoring.

Het opstellen van het integraal toxiciteitsprofiel vereist het met elkaar in verband brengen van de diverse typen gegevens. Zo mogelijk wordt daarbij gebruik gemaakt van gegevens uit onderzoek aan andere stoffen (bijvoorbeeld via structuur-activiteitsrelaties) en van modellen voor het transport en de omzetting van een stof in het lichaam en de werking van een stof in een doelwitorgaan (biokinetische en biodynamische modellen). In figuur 4 is dit schematisch aangegeven.

De diversen typen onderzoek waarmee gegevens over effecten van blootstelling aan een stof verkregen worden, passeren hierna de revue.

3.2 Humane gegevens

Voor het afleiden van toxicologische advieswaarden acht de commissie gegevens over gezondheidseffecten van een stof bij mensen bijzonder relevant. Deze informatie kan de onzekerheid in de uitkomsten aanzienlijk verkleinen. Gegevens uit:

- epidemiologisch onderzoek
- onderzoek met vrijwilligers
- rapportages van calamiteiten en vergiftigingsgevallen

zijn voor veel stoffen echter niet of slechts in beperkte mate beschikbaar. Er zijn echter belangrijke uitzonderingen: over de gevolgen van blootstelling aan (componenten van) luchtverontreiniging en aan metalen als lood en cadmium bestaat een omvangrijke epidemiologische literatuur.

Epidemiologisch onderzoek

De commissie signaleert dat sedert de publicatie van het rapport van de Commissie Van Genderen vorderingen zijn gemaakt op het gebied van het karakteriseren van blootstelling aan stoffen in het leefmilieu. Het gaat om inzicht in de invloed van gedrag op de persoonlijke blootstelling aan stoffen (en andere agentia) en om nieuwe technieken om die blootstelling nauwkeuriger te bepalen. Zo stellen moleculair-biologische onderzoeksmethoden de epidemioloog in staat om beter dan voorheen het geval was enige informatie over de lichaamsbelasting te verkrijgen. Verder vergroten geografische informatiesystemen ('GIS') de mogelijkheden modellen te ontwikkelen om de blootstelling van grote bevolkingsgroepen te karakteriseren.

Ook de blootstelling aan stoffen in het verleden kan thans met grotere nauwkeurigheid worden geschat dan voorheen. De commissie wijst op het opstellen van 'job exposure matrices' in de arbeidsepidemiologie. Overeenkomstige benaderingen doen hun intrede in het milieu-epidemiologisch onderzoek. Deze ontwikkeling leidt tot een verbetering van de blootstellingsschatting in onderzoek met een retrospectieve opzet, zoals 'case-control'-onderzoek en dwarsdoorsnede-onderzoek met informatie over historische blootstelling. Ook hebben tijdreeks-analyses van in de tijd fluctuerende grootheden als dagelijkse sterfte, en het toepassen van zogeheten auto-regressiemodellen in longitudinaal onderzoek nieuwe gegevens opgeleverd voor kwantitatieve risicoschatting.

Tot slot wijst de commissie op interventie-onderzoek (bijvoorbeeld met betrekking tot de allergeen-reductie) waarbij de onderzoekers de blootstelling aan het te bestuderen agens manipuleren. Dit laatste is echter een uitzondering; epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten op de langere termijn heeft in het algemeen een niet-experimenteel karakter. Dat houdt mede in dat niet valt uit te sluiten dat in de blootgestelde groep al voor het optreden van de blootstelling een andere ziektekans heerst dan bij de rest van de bevolking. Het is moeilijk voor de versturende invloed van dat fenomeen op de uitkomsten van het onderzoek te corrigeren.

Wegens het observationele karakter van epidemiologisch onderzoek is steeds de centrale vraag: weerspiegelt een gevonden associatie een causaal verband tussen de blootstelling aan de stof (of een ander agens) en een gezondheidseffect. Bij het beantwoorden van die vraag kunnen richtlijnen worden gehanteerd die zijn terug te voeren op een beschouwing van Hill over dit onderwerp uit 1967. De commissie wijst op een

recente uitgave van de WHO²⁰, die een schematisch overzicht bevat van de stappen die moeten worden gezet bij het interpreteren van waargenomen associaties als een causaal verband.

Voor nieuwe stoffen - geneesmiddelen uitgezonderd - ontbreken in het algemeen epidemiologische gegevens. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek over de effecten van blootstelling aan verwante stoffen kunnen echter informatie verschaffen over de toxiciteit van een nieuwe stof.

Onderzoek met vrijwilligers

In het rapport van de Commissie Van Genderen wordt onderzoek met vrijwilligers genoemd in relatie tot het vaststellen van een verband tussen de dosis en het optreden van fysiologische effecten. De commissie meent dat in de afgelopen tien jaar het gebruik van vrijwilligers aan betekenis heeft gewonnen, in het bijzonder in verband met het verkrijgen van informatie over de verspreiding van een stof in het lichaam en over het metabolisme. Onderzoek met vrijwilligers mag echter alleen onder bepaalde medisch-ethische voorwaarden worden uitgevoerd²¹.

3.3 Dierproeven

Het leeuwendeel van de gegevens over de toxische werking van een stof is (nog steeds) afkomstig van *in vivo*-onderzoek met proefdieren. Zoogdieren, in het bijzonder knaagdieren zoals ratten en muizen, worden het meest voor dit onderzoek gebruikt. Deze dierexperimenten hebben als doel

- de toxische effecten van een stof op te sporen
- informatie te verkrijgen over het werkingsmechanisme
- blootstelling-responsrelaties voor de onderscheiden effecten vast te stellen.

Voor de opzet, omvang en kwaliteit van toxiciteitsonderzoek met proefdieren zijn internationaal erkende richtlijnen opgesteld (o.a. OESO, EU en de federale overheidsinstanties EPA en FDA in de VS)*. Aan proefdierexperimenten is onverbrekelijk het na-deel verbonden van de onzekere vertaling van de uitkomsten naar de mens. Niettemin vormen zij vaak de basis voor de schatting van het risico dat blootstelling van de mens met zich meebrengt.

* OESO: Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling; EU: Europese Unie; EPA: Environmental Protection Agency; FDA: Food and Drug Administration.

3.4 In vitro-experimenten

In de afgelopen tien jaar heeft *in vitro*-toxiciteitsonderzoek een behoorlijke vlucht genomen. Thans vinden genotoxiciteitstesten, waarbij gebruik gemaakt wordt van bacteriële en zoogdiercelsystemen in aan- of afwezigheid van subcellulaire fracties van zoogdierorganen, algemeen toepassing als onderdeel van het wettelijk verplichte onderzoek naar de toxiciteit van stoffen. Daarnaast hebben *in vitro*-modelsystemen hun bruikbaarheid bewezen voor het vaststellen van oog- en huidtoxiciteit. Verder blijkt het *in vitro*-onderzoek een nuttig instrument te zijn om de kinetiek en het metabolisme van een stof te bestuderen en om het mechanisme op te helderen van het tot stand komen van een toxisch effect bij de mens. Indien men hiervoor ook gebruik kan maken van menselijke weefsels of cellen, kan inzicht verkregen worden in mogelijke verschillen in metabolisme en werkingsmechanisme van een stof tussen proefdier en mens.

In vitro-modelsystemen kunnen echter niet de lotgevallen van een stof *in vivo* volledig nabootsen, onder meer door de afwezigheid van de transport- en omzettingsprocessen die bij het intacte organisme een rol spelen (*in vivo*-biokinetiek). Dit kan ertoe leiden dat op grond van resultaten van *in vitro*-onderzoek verkeerde conclusies worden getrokken, bijvoorbeeld als bij dit onderzoek wordt gewerkt met concentraties die niet relevant zijn voor de blootstelling van de proefdieren of van de mens. Verder kunnen *in vivo* stoffen in bepaalde organen accumuleren. In zo'n geval kan een *in vitro*-experiment leiden tot een onderschatting van een mogelijk (toxisch) effect. Computermodellen om met behulp van *in vitro*-gegevens de *in vivo*-kinetiek van een stof te voorspellen, kunnen in dit verband een belangrijk hulpmiddel zijn.*

3.5 Biokinetiek en biodynamiek

Het effect van blootstelling aan een stof bij een proefdier kan aanzienlijk van dat bij de mens verschillen. Dat verschil is een van de factoren die de overdracht van bevindingen bij proefdieren naar de mens onzeker maakt. Dergelijke verschillen kunnen voor een deel worden toegeschreven aan verschillen in de fractie van de toegediende dosis die het doelwitorgaan bereikt (biokinetiek), en aan verschillen in werking in het doelwitorgaan (biodynamiek). Informatie over deze fenomenen kan dus de onzekerheid in de extrapolatie van dier naar mens verkleinen, daarmee de betrouwbaarheid van de uiteindelijke toxicologische advieswaarden vergroten en tevens het proefdiergebruik terugdringen²³. Het belang van deze informatie vindt de laatste jaren steeds meer erkenning, hetgeen onder andere blijkt uit de steeds luidere roep om het *protocollaire* toxiciteits-

* Het hier gestelde is onder meer gebaseerd op het resultaat van een recente werkconferentie, waarin de mogelijkheden en beperkingen van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek zijn vergeleken²².

teitsonderzoek met proefdieren vooraf te laten gaan door een onderzoek naar de lotgevallen van de te onderzoeken stof in het lichaam van proefdieren, het zogeheten ADME-onderzoek (ADME: absorptie, distributie, metabolisme en excretie).

De commissie acht modellen die de biokinetiek en biodynamiek van een stof beschrijven, van grote waarde bij de interpretatie van de gegevens van het integraal toxiciteitsprofiel. Voor enkele stoffen, bijvoorbeeld dichloormethaan, is die waarde al gebleken²⁴.

3.6 Structuur-activiteitsrelaties (SAR's)

Structuur-activiteitsrelaties (SAR's) zijn modellen om op grond van de structuur bepaalde eigenschappen van een stof, bijvoorbeeld het smeltpunt, de dampspanning of de verdeling van de stof over twee fasen, te voorspellen. In principe lijkt het mogelijk om ook voor parameters die de toxiciteit van een stof beschrijven, dergelijke relaties op te stellen. Bij het beoordelen van de toxische werking van stoffen op ecosystemen wordt al van SAR's gebruik gemaakt. Het gebruik bij het vaststellen van de toxiciteit van stoffen voor mensen staat nog in de kinderschoenen.

SAR's zouden kunnen helpen bij het beoordelen van de betrouwbaarheid van de beschikbare testresultaten en bij het beantwoorden van de vraag welke informatie nog nodig is om met voldoende betrouwbaarheid een bepaalde toxicologische advieswaarde te kunnen afleiden. Toepassing van SAR's kan tijd- en geldbesparend werken. Bovendien kan het gebruik van SAR's resulteren in vermindering van het proefdiergebruik. Men dient zich er wel van bewust te zijn dat, ook bij structuur-activiteitsmodellen waarvan de waarde is aangetoond, een conclusie gebaseerd op een SAR de plank volledig kan misslaan.

Volgens de commissie kan het toepassen van SAR's samen met resultaten van *in vivo*- en *in vitro*-experimenten leiden tot een vollediger en betrouwbaarder toxiciteitsprofiel van een stof dan anders het geval zou zijn. Momenteel wordt zowel nationaal als internationaal onderzocht wat de waarde is van diverse structuur-activiteitsmodellen bij de evaluatie van de risico's van stoffen voor mens en milieu.

3.7 Combinatiewerking van stoffen

De combinatietoxicologie of toxicologie van mengsels van stoffen ontleent haar bestaansrecht aan het gegeven dat mensen zijn blootgesteld aan een groot aantal stoffen tegelijkertijd. Risico-evaluaties en toelatingen van stoffen gebeuren echter vrijwel uitsluitend stof bij stof: van het toxicologisch onderzoek is het overgrote deel gericht op afzonderlijke stoffen. Hierin lijkt snel verandering te komen: het aantal publicaties in de wetenschappelijke literatuur over mengsels stijgt gestaag en recent zijn enkele

handboeken over de toxicologie van mengsels gepubliceerd^{25 26 27}. In november 1994 organiseerde de Environmental Protection Agency van de VS een symposium over de toxicologie en risicoschatting van mengsels en in oktober 1995 vond in Nederland de 'European Conference on Combination Toxicology' plaats.*

De commissie is van oordeel dat het merendeel van het tot nu toe verrichte onderzoek weinig informatie heeft opgeleverd over de mogelijke gezondheidseffecten van mengsels. Veelal zijn bij het combinatie-toxiciteitsonderzoek doses of concentraties toegepast die zo hoog waren dat de resultaten weinig tot niets zeggen over mogelijke combinatie-effecten bij in de praktijk voorkomende niveaus van blootstelling. Bij die laatstgenoemde niveaus zijn de uitkomsten van onderzoek namelijk anders.**

3.8 Conclusies en aanbevelingen

De commissie beveelt aan gegevens uit epidemiologisch onderzoek en uit onderzoek met vrijwilligers zwaar te wegen bij het afleiden van toxicologische advieswaarden. Conclusies uit epidemiologisch onderzoek moeten getrokken worden op grond van gevestigde criteria met betrekking tot de oorzakelijkheid van het verband tussen blootstelling en effect. De verdere ontwikkeling van methoden voor betere schattingen van de blootstelling en het toepassen van biomarkers voor het bepalen van de blootstelling en het vroegtijdig opsporen van effecten verdient aanbeveling.

Over de uitvoering van het proefdieronderzoek bestaat vergaande internationale overeenstemming, hetgeen de doelmatigheid van het proefdieronderzoek in sterke mate heeft doen toenemen.

Ten tijde van het uitkomen van het rapport van de Commissie Van Genderen speelde *in vitro*-onderzoek voornamelijk een rol bij het opsporen van genotoxische eigenschappen van stoffen. In die situatie is sindsdien verandering gekomen. Thans kunnen uit het *in vitro*-onderzoek gegevens worden verkregen over andere toxische effecten van een stof en de wijze waarop die tot stand komen. Op zichzelf staand hebben gegevens verkregen uit *in vitro*-onderzoek echter weinig betekenis voor het afleiden van toxicologische advieswaarden.

De commissie ziet onderzoek naar de biokinetiek en de biodynamiek van een stof als een essentieel onderdeel van het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel van een stof. Zij meent dat de verdere ontwikkeling van dit onderzoek ertoe kan leiden dat de huidige internationale richtlijnen voor toxiciteitsonderzoek het karakter krijgen van beslisbomen. Biokinetisch en biodynamisch onderzoek kan verder een grote rol spelen bij de extrapolatie van dier naar mens en bij het vertalen van gegevens over de ene

* Deze bijeenkomst was georganiseerd met financiële steun van het ministerie van VROM, de Europese Unie, de US Environmental Protection Agency, de Deutsche Forschungsgemeinschaft en het internationale bedrijfsleven.

** Enkele Nederlandse referenties op dit gebied zijn: ^{28 29 30 31 32 33}.

naar een andere blootstellingsroute. Om de huidige biokinetische en biodynamische modellen te kunnen gebruiken bij het afleiden van toxicologische advieswaarden ten behoeve van normstelling, acht de commissie nader onderzoek naar hun betrouwbaarheid noodzakelijk. Zij pleit voor het verder ontwikkelen van onderzoek met vrijwilligers naar de biokinetiek en het metabolisme van een stof, mits dit onderzoek voldoet aan medisch-ethische voorwaarden.

Structuur-activiteitsrelaties worden momenteel al toegepast bij de schatting van de ecotoxicologische risico's van een stof. De commissie kent echter geen structuur-activiteitsmodellen die voldoende betrouwbaar zijn voor het afleiden van toxicologische advieswaarden (voor de mens). Zij kunnen wel bijdragen aan doelmatiger toxiciteitsonderzoek, bijvoorbeeld door het verschaffen van informatie over de relatieve toxiciteit binnen een groep van gelijksoortige verbindingen. De commissie beveelt dan ook aan de toepassingsmogelijkheden van SAR's bij het beoordelen van de risico's van blootstelling aan stoffen voor de gezondheid van de mens nader te onderzoeken.

Proefdieronderzoek en *in vitro*-onderzoek met menselijk en dierlijk materiaal moeten naar de mening van de commissie in onderlinge samenhang worden uitgevoerd. Bij de opzet en interpretatie van dat onderzoek kunnen structuur-activiteitsrelaties een rol spelen. Informatie over de biokinetiek en de biodynamiek van een stof bij dier en mens kan de betrouwbaarheid van de extrapolatie van de gegevens verkregen uit *in vivo*-onderzoek met proefdieren en uit *in vitro*-onderzoek vergroten. Dit geldt ook voor informatie verkregen uit onderzoek met vrijwilligers.

Er is nog een reden om toxiciteitsonderzoek met proefdieren en met *in vitro*-testsystemen hand in hand te laten gaan. Zo'n aanpak leidt namelijk tot een doelmatige uitvoering van het onderzoek en dus tot vermindering van het proefdiergebruik. Thans is het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel van een stof niet mogelijk zonder onderzoek met proefdieren²². De commissie ziet mogelijkheden voor het verder terugdringen van het proefdiergebruik als onderzoek naar de biokinetiek en de biodynamiek van een stof, en, mogelijk, gegevens verkregen uit het onderzoek naar structuur-activiteitsrelaties daadwerkelijk worden ingebouwd in beslisbomen die het onderzoek naar het toxiciteitsprofiel van een stof sturen.

De commissie stelt voor dat de Gezondheidsraad nader aandacht besteedt aan een methodiek voor het opstellen van een integraal toxiciteitsprofiel en daarbij ingaat op de relaties tussen de verschillende typen toxiciteitsonderzoek die in figuur 4 zijn genoemd.

De commissie stelt voor om in een afzonderlijk rapport aan te geven of, en zo ja, hoe men bij het afleiden van toxicologische advieswaarden rekening moet houden met de toxicologie van (complexe) mengsels. Vragen die zo'n rapport moet worden beantwoord, zijn:

- Wat zijn nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot toxiciteitsonderzoek en risicoevaluatie van mengsels?
- Welke rol spelen overeenkomsten en verschillen tussen stoffen ten aanzien van doelwitorganen en werkingsmechanismen?
- In hoeverre zijn combinatiewerkingen dosis- en tijdsafhankelijk?
- Hoe moeten toxiciteitsgegevens over complexe mengsels, zoals lasrook, sigarettenrook, houtstof, nieuwe voedingsmiddelen, van proefdier naar mens of van hoge doses naar lage doses worden geëxtrapoleerd?
- Moet er naast combinatiewerking van stoffen rekening worden gehouden met co-factoren als geluid, stank, hitte, trillingen en psychosociale factoren? Zo ja, hoe?

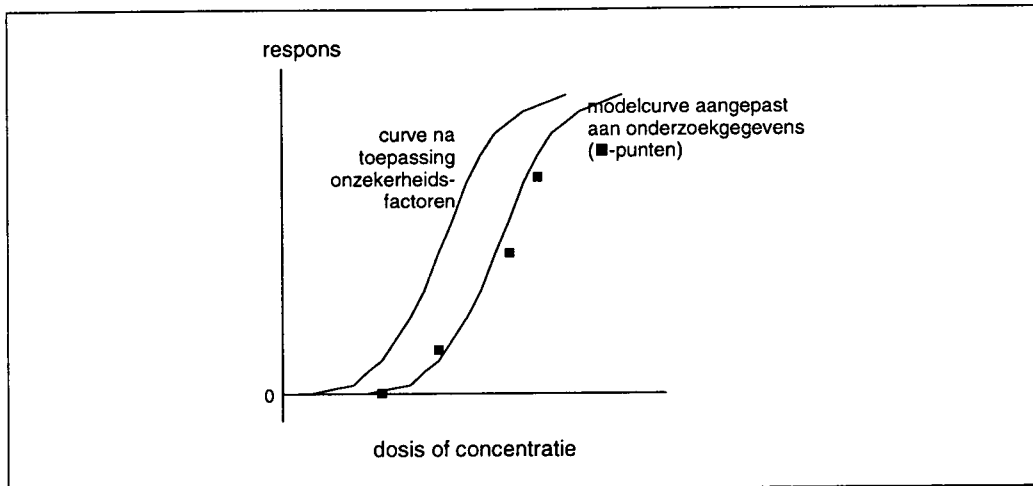
Toxicologische advieswaarden en het voorspellen van gevolgen

4.1 Blootstelling-responsrelaties

De gegevens die onderdeel vormen van het integraal toxiciteitsprofiel, moeten worden geïnterpreteerd in termen van mogelijke gezondheidsschade voor de mens door blootstelling aan de stof in kwestie. Vervolgens kan men voor geselecteerde effecten uit de beschikbare gegevens trachten een verband tussen blootstelling en respons af te leiden. In figuur 5 is dit schematisch weergegeven. Na het toepassen van onzekerheidsfactoren verkrijgt men idealiter een verband tussen blootstelling en respons voor de mens (zie 2.4 en figuur 3). De onzekerheidsfactoren zijn zo gekozen dat de respons bij een bepaalde blootstelling naar redelijke verwachting niet wordt onderschat. Figuur 5 symboliseert een verzameling van overeenkomstige figuren die verschillen in type effect en in blootstellingsregiem.

Gegevens over de relatie tussen blootstelling en respons voor een bepaald effect zijn veelal beperkt en kunnen ook afkomstig zijn uit verschillende bronnen. Door het aanpassen van een wiskundige functie aan de beschikbare punten is het in principe mogelijk een samenhangend beeld te verkrijgen. Een voorbeeld is het veronderstelde lineaire verband tussen blootstelling en respons bij genotoxisch carcinogene stoffen^{34 35}. Voor de te gebruiken functies zijn in de afgelopen jaren in verband het afleiden van advieswaarden diverse voorstellen gedaan³⁶.

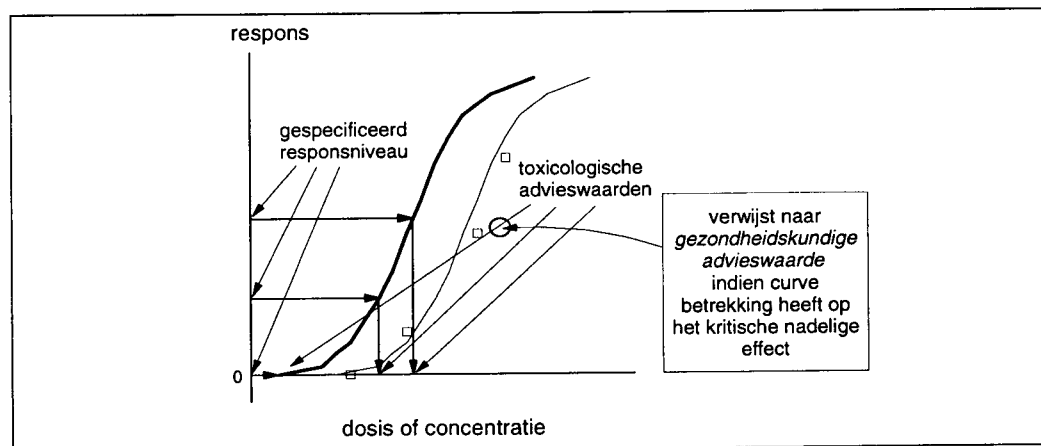
Idealiter kan men met behulp van onzekerheidsfactoren vervolgens een blootstellings-responscurve afleiden voor de mens. Deze onzekerheidsfactoren dienen om te compenseren voor experimentele onzekerheden en onvolkomenheden, voor verschillen



Figuur 5 Afleiding van een relatie tussen blootstelling (dosis of concentratie) en respons voor een bepaald effect bij de mens uit gegevens van het integraal toxiciteitsprofiel. Aan de uit onderzoek verkregen punten (■) wordt een blootstelling-responscurve aangepast die met behulp van onzekerheidsfactoren wordt vertaald in een blootstelling-responsrelatie voor de mens.

tussen mens en proefdier en voor de verschillen in gevoeligheid tussen de leden van de beschouwde bevolking of bevolkingsgroep (zie figuur 5). De resulterende blootstelling-responscurve geeft ook de variatie in gevoeligheid weer voor het beschouwde effect binnen de blootgestelde bevolkingsgroep: hoe steiler de curve, hoe geringer deze variatie.

De blootstelling-responscurve kan worden gebruikt voor het afleiden van toxicologische advieswaarden, zoals schematisch is aangegeven in figuur 6. De gezondheidskundige advieswaarde komt overeen met de blootstelling waarbij volgens de curve de



Figuur 6 Het bepalen van toxicologische advieswaarden bij aangegeven responsniveaus uit de in figuur 5 afgeleide blootstelling-responscurve. De gezondheidskundige advieswaarde is de dosis of concentratie waarbij de respons juist nihil is (als de curve betrekking heeft op het kritische nadelige effect; zie 2.3).

respons juist nul is, indien de relatie betrekking heeft op het 'kritische nadelige effect', dat wil zeggen het voor de gezondheid schadelijke effect dat bij toenemende blootstelling het eerst optreedt.

Het in de figuren 5 en 6 geschetste stramien is een ideaalbeeld. In veel gevallen ontbreken de gegevens om met enige betrouwbaarheid voor de diverse effecten blootstelling-responscurven op te stellen. Daarnaast is men, in het bijzonder ten behoeve preventieve normstelling, geïnteresseerd in het deel van de blootstelling-responscurve in de buurt van respons nul. Juist daar zijn nauwkeurige gegevens veelal schaars; zowel in proefdieronderzoek als in epidemiologisch onderzoek zijn responsniveaus van minder dan vijf tot tien procent veelal niet van nul te onderscheiden.

4.2 Gezondheidskundige advieswaarden

De afgelopen tien jaar is in wetenschappelijke kring uitgebreid gediscussieerd over methoden voor het afleiden van *gezondheidskundige advieswaarden*^{10 36 37}. Belangrijk onderwerp van discussie was: welke gegevens over effecten van een stof moeten worden gebruikt om gezondheidskundige advieswaarden zo betrouwbaar mogelijk af te leiden.

De meest gebruikte methode om een gezondheidskundige advieswaarde af te leiden is het delen van het geen-waargenomen-nadelig-effectniveau (NOAEL)* door een onzekerheidsfactor (UF)**. Dit is de methode die in het rapport van de Commissie Van Genderen centraal staat (zie ook bijlage C). Deze werkwijze heeft haar waarde bewezen. Ze kent echter ook een aantal bezwaren. Eén van de belangrijkste is dat bij het afleiden van de gezondheidskundige advieswaarde de vorm van de blootstelling-responscurve weinig aandacht krijgt.

Van de alternatieve benaderingen heeft de 'benchmark dose'- of BMD-benadering, die in 1984 door Crump is voorgesteld³⁸, de nodige aandacht gekregen³⁶. De BMD-methode gaat uit van een verondersteld verband tussen blootstelling en respons. De 'benchmark dose' is de onderste statistische betrouwbaarheidsgrens van de blootstelling die overeenkomt met een gespecificeerd responsniveau (bijvoorbeeld 1% of 10%; zie figuur 8 in bijlage C). De gezondheidskundige advieswaarde wordt verkregen uit de BMD door deling door een factor waarin verschillen tussen proefdier en mens en experimentele onvolkomenheden zijn verwerkt. Tevens is het nodig om in rekening te brengen dat aanvaarde responsniveaus lager zijn dan het 'benchmark'-niveau; daartoe moet

* NOAEL: no-observed-adverse-effect-level of geen-waargenomen-nadelig-effect-niveau: de hoogste concentratie of dosis van een stof waarbij onder de gegeven blootstellingscondities geen nadeling effecten worden waargenomen. Bij het opgeven van een NOAEL moet men dus aangeven wat de blootstellingsgrootte is waarop de NOAEL betrekking heeft en om welke blootstellingscondities het gaat.

** UF: uncertainty factor

men ook een functioneel verband in het blootstellingsstraject *onder* de BMD aannemen of een additionele factor toepassen.

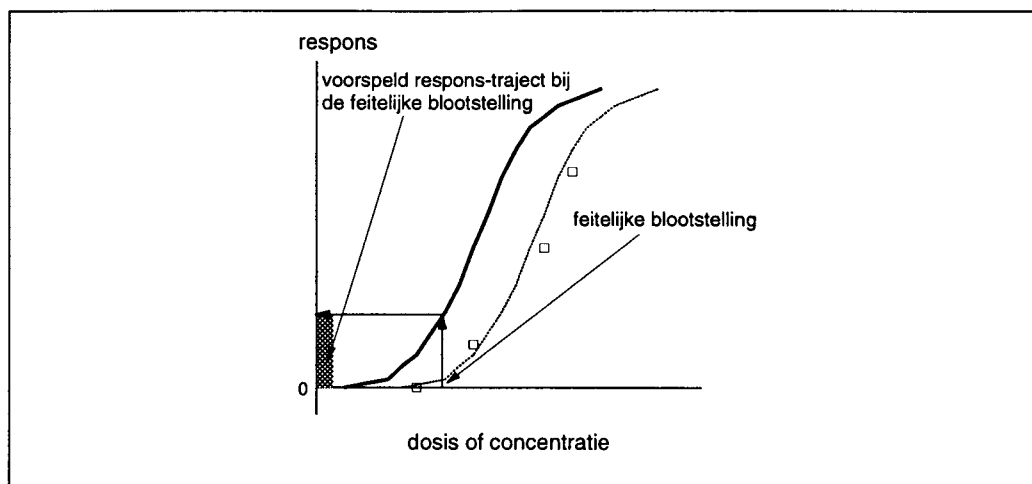
De mogelijkheid om de BMD-methode of een van de andere alternatieven voor het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden te kunnen toepassen, wordt bepaald door de aard en de kwaliteit van de te analyseren onderzoeksgegevens. Daarbij zijn de volgende vragen van belang:

- In hoeverre laten de onderzoeksgegevens een kwantitatieve blootstelling-respons-analyse toe?
- Kan de 'benchmark dose' uit de onderzoeksgegevens zelf afgeleid worden of is hiervoor extrapolatie buiten het waarnemingsgebied nodig?

Voordat de BMD-benadering of een van de andere genoemde alternatieve benaderingen wijde toepassing kan vinden, is verder onderzoek nodig^{39 40}. De commissie meent dat daarbij de BMD-benadering nadere evaluatie verdient, omdat men er, in tegenstelling tot andere benaderingen, niet alleen quantale gegevens mee kan verwerken (effect is wel of niet aanwezig), maar ook continue effectgegevens (effect is in een bepaalde graad aanwezig). Het vervangen van de NOAEL-UF-benadering door de BMD-methode leidt volgens de commissie naar verwachting tot gezondheidkundige advieswaarden met een geringere onzekerheidsmarge, omdat op een consistente wijze gebruik wordt gemaakt van de blootstelling-responsgegevens in de omgeving van het 'benchmark'-responsniveau. Daarmee sluit de BMD-benadering aan bij het stramien dat in de figuren 5 en 6 is geschetst. Dat betekent dat bij de opzet van toxiciteitsproeven doses of concentraties moeten worden geselecteerd die zijn gericht op het verkrijgen van goede blootstelling-responscurves in plaats van op het vinden van een dosis zonder nadelig effect⁴¹.

4.3 Voorspellen van mogelijke gezondheidsschade

Men kan de curve van figuur 5 ook gebruiken om de gevolgen van een bepaalde blootstelling te voorspellen. De curve is echter zo geconstrueerd dat de gevolgen van blootstelling naar redelijke verwachting niet worden onderschat. Dat heeft consequenties voor de interpretatie van de voorspelde waarden (zie figuur 7). Het responsniveau dat volgens de curve behoort bij een bepaalde blootstelling, kan worden beschouwd als een bovengrens van de te verwachten gevolgen in de blootgestelde bevolking of bevolkingsgroep. Een ernstiger gevolg is niet volstrekt uit te sluiten, maar waarschijnlijker is het dat de gevolgen geringer en mogelijk zelfs afwezig zullen zijn.




Figuur 7 Voorspellen van een responstraject uit de in figuur 5 afgeleide blootstelling-responsrelatie voor de mens. De respons heeft betrekking op het effect en het blootstellingsregiem waarvoor de curve geldt.

4.4 Conclusie en aanbeveling

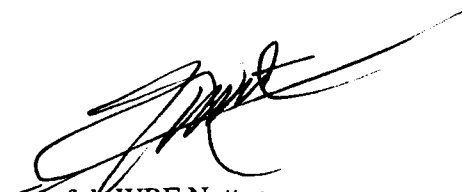
De commissie bepleit dat het toxiciteitsonderzoek van een stof zich niet uitsluitend richt op het vaststellen van de NOAEL. Het verkrijgen van informatie over de effecten van blootstelling aan stoffen en over de respons voor de onderscheiden effecten binnen bevolkingsgroepen zou een meer centrale plaats moeten innemen. Het nu voorgestelde stramien voor het afleiden van toxicologische advieswaarden verdient nadere uitwerking. Daarbij moet worden ingegaan op de principes voor het vaststellen van onzekerheidsfactoren en het kiezen van modelcurven ten behoeve van het afleiden van blootstelling-responscurven.

Voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden zijn in plaats van of naast de NOAEL-UF-benadering, in de praktijk nog slechts sporadisch andere methoden toegepast. De commissie acht om de in 4.2 genoemde redenen een nadere evaluatie van de BMD-methode voor dit doel wenselijk. Zij stelt voor om bij het beoordelen van de risico's van blootstelling gezondheidskundige advieswaarden niet alleen af te leiden met behulp van de NOAEL-UF-methode, maar ook met de BMD-benadering. Verder beveelt zij aan om voor een reeks van stoffen die in het verleden in het kader van het arbeidsomstandigheden- en het milieubeleid zijn beoordeeld, gezondheidskundige advieswaarden af te leiden met de BMD-methode. Op die wijze kan worden vastgesteld welke gegevens benodigd zijn om de methode te kunnen toepassen en welke vragen zich bij de extrapolatie van BMD naar gezondheidskundige advieswaarde voordoen.

Rijswijk, 28 augustus 1996,
namens de commissie



dr WF Passchier,
secretaris



prof dr WRF Notten,
voorzitter

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad: Commissie Uitgangspunten voor normstelling. Uitgangspunten voor normstelling. De inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1985; nr 1985/31.
 - 2 Gezondheidsraad: Commissie Risicomaten en risicobeoordeling. Niet alle risico's zijn gelijk. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/06.
 - 3 Duffus JH. International Union of Pure and Applied Chemistry. Glossary for chemists of terms used in toxicology. Pure Appl Chem 1993;65:2003-122.
 - 4 Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: SDU Uitgevers. 1993;
 - 5 Zorgen voor morgen. Nationale milieuverkenning 1985-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1988;
 - 6 Nationale milieuverkenning 2 1990-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1991;
 - 7 Gezondheidsraad: Commissie Luchtkwaliteitseisen. Advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht. Algemene beschouwingen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1977; nr 1977/07.
 - 8 International Commission on Radiological Protection. 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Annals ICRP 1991;21(1-3)
 - 9 Mays CW, Passchier WF, editor. Toevalstreffers of drempeleffecten: moet de indeling van stralingseffecten worden herzien? Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr A88/05. p.27 Straling van effect tot bescherming.
 - 10 McColl RS. Biological safety factors in toxicological risk assessment. Ottawa. Environmental Health Directorate, Health and Welfare Canada. 1990; 90-EHD-154.
-

- 11 Guidelines on studies in environmental epidemiology. Geneva. World Health Organization. 1983; 27. Environmental Health Criteria.
- 12 Gezondheidsraad: Commissie Risico evaluatie van stoffen. Fijn stof. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/14.
- 13 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures to chemicals and radiation. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1992.
- 14 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures: dose-response relationships. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1994.
- 15 Gezondheidsraad: Commissie WGD. Man Made Mineral Fibers. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/02WGD.
- 16 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Minerale kunstvezels. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/18.
- 17 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Den Haag: SDU Uitgevers. 1989; Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr 5.
- 18 Gezondheidsraad: Commissie WGD. Berekening van het risico op kanker. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/06WGD.
- 19 McClellan RO. Reducing uncertainty in risk assessment by using specific knowledge to replace default options. *Drug Metabol Revs* 1996;28(1&2):149-79.
- 20 Basic epidemiology. Geneva: World Health Organization; 1991.
- 21 World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France. The World Medical Association Inc. 1994;
- 22 Workshop on comparative methods of toxicity testing. 3-5 May 1995, Wageningen, The Netherlands. Consensus Document. 1995; Brussel: International Life Sciences Institute Europe; International Life Sciences Institute Europe; 1995;
- 23 Dunnewijk RM. Physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) modelering en de totstandkoming van grenswaarden voor chemische stoffen. Utrecht. Vakgroep Natuurwetenschap en Samenleving, Universiteit Utrecht. 1994; rapport 95002.
- 24 Casanova M and Heck Hd. Of mice, men, and methylene chloride. *CIIT Activities* 1996;16(4):1-8.
- 25 Calabrese EJ. Multiple chemical interactions. Chelsea, UK: Lewis Publishers. 1991; XXVII. Toxicology and environmental health series.
- 26 Yang RS, editor. Toxicology of chemical mixtures: case studies, mechanisms, and novel approaches. San Diego: Academic Press. 1994;
- 27 Simmons JE, editor. Chemical mixtures and quantitative risk assessment. Proceedings of a symposium sponsored by the Health Effects Laboratory of the US EPA, November 7-10, 1994. 1995; 109 p. Toxicology.
- 28 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Indoor air, a variable complex mixture: strategy for selection of (combinations of chemicals) chemicals with high health hazard potential. *Environ Technol* 1992;13:341-50.
-

- 29 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Selection of chemicals with high health risk at a specific work-
place and assessment of the risk associated with exposure to the mixture of selected chemicals. Zeist. TNO
Voeding. 1992; TNO-report V 92.558.
- 30 Cassee FR. Upper respiratory tract toxicity of mixtures of aldehydes. *In vivo* and *in vitro* studies. 1995;
Universiteit Utrecht;
- 31 Feron VJ, Groten JP, Zorge JAV et al. Toxicity studies in rats of simple mixtures of chemicals with the sa-
me or different target organs. *Toxicol Letters* 1995;82/83:506-12.
- 32 Feron VJ, Groten JP, Jonker D et al. Toxicology of chemical mixtures: challenges for today and the future.
Toxicol 1995;105:415-27.
- 33 Cassee FR, Arts JHE, Groten JP et al. Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetal-
dehyde in rats. *Arch Toxicol* 1996;70:329-37.
- 34 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. De beoordeling van carcinogeniteit
van chemische stoffen II. Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr 1988/04.
- 35 Health Council of the Netherlands: Committee on the evaluation of the Carcinogenicity of Substances. Risk
assessment of carcinogenic chemicals in The Netherlands. *Reg Toxicol Pharmacol* 1994;19:14-30.
- 36 Crump KS, Allen B, and Faustman E. The use of the benchmark dose approach in health risk assessment.
Washington DC. Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency. 1995;
EPA/630/R-94/007.
- 37 Zeilmaker MJ, Slob W, Jansen EHJM et al. Evaluation of quantitative methods for the determination of
the acceptable daily intake. Bilthoven. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. 1995; re-
port nr. 659101003.
- 38 Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:854-71.
- 39 Jeffery F. Report on the Benchmark Dose Workshop, September 28-30, 1993, Fairfax Virginia. Washing-
ton DC. ILSI Risk Sciences Institute. 1994;
- 40 Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal* 1995;15:79-89.
- 41 Nair RS, Stevens MW, Martens MA et al. Comparison of BMD with NOAEL and LOAEL values derived
from subchronic toxicity studies. submitted for publicatie 1995;xx:yy-zz.
-

A Vraagstelling

B De commissie

C Methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden

Bijlagen

Vraagstelling

Op 26 oktober 1994 zond de voorzitter van de Gezondheidsraad aan de leden van de Stuurgroep 'Uitgangspunten voor normstelling' een brief, waarin onderstaande passage was opgenomen:

In januari 1993 heb ik de Stuurgroep Uitgangspunten voor normstelling, een werkgroep van de Beraadsgroep Toxicologie, ingesteld. Ik heb de stuurgroep de volgende taak opgedragen: 'begeleiding van de herziening en aanvulling van het advies Uitgangspunten voor normstelling (1985/31) en van de totstandkoming van adviezen over hierbij nauw aansluitende onderwerpen'.

Inmiddels heeft de stuurgroep de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de risico-evaluatie van stoffen geïnventariseerd. De stuurgroep is ook begonnen met het laten opstellen van achtergrondrapporten over deelonderwerpen.

Deze aanpak van het onderwerp 'Uitgangspunten voor normstelling' door de Gezondheidsraad brengt een probleem met zich mee. Dit probleem is, dat belanghebbenden, zoals ministeries, geen inzicht hebben in de inhoud en de voortgang van het project. Om dit probleem op te lossen heb ik besloten tot een verandering van aanpak.

Ik ben voornemens de stuurgroep om te zetten in een commissie in de zin van de Gezondheidswet, die ik te zijner tijd formeel zal installeren. Die commissie krijgt tot taak een 'programmeringsadvies Uitgangspunten voor normstelling' op te stellen, een (kort) advies waarin de nieuwe ontwikkelingen en de te behandelen onderwerpen die van belang zijn voor de normstelling, worden geïnventariseerd. Die onderwerpen kunnen vervolgens in deeladviezen nader worden uitgewerkt. De stuurgroep heeft al veel voorbereidend werk verricht voor deze nieuwe aanpak. Het doen opstellen van achtergrondrapporten vindt normaal door- gang.

De commissie

De Commissie Afleiding gezondheidskundige advieswaarden was ten behoeve van dit advies als volgt samengesteld:

- dr WRF Notten, *voorzitter*
hoogleraar toxicologie, TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
 - dr WFJPM ten Berge
toxicoloog, DSM, Heerlen
 - dr BJ Blauboer
toxicoloog, Research Instituut Toxicologie (RITOX), Universiteit Utrecht
 - dr VJ Feron
hoogleraar biologische toxicologie, TNO Voeding, Zeist
 - dr ir PHM Lohman
hoogleraar stralengenetica en chemische mutagenese, Sylvius Laboratorium, Rijks-
universiteit Leiden
 - dr ir G de Mik
toxicoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr RA Woutersen, *adviseur*
toxicoloog/patholoog, TNO Voeding, Zeist
 - dr JA van Zorge, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den
Haag
 - dr ir PW van Vliet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk
-

- dr WF Passchier, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

Redactionele bijdrage werd geleverd door drs AB Leussink. De commissie werd administratief ondersteund door mw W van Bladel-Tactor. Lay-out: J van Kan.

Methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden

In deze bijlage beschrijft de commissie twee methoden voor het afleiden van gezondheidskundige advieswaarden, te weten de NOAEL/UF-methode en de door Crump ontwikkelde 'benchmark dose'-methode (BMD-methode). Voor verdere informatie verwijst zij naar ^{10 36 37}.

A NOAEL/UF-methode

In de praktijk leidt men NOAEL's af door het vergelijken van een blootgestelde groep mensen of proefdieren met een controlegroep. Er is sprake van een 'geen waargenomen nadelig effectniveau' als het verschil in frequentie of ernst van een effect tussen blootgestelde en controlegroep statistisch of biologisch niet significant is. Bij de NOAEL gaat het om het hoogste 'geen waargenomen nadelig effectniveau' voor het kritische nadelige effect, het effect dat als schadelijk voor de gezondheid wordt beschouwd en bij toenemende blootstelling als eerste optreedt.

De gezondheidskundige advieswaarde wordt gevonden door de NOAEL te delen door een onzekerheidsfactor (UF), die is opgebouwd uit deelfactoren. De Commissie Van Genderen noemde als deelfactoren ¹:

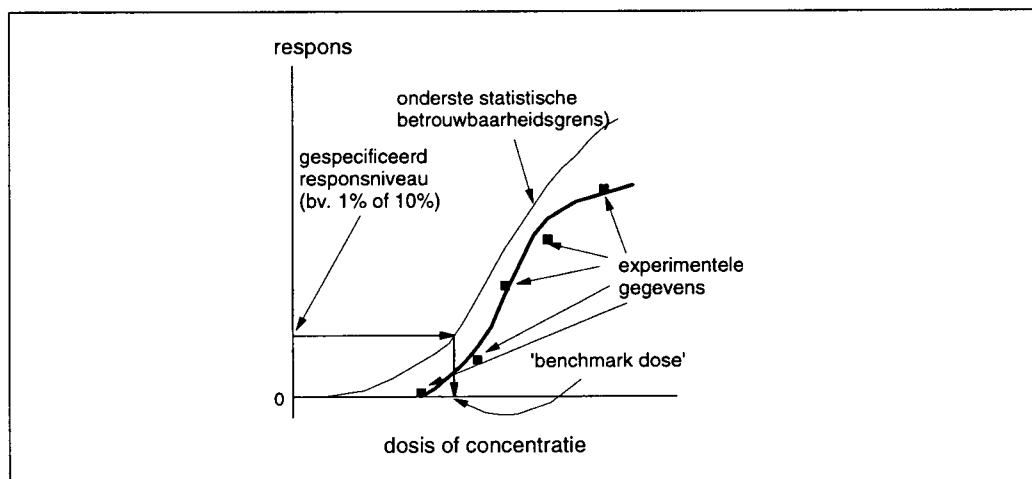
- factor voor het in rekening brengen van experimentele onvolkomenheden
 - factor voor het extrapoleren van dier naar mens (*interspecies*-onzekerheidsfactor)
 - factor voor het in rekening brengen van verschillen in gevoeligheid in de blootgestelde bevolkingsgroep (*intraspecies*-onzekerheidsfactor).
-

Andere factoren kunnen rol spelen, als de gegevens niet voldoende relevant worden geacht voor de situatie waarop de advieswaarde betrekking heeft. Bijvoorbeeld als de gezondheidkundige advieswaarde geldt voor chronische blootstelling en slechts sub-chronische gegevens ter beschikking staan.

De Commissie Van Genderen gaf aan dat de onzekerheidsfactor kan worden verkregen door de deelfactoren te combineren, bijvoorbeeld door ze te vermenigvuldigen of door de kwadraten van de logaritmes van de deelfactoren op te tellen en vervolgens de vierkantswortel te nemen (in het laatste geval krijgt men de logaritme van de onzekerheidsfactor). De meest gebruikelijke methode³⁶, ook in Nederland, is het vermenigvuldigen van de deelfactoren om de UF te verkrijgen.*

B BMD-methode

Bij de BMD-methode vormt een blootstelling-responscurve verkregen door aanpassing aan de experimentele gegevens de start. Voor de aanpassing is het nodig uit te gaan van een bepaald functioneel verband. Bij die curve bepaalt men tevens een onderste statistische betrouwbaarheidsgrens, meestal gebaseerd op het 95%-criterium. De 'benchmark dose' of BMD is de onderste statistische betrouwbaarheidsgrens van de blootstelling die behoort bij een bepaald responsniveau, bijvoorbeeld 1% of 10%. De afleiding van de BMD is schematisch weergegeven in figuur 8.

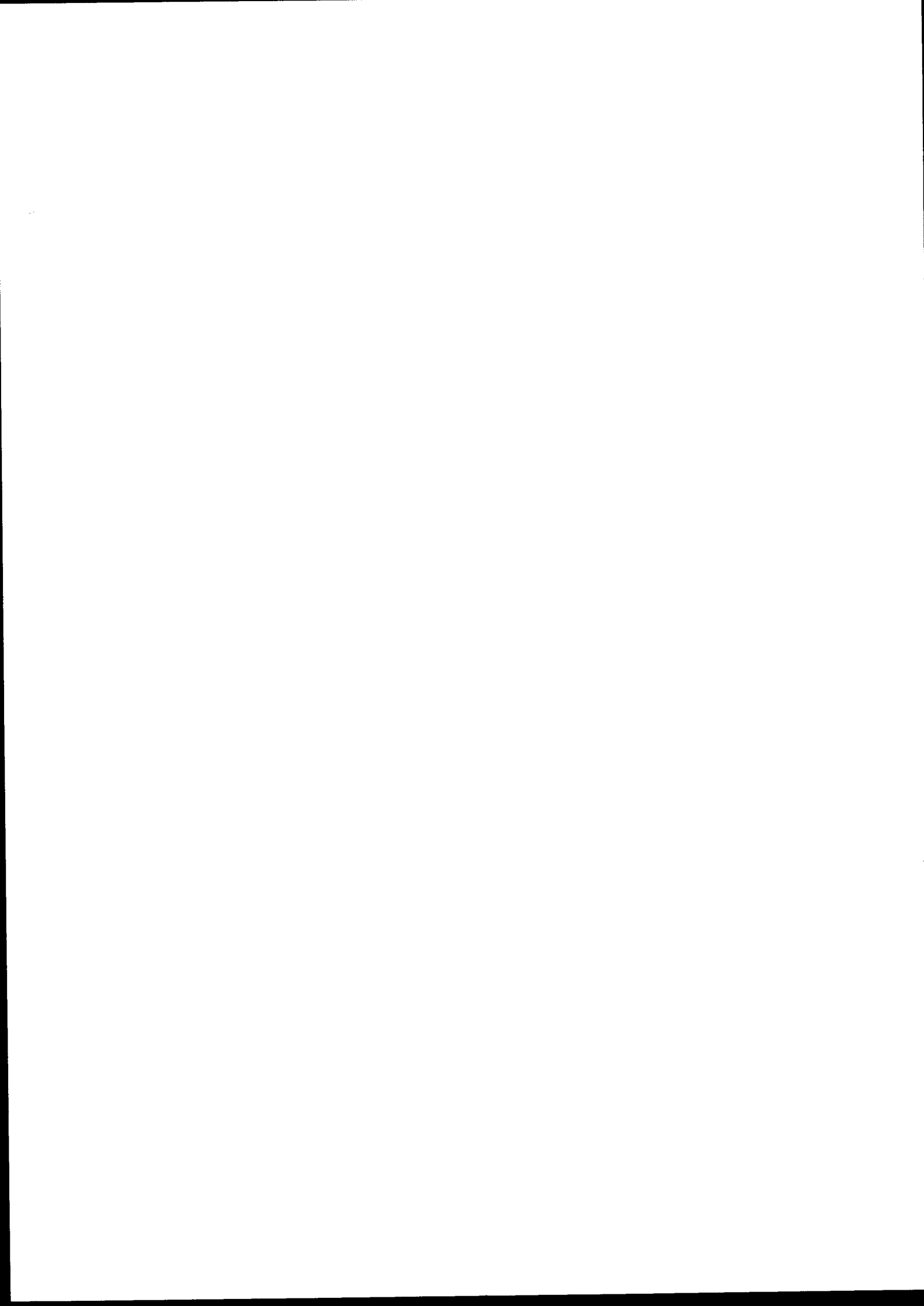


Figuur 8 Het afleiden van een 'benchmark dose' uit experimentele gegevens over het kritische nadelige effect.

* De tweede methode zou moeten worden gebruikt indien extrapolatie van dier naar mens geschiedt op basis van calorische inname in plaats van op basis van lichaamsgewicht¹.

De gezondheidskundige advieswaarde wordt verkregen door de BMD te delen door onzekerheidsfactoren. Behalve factoren die betrekking hebben op *interspecies*-verschillen en onvolkomenheden in de onderzoekgegevens, moet hier een factor worden toegepast om van het responsniveau dat behoort bij de BMD, te gaan naar een responsniveau dat aanvaardbaar wordt geacht. Daartoe is het wenselijk om een functionele vorm voor de blootstelling-responscurve in het blootstellingstraject beneden de BMD aan te nemen. De laatstgenoemde factor brengt ook de verschillen in gevoeligheid in de blootgestelde bevolkingsgroep in rekening.

Toxicology-based recommended exposure limits



The Minister of Health, Welfare and Sports
Sir Winston Churchilllaan 370
2285 SJ RIJSWIJK

Subject : report
Your ref. : -
Our ref. : U3409/96/WFP/WB/442-I1
Enclosure(s) : 1
Date : 29 August 1996

In 1993 my predecessor initiated a project to re-evaluate the methods for the toxicological assessment of substances. The committee, that was set up for this purpose, has published its first report. Having heard the Standing Committee on Toxicology, I am pleased to submit this report to you.

Past reports of the Health Council on the toxicological assessment of substances are, *inter alia*, 'Recommended exposure limits for ambient air quality. General considerations' (1977/07) and 'Premises for standard setting. The formulation of recommended exposure limits for non-mutagenic, non-carcinogenic and non-immunotoxic substances' (1985/31). For carcinogens the Council recommended a separate approach (*cf.* 'The assessment of the carcinogenicity of chemicals II', 1988/04). The committee that prepared the present report, has taken the earlier recommendations as a starting point, but recommends a similar approach for different categories of substances. Research efforts should focus on the relationship between exposure and response, in particular in the region of low exposures, as are encountered in the occupational and general living environment.

Postadres
Postbus 1236
2280 CE Rijswijk
Telefoon (070) 340 75 20
Telefax (070) 340 75 23



Bezoekadres
Bogaard Centre
Sir Winston Churchilllaan 366-368
2285 SJ Rijswijk



Voorzitter

Subject : report
Our ref. : U3409/96/WFP/WB/442-11
Page : 2
Date : 29 August 1996

Putting the recommendations of the committee into practice requires further scientific study. I propose that you commission research projects in line with the recommendations. Other conclusions of the committee can be elaborated on the basis of present knowledge. In the coming months the Health Council will start preparing reports in this respect.



(signed)
prof dr JJ Sixma





Toxicology-based recommended exposure limits

Health Council of the Netherlands:
Committee on Health-based Recommended Exposure Limits

to

the Minister of Health, Welfare and Sports

the Minister of Housing, Physical Planning and Environment

the State Secretary of Social Affairs and Employment

No 1996/12E, Rijswijk, 29 August 1996

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on Health-based recommended exposure limits. Toxicology-based recommended exposure limits. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1996/12E.

all rights reserved

ISBN: 90-5549-124-1

Contents

Executive summary *71*

-
- 1 Introduction *77*
- 1.1 Composition, remit and methodology of the Committee *77*
- 1.2 Structure of the report *78*
- 1.3 Background *78*
-
- 2 Terminology *83*
- 2.1 Exposure, effect and response *83*
- 2.2 Health and adverse effects on health *84*
- 2.3 Functional mechanisms *87*
- 2.4 Formulation of toxicology-based recommended exposure limits *88*
-
- 3 Information on the toxicity of a substance *91*
- 3.1 Integrated toxicity profiles *91*
- 3.2 Human data *92*
- 3.3 Animal experiments *94*
- 3.4 In vitro experiments *94*
- 3.5 Biokinetics and biodynamics *95*
- 3.6 Structure-activity relationships (SARs) *95*
- 3.7 Chemical mixtures *96*
- 3.8 Conclusions and recommendations *97*
-

4	Toxicology-based recommended exposure limits and predicting the consequences of exposure 99
4.1	Exposure-response relationships 99
4.2	Health-based recommended exposure limits 101
4.3	The prediction of possible adverse effects on health 102
4.4	Conclusion and recommendation 103

References 105

Annexes 109

A	Mission 111
B	Membership of the Committee 113
C	Methods for formulating health-based recommended exposure limits 115

Executive summary

New concept

This report introduces a new term: *toxicology-based recommended exposure limit*. It refers to the dose or concentration of a substance that induces a certain health effect in an exposed population. In formulating a toxicology-based recommended exposure limit only toxicity data and the interpretation of that data by experts are taken into account. The *health-based* recommended exposure limit, aims at preventing health effects, and is considered to be a special case of a toxicology-based recommended exposure limit.

Toxicology-based recommended exposure limits

The Dutch government's policy on the control of substances is intended to protect human health against the possible adverse effects of substances released into the environment as a result of human activity. To this end, limits are set on substance concentrations in soil, water, air, food and so on. The limits imposed by the government are in their turn based on *health-based recommended exposure limits* formulated by experts. Exposure to the concentration of a substance equal to or lower than that limit, even for long periods, may reasonably be expected to prevent damage to the health of exposed individuals and their offspring. For some substances, with the framework of the substances policy of the government, *toxicology-based recommended exposure limits* are derived, instead of health-based recommended exposure limits; given continued exposure at a level equal to such a limit, the chance of an individual suffer-

ing a certain effect may reasonably be expected not to be greater than specified in the limit. The chances specified in the limits are small. It is standard practice in the Netherlands to set toxicology-based recommended exposure limits for genotoxic carcinogenic substances; this policy is designed to ensure that the additional chance of an individual contracting cancer may reasonably be expected not to exceed one in a million, given lifelong exposure. (Such additional risk is considered by the government to be negligible.) A health-based recommended exposure limit may be regarded as a particular form of toxicology-based recommended exposure limit, namely a form which specifies a level of exposure at or below which the chance of any adverse health effect may reasonably be expected to be nil.

In addition to prescribing concentration limits, the government sets various other standards, including intervention levels. An intervention level specifies the concentration of a substance at which the government considers it appropriate to intervene (or for others to be obliged to intervene) to protect public health. Intervention levels too are based upon toxicology-based recommended exposure limits; exposure under the specified conditions at a level corresponding to that specified in the limit may reasonably be expected to adversely affect the health only to a certain - specified - extent. Intervention levels are set for periods of increased atmospheric pollution, for example.

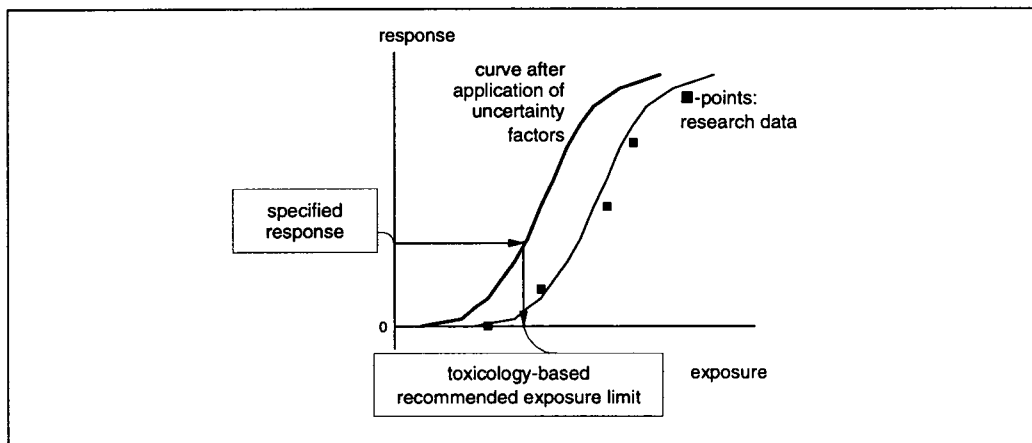
This report

In this report, the Health Council's Committee on Health-based recommended exposure (further on: the Committee) limits provides a general description of the way in which toxicity data and the results of epidemiological research can be used to formulate toxicology-based recommended limits for exposure to substances. The report marks the first step towards the revision and extension of what is widely known as the Van Genderen Report, published by the Health Council in 1985. A review of the Van Genderen Report was felt to be desirable in the light of subsequent scientific debate regarding the formulation of health-based recommended exposure limits. Another consideration was the government's increasing need for information regarding the effects associated with certain, often unavoidable, levels of exposure and regarding the incidence of such effects - *i.e.* the response level - within the exposed population.

This report is not intended as an exhaustive treatise on the subject of exposure limit formulation. In keeping with the wishes of the Health Council's President, the Committee has endeavoured to indicate the respects in which the Van Genderen Report would benefit from revision or expansion, and to highlight areas warranting the Health Council's further attention.

The critical nature of the exposure-response relationship

At present, toxicity research tends to concentrate on identifying levels of exposure at which adverse health effects are unlikely. The Committee wishes to see the emphasis shifted to increasing insight into the link between exposure and response. If enough is known about the exposure-response relationship for a given substance, a toxicology-based recommended exposure limit may be formulated on a systematic basis. The approach advocated by the Committee is illustrated below.

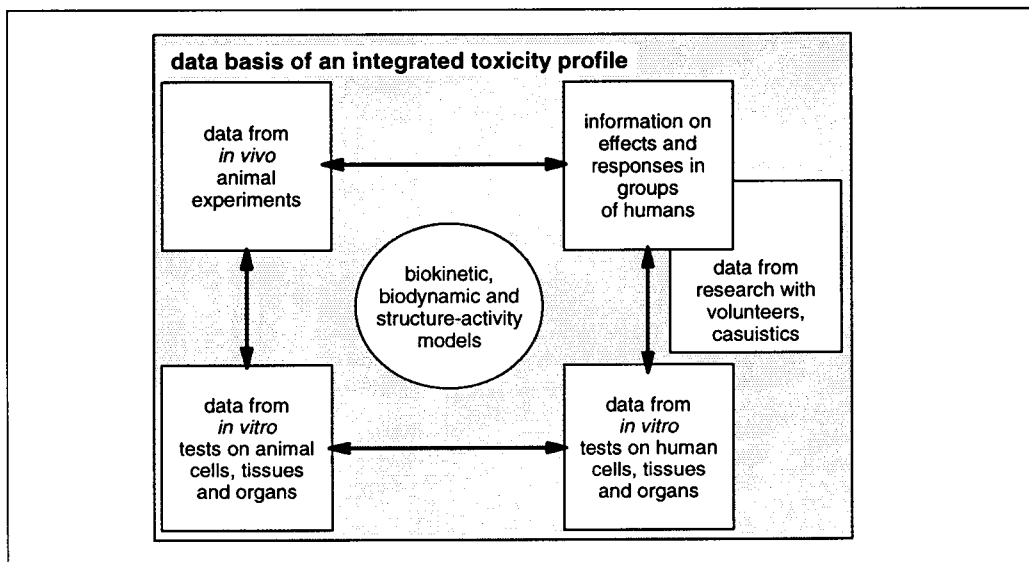


The formulation of a toxicology-based recommended exposure limit involves a number of stages. First, the available animal experiment data and epidemiological data are analysed with a view to deriving exposure-response functions for those effects which may be considered adverse in relation to human health. Uncertainty factors are then applied to produce an exposure-response function which will form the basis of the toxicology-based recommended exposure limit. The uncertainty factors take account of the uncertainty associated with, for instance, the extrapolation of conclusions regarding human exposure from animal data and sensitivity differences within the population to which the limit will relate. This procedure is intended to exclude any reasonable possibility of the health implications of exposure being underestimated.

Integrated toxicity profiles

Data on the health implications of exposure to a substance is derived from various sources. The Committee recommends that data from these sources be studied on an integrated basis as far as possible. In this context, models of the absorption, distribution, metabolism and excretion of a substance in the body (biokinetic models) and the ef-

fects of a substance or its metabolites in a target organ (biodynamic models) can be very valuable. Analysis will also benefit from general insight into the link between a substance's chemical structure and its effects. This approach, referred to in this report as the construction of an integrated toxicity profile, is felt by the Committee to be the best way of ensuring optimal utilization of available data and effective and efficient control of toxicity research. Greater efficiency can in turn reduce the need to conduct experiments on laboratory animals. The data basis of an integrated toxicity profile is illustrated below.



Recommendations

The Committee makes the following recommendations regarding the construction of integrated toxicity profiles:

- The development of improved exposure estimation methods for use in epidemiological research and the use of biomarkers in the measurement of exposure and the early detection of effects should be encouraged.
- Greater importance should be attached to the use of data on substance biokinetics and biodynamics in the extrapolation of conclusions regarding human exposure from animal data and in predicting the outcome of exposure via one route from information regarding another.
- More detailed information should be gathered regarding the reliability of the pre-ent biokinetic and biodynamic models.
- The use of such models in protocol toxicity research should be encouraged so that such research may be guided by decision trees and efficiency thereby improved.

- The development of methods and procedures for research using volunteer subjects into the biokinetics and metabolism of substances in the body should be encouraged.
- The scope for using structure-activity relationships in the assessment of exposure-related human health risks should be investigated, since such models could increase the efficiency of toxicity research.

The formulation of health-based recommended exposure limits

In the Netherlands and elsewhere, *health-based recommended exposure limits* are normally formulated using the NOAEL/UF* method. (This method is the foundation of the approach advocated by the Van Genderen Committee.) A health-based recommended exposure limit is calculated by dividing the NOAEL for the substance in question by a factor which takes account of uncertainties in the available data and in the extrapolation from that data of findings pertinent to the population group to which the limit is to apply. No other methods are in widespread use. The Committee believes that limits should be formulated using a method which makes systematic use of data on the relationship between exposure and response; the so-called 'benchmark dose' (BMD) method is felt by the Committee to be particularly promising. However, before this method can be regarded as a viable alternative to the established method, further practical evaluation is required. The Committee therefore recommends that new health-based recommended exposure limits be formulated using the BMD method for various substances which have already been assessed for occupational health and safety and environmental protection purposes. In this way, it would be possible to identify the data required to apply the method in practice and the issues relevant to the extrapolation of health-based recommended exposure limits from BMDs.

Subjects requiring further attention

The Committee believes that more detailed Health Council reports on the following subjects would be valuable:

- The interpretation of epidemiological research findings.
- Integrated toxicity profile construction methodologies and the way in which the various types of toxicity research are interrelated.
- Techniques for taking account of the toxicology of (complex) chemical mixtures and of substances in combination with co-factors such as noise, odour, heat, vibra-

* NOAEL stands for 'no observed adverse effect level' and UF for uncertainty factor. The NOAEL is the highest level of exposure to a given substance at which no adverse effect on the health of humans or laboratory animals is observed.

tion and psychosocial factors when formulating toxicology-based recommended exposure limits.

- The application of response data in the formulation of health-based recommended exposure limits, perhaps once the scope for using the 'benchmark-dose' method has been investigated (in which case particular attention should be given to the extrapolation of exposure-response curves into the exposure regions for which data is not available).

The Committee believes that the recommendations contained in the Van Genderen Report remain valid. The desirability of formulating health-based recommended exposure limits in accordance with a transparent procedure is currently widely acknowledged; such a procedure is no less desirable in relation to other types of toxicology-based recommended exposure limit. Nevertheless, the report's findings do require expansion in some areas, as the Committee has indicated. If, as advocated by the Committee, the emphasis of toxicity research were shifted onto the exposure-response relationship, all types of substance could be brought within a single assessment framework.

Introduction

1.1 Composition, remit and methodology of the Committee

In 1985, the Health Council of the Netherlands published a report entitled 'Principles for the formulation of recommended exposure limits'¹. Produced by the Van Genderen Committee*, the report described a transparent method for setting recommended human exposure limits on the basis of toxicological data. The report was restricted to non-mutagenic, non-carcinogenic and non-immunotoxic substances.

In 1993, the President of the Health Council set up the Steering Committee on Health-based recommended exposure limits. The Steering Committee's task was to review the Van Genderen Report, decide whether it was in need of revision and, if so, to propose appropriate amendments. A review of this kind was felt to be necessary because in the intervening years there had been a great deal of debate on the use of toxicological data to set recommended exposure limits for government policy purposes, and various alternatives to the Van Genderen method had been put forward. Another consideration was the increasing frequency with which the government was asked to comment on the nature and incidence of the effects associated with certain levels of exposure; extension of the Van Genderen method was felt desirable to provide the authorities with a scientific basis for addressing such queries.

In July 1995, the Steering Committee became a fully fledged Committee of the Health Council (as referred to in Sections 27 and 30.1 of the Health Act) and was

* The committee was known by this name because Professor H van Genderen was its chairman.

asked by the Council's President to produce a 'programme document' as soon as possible, identifying the issues associated with recommended exposure limit development which warranted closer study by the Council. The relevant sections of the President's letter commissioning the document are reproduced as Annex A to this report, while the members of the Committee are listed in Annex B.

The present report has been produced in response to the Council President's request. Draft versions were prepared by Dr RA Woutersen of TNO's* Nutrition Division in Zeist, in consultation with Dr WF Passchier of the Health Council secretariat.

1.2 Structure of the report

Chapter 1 concludes by outlining the background against which the Committee's recommendations should be viewed; this background is described in more detail in Chapter 2. Chapter 3 deals with the data used in estimating the risks associated with exposure to a given substance. The actual formulation of recommended exposure limits is considered in Chapter 4. The conclusions and recommendations are listed in the Executive Summary at the beginning of the report.

1.3 Background

Risk assessment and risk management

Human activities can adversely affect the environment and human health, for instance, as a consequence of exposure to substances released during the course of the activity in question. The assessment of the risks associated with a given activity and the management of those risks form a structured process (see, for instance, Figure 1 in the report entitled 'Not all risks are equal' produced by another Health Council committee²). The risk assessment phase of this process involves identifying the ways in which health can be adversely affected and the relationship between exposure to stressors (including substances) and adverse effects. Risk assessment is followed by risk management**, during which the tolerability of the risk is evaluated and ways of (further) controlling the risk are identified. Risk management is the responsibility of the policy-makers.

* TNO is the Netherlands Organization for Applied Scientific Research.

** In academic literature, the term 'risk management' is used in various ways. In this report, its meaning is as defined by the US Environmental Protection Agency. Occupational health and safety professionals tend to apply the term 'risk management' only to the last stage illustrated in Figure 1, *i.e.* the implementation and maintenance of appropriate measures. Others use 'risk management' to refer to the whole process of assessing and analysing risk and taking appropriate action to control it.

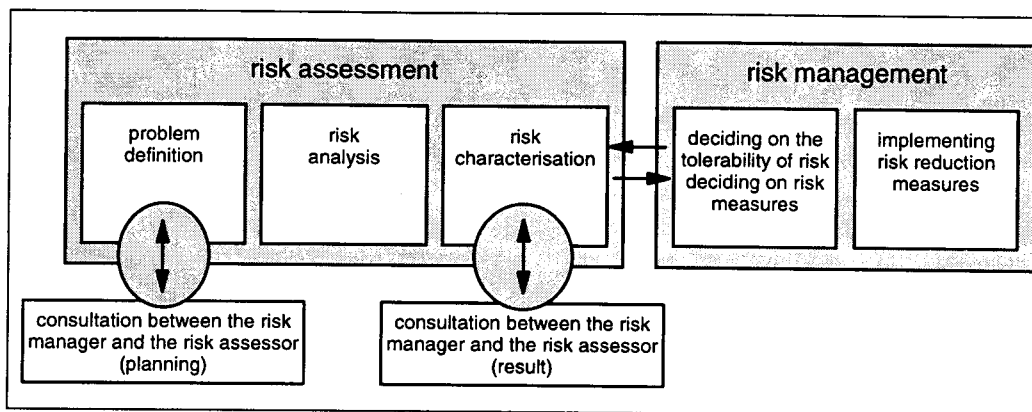


Figure 1 The relationship between risk assessment and risk management

Substance-induced effects

The toxicological analysis of a substance, *i.e.* identification of its toxic properties and determination of the relationship between exposure and toxic effect, is one element of risk analysis. The Committee believes that such assessment should be left largely to experts in the field. As Figure 1 shows, such experts consult the policy-makers regarding the presentation of their findings (risk characterization), particularly with regard to the object of the analysis. The outcome of this consultation influences the way uncertainties and factual lacunae are addressed.

Standards

The risk management phase of the process illustrated in Figure 1 involves making a judgement regarding the acceptability of a given risk. To this end, the level of risk associated with exposure to a substance is compared to standards which specify the boundary between tolerable and intolerable exposure. Examples of such standards are Maximum Accepted Concentrations (MACs) of airborne substances at the workplace, the concentrations which correspond to the maximum permissible risk levels specified for environmental protection purposes, and maximum daily intake values for substances in foodstuffs. These standards are based on scientific assessments of the toxicity of the substances in question, expressed as 'toxicology-based recommended exposure limits'. The latter are set during the risk assessment phase of the process (risk analysis and risk characterization).

Toxicology-based recommended exposure limits

The report 'Principles for the formulation of recommended exposure limits' concentrates on the development of recommended exposure limits for non-mutagenic, non-carcinogenic and non-immunotoxic substances. The Van Genderen Committee defined a 'recommended exposure limit' as follows:

an estimation of the highest level of exposure to a substance believed to be medically responsible*

From the definition and explanatory note, it follows that if the recommended exposure limit** is exceeded, the possibility of exposed individuals suffering adverse health effects cannot confidently be excluded. However, at the level of exposure specified in the limit and at lower levels of exposure, health effect *can* be confidently excluded, even if such exposure continues for years on end.

The Van Genderen Committee's definition is based upon an implicit assumption regarding substance toxicity, namely that for a given substance there is an exposure threshold, at or beneath which that substance is not harmful. However, for certain types of mutagenic, carcinogenic and immunotoxic substances, it does not appear to be theoretically or experimentally possible to identify such a threshold. The Van Genderen Committee therefore excluded the formulation of recommended exposure limits for such substances from its report.

The present Committee decided to take a broader approach with a view to producing recommendations that would apply to all types of substance and all types of effect, at least in principle. The report is accordingly concerned primarily with how the relationship between exposure and adverse health effects can best be determined. Once the exposure-effect relationship for a given substance is properly understood, a *toxicology-based recommended exposure limit* can be formulated. The meaning of the phrase 'toxicology-based recommended exposure limit' is as follows:

the level of exposure to a substance that, taking due account of factual lacunae and uncertainties regarding the interpretation of toxicity data, may reasonably be believed not to have more than a specified chance of affecting the health of a specified population group in a specified way.

* The Van Genderen Committee attached the following explanatory note to the quoted definition: "The recommended exposure limit is expressed as the maximum daily dose or maximum concentration in one or more environmental compartments, including drinking water and foodstuffs. The limit should be arrived at by an objective expert assessment of the toxicological data as possible and should include a safety margin. Where possible, recommended exposure limits should be accompanied by notes on their use and limitations."

** A 'recommended exposure limit' of the type defined by the Van Genderen Committee is referred to in this report as a "health-based recommended exposure limit". See below.

Thus, a toxicology-based recommended exposure limit must always specify the following:

- The health effect concerned
- The population group concerned
- The maximum chance of the substance having the specified effect on the specified group, if exposure is limited to the level indicated.

It is also necessary to clarify the nature of 'the level of exposure': whether the exposure concerned is short-term or chronic, occurs only once or is intermittent, etc. To prevent the toxicity of a substance being underestimated, the Committee has endeavoured to frame a definition which is intended to ensure that proper account is taken of the inherent uncertainties.

A recommended exposure limit of the type defined by the Van Genderen Committee is in fact a particular form of toxicology-based recommended exposure limit – a form which in this report is referred to as a 'health-based recommended exposure limit'. A health-based recommended exposure limit specifies the level of exposure at or below which the chance of any adverse health effect may reasonably be expected to be nil.

Terminology

2.1 Exposure, effect and response

Contact with a substance can lead to local toxic effects and to absorption of the substance by the body. Having been absorbed, a substance and its metabolites are liable to be conveyed to the organs by transport and metabolic mechanisms, and thus to become involved in or affect local biochemical processes. If these processes are disturbed, the individual's health may be adversely affected. In the most serious cases, death can result.

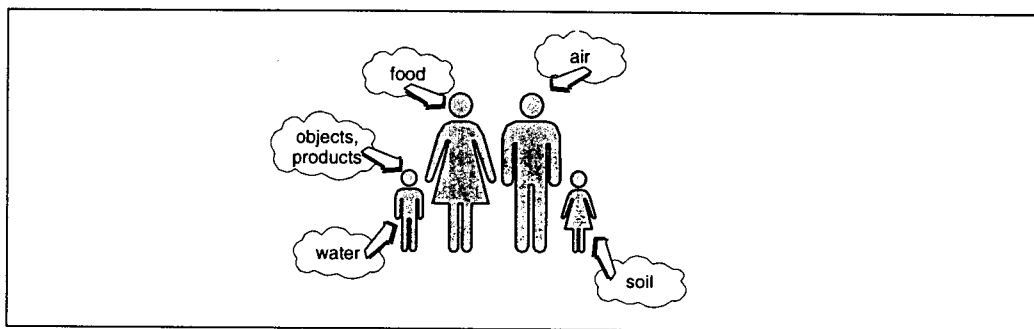


Figure 2 Principal means of exposure to a substance.

In this report, the term *exposure* is used to refer to contact between an organism and a substance, such that the substance may affect functions of the organism. The main exposure routes are illustrated in Figure 2. Absorption by the organism may follow inhalation, ingestion or skin contact. To quantify the level of exposure, it is neces-

sary to specify the duration and frequency of the exposure and the concentration of the substance in the air, water, food or whatever, to which the individual is exposed³.

Reference is sometimes made to *internal* exposure. The Committee follows the Van Genderen Report in equating such exposure to the quantity of a substance present in the body. However, the Committee prefers to use the term 'body burden' in this context. The effect of the substance on bodily organs is influenced by the degree to which the body burden is *biologically available**. The amount of a substance present in the body depends not only upon the amount absorbed or administered, but also upon the speed with which it is metabolized, broken down and excreted.

The Committee does not distinguish between the terms 'dose' and 'dosage', and prefers to use the former. The term 'dose' is used to refer to the amount of a substance absorbed or administered per unit body mass. Although this variable is therefore dimensionless**, the Committee advises suffixing 'units' such as g/kg or mg/kg to expressions of dose.

The consequences of exposure are described using the terms 'effect' and 'response'; the meanings of these terms as used in this report are as follows:

- *effect*
The reaction of an organism (human or animal) over the short or long term induced by exposure to a substance. Effects may include changes in morphology, physiology, blood pressure, growth, development or lifespan.
- *response*
The proportion of an exposed population group or group of animals in whom a given effect is induced by exposure to a given substance.

2.2 Health and adverse effects on health

Health determinants

The authors of the Public Health Forecast Survey identify five key features of health⁴:

- Good health involves functioning optimally or adapting to given circumstances optimally.
- Good health involves dynamic equilibrium or interaction between endogenic and environmental factors.
- Health has physical, psychological and social aspects.
- Health has organic, functional and social implications.
- Health has both subjective and objective aspects.

* *i.e.* may interact with cells or biologically important molecules.

** In toxicology, the amount of a substance is generally expressed in units of mass.

Table 1 Factors which contribute to a person's state of health

<i>Exogenic factors</i>
Physical environmental factors
Lifestyle
Social environmental factors

<i>Endogenic factors</i>
Hereditary factors
Acquired characteristics

<i>Public health policy</i>
Prevention
Health information
Health care

On this basis, any definition of a healthy situation must cover not only empirically observable matters, but also subjective and socially and culturally determined matters. An individual's state of health is, therefore, the product of interaction between exogenic factors or determinants, endogenic determinants and health care (Table 1; ^{5 6}). Exogenic determinants include physical environmental factors, such as substances in the air, water or food, as well as radiation, noise, bacteria and other microorganisms, individual behaviour (e.g. eating and drinking habits, smoking and medicine use) and social environmental factors.

The health implications of exposure to a given substance cannot therefore be determined in isolation, since other influences will always be at work; these may include other physical environmental factors (e.g. exposure to other substances), other exogenic factors, hereditary factors, acquired characteristics and the quality of health care. This does not mean that there is no point in collecting data on the toxic properties of a substance or identifying levels of exposure which, on the basis of such data, may be deemed hazardous, acceptable or desirable. On the contrary, such data and such levels have proved valuable in the protection of public health. What it does mean, however, is that when limits are set for the protection of public health, account must be taken of other influences which may be at work.

Determining adverse effects on health

To be useful in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits, data on the relationship between exposure to a given substance and the occurrence of health effects must meet certain conditions. The Committee shares the view expressed in the report on the formulation of air quality objectives ⁷, namely that such data must meet the following criteria:

- Quantitative data on the effects of measurable and measured concentrations, which takes account of the duration of exposure, must be included.
- The effects in question must be measurable (*e.g.* changes in morphology, function or biochemistry, or objectively discernable undesirable psychological changes).
- A causal relationship must definitely or very probably exist between the reported adverse effects on health and the intensity, frequency and duration of exposure to the agent.
- The effects must be relevant to general health.

Pathological effects, such as death or a recognized illness, are obviously relevant to general health, as are carcinogenic or congenital effects. By contrast, reflex reactions to the stimulation of chemosensors (even if potentially unpleasant) and other temporary physiological reactions of the organism cannot automatically be classed as adverse effects on health. The issue is complicated by the fact that sensitive biochemical and molecular biological techniques now make it possible to measure effects which would previously have gone unnoticed. Such 'new' effects take place at a low biological level (often a cellular level) and the extent to which they are precursors of dysfunction in an organ or the organism as a whole is frequently debatable.

The Committee endorses the conclusion of the Van Genderen Report, that it must be left to suitably qualified experts to decide whether an observed effect is relevant to the general health of an individual in the short or long term. In reaching a decision, such experts will need to consider various questions, including the following:

- Are dysfunctions or morphological defects in the organism involved?
- Is the effect irreversible or too severe to be dealt with by the organism's repair and compensation mechanisms?
- Could exposure result in overload of the organism's repair and compensation mechanisms and thus in ill health or reduced resistance in the long term?
- Could the effect, if not directly associated with ill health, serve as a biomarker for subsequent effects which may be relevant to general health?

If the answer to one or more of these questions is 'Yes', it is more likely that exposure to the substance will be considered to have an adverse effect on health.

Generally speaking, the body tries to prevent or compensate for the adverse effects of exposure to a given substance. However, it is not always entirely successful. All sorts of other factors are also involved in this process. For example, temperature and humidity can influence the ease with which a substance enters and is absorbed by the body; simultaneous exposure to other substances can affect processing mechanisms, and pre-existing illnesses and disabilities will influence the seriousness of any adverse effect which exposure to a given substance may have on health.

The modifying factors referred to, which can vary from individual to individual and from situation to situation, will contribute to an inherent degree of uncertainty in all substance toxicity data. When such data is used in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits, the degree of this inherent uncertainty must be taken into account.

2.3 Functional mechanisms

Exposure to substances is associated with a variety of bodily dysfunctions which have health implications; these dysfunctions may relate to cell division, protein synthesis, enzyme systems, membranes or cellular energy supply, or involve irreversible DNA damage, disturbance of the DNA repair processes, reduced availability of essential nutrients or changes in the water and electrolyte balances. Numerous process abnormalities can result, including increased or reduced cell mortality, information transfer problems between cells, reduced biosynthesis, tissue-building problems and abnormal tissue structures, leading eventually to pathological effects. The mechanisms of action concerned can be divided into a few general groups*.

With a *non-stochastic* or *deterministic mechanism of action*, an adverse effect only takes place once the dose of the substance in question exceeds a certain threshold level; above that level, the seriousness of the effect will increase as the dose increases. The distinguishing characteristic of this type of mechanism is that at doses up to and including the threshold, the substance will be satisfactorily dealt with by the body and no pathological effect will result. In principle, the threshold dose for a given effect varies from one individual to another, and the variation can be considerable. The critical adverse effects** of nearly all the substances studied are based on deterministic functional mechanisms.

With a *stochastic mechanism of action*, within a certain dose range, the chance of a given effect occurring increases as the dose of the substance in question increases; it is not generally possible to discern a threshold dose at or beneath which the chance of the effect taking place is zero***.

Distinction between stochastic and deterministic effects has been promoted since the seventies by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) through its recommendations regarding protection against ionizing radiation⁸. It is not,

* The definitions provided are of a theoretical nature and intended for use in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits.

** In this report, the phrase 'critical adverse effect' is used to refer to the first adverse effect on health to manifest itself as the dose of a substance is increased from zero.

*** Mechanisms of this type are generally associated with irreversible molecular-scale effects such as irreversible DNA changes.

however, an approach which has met with universal approval; effects on the nervous system, for example, are apparently not easily categorized in this way⁹. One Canadian report on toxicological risk assessment therefore refers to 'traditional deterministic' and 'traditional non-deterministic' effects¹⁰. Within the second category, 'chronic, cumulative' effects form an important subgroup. A committee of air pollution experts set up by the WHO suggested that it was no longer appropriate to speak of threshold substance doses (the key concept in the deterministic model), and that attention should focus on the nature of the dose-effect relationship¹¹. The WHO committee's comments were based in part on the finding that no threshold value could readily be identified for particulate matter in air or ozone¹². In addition, various authors reported that exposure to relatively low levels of substances not essential for life appeared to have positive effects on health or to increase the resistance of the exposed organism^{13 14}.

Thus, the categorization of substances on the basis of the types of effect they are liable to induce, or on the basis of the mechanisms action which form the basis of such effects, is often far from straightforward. Matters are complicated by the fact that there is insufficient data on certain types of effect to enable a conclusion to be drawn regarding the mechanisms of action associated with them. In spite of these drawbacks, the Committee believes that distinction between effects associated with stochastic mechanisms and those associated with deterministic mechanisms, while not always strictly applicable, remains valid for toxicological analysis purposes.

2.4 Formulation of toxicology-based recommended exposure limits

Process

The process of formulating toxicology-based recommended exposure limits is illustrated in Figure 3. The first step is to collate the available toxicity data on the substance under examination to produce an 'integrated toxicity profile' (see Chapter 3). Once this has been done, the data has to be assessed to determine whether it is capable of shedding light on the consequences of exposure for people in the population group to which the limit is to apply*. If so, that data which is relevant to the link between exposure and response for a given effect is selected. From this data, conclusions regarding the link between exposure and response in humans have to be extrapolated. The

* To illustrate: if the effect in question was the development of a particular form of cancer, one would have to decide whether humans were susceptible to that cancer or whether it was specific to the species of animal used in the experiment or to the experiment. (So, for instance, certain Health Council committees recently concluded that the results of experiments in which man-made mineral fibres were injected into the windpipe, thorax and abdomen of laboratory animals were not relevant to the assessment of the risk associated with inhalation of such fibres^{15 16}.) Alternatively, it might be necessary to decide whether the results of a particular epidemiological survey were transferable to the population group under consideration.

collation of toxicity data on a substance	leads to integrated toxicity profile
assessment and interpretation of the data to determine implications for humankind	
selection of data which can provide quantitative information regarding the interrelationship between exposure, effect and response	leads to exposure-response relationships for certain effects
extrapolation of conclusions for humankind from the selected data	principle: response at a given exposure must not be underestimated
formulation of a toxicology-based recommended exposure limit	exposure at a given response for a certain effect (or absence of response)

Figure 3 Formulation of a toxicology-based recommended exposure limit for a substance on the basis of its integrated toxicity profile,

process of extrapolation must take account of the uncertainties associated with matters such as the incompleteness and inaccuracy of the original data and the differences between laboratory animals and humans or between the studied population group (*e.g.* workers) and the population group to which the limit is to apply (*e.g.* the population at large). Such uncertainties are accounted for by allowing safety margins or, better, by building uncertainty factors into the calculation. The size of an uncertainty factor depends on the purpose of the limit being calculated. Thus, consideration is given to matters such as

- the population group to which the toxicology-based recommended exposure limit is to apply; and
- the purpose of the toxicology-based recommended exposure limit and the margin of safety appropriate in view of, for instance, differences in sensitivity between members of the population group in question*.

Standards

Toxicology-based recommended exposure limits form the scientific basis for the regulatory standards used in the protection of public health. Such standards include maximum permissible or acceptable concentration levels as well as intervention levels (the concentrations which trigger, for instance, further research into the effectiveness of control measures, medical surveys of the exposed population, etc).

* One of the considerations the Committee would wish to see taken into account is the possibility of a link between age and susceptibility.

Generally speaking, the development of regulatory standards is a three-stage process. First, toxicology-based recommended exposure limits are formulated by experts. Second, interested parties in the wider community are given the opportunity to comment on the practicality and desirability of using the toxicology-based recommended exposure limits as the basis for the proposed standard. Finally, the policy-makers (in the Netherlands: the relevant minister(s), the government or the government and parliament collectively) produce the standards.

For environmental protection purposes, the government works on the basis that the maximum tolerable concentration of a substance which has an effect only above a certain threshold should be equal to the health-based recommended exposure limit, while the maximum tolerable concentration of a substance for which no such threshold exists should be equal to the toxicology-based recommended exposure limit corresponding to a response rate of one in a million per year of exposure* ¹⁷. A similar approach is taken with food. In the field of occupational health and safety, health-based recommended exposure limits for 'threshold-substances' and certain toxicology-based recommended exposure limits for other substances** are submitted to the Social and Economic Council (SER), which is asked to consider whether they can be used for the development of MACs*** for airborne substances in the workplace. The national government then sets MACs on the basis of the SER's response.

-
- * This rule applies to chronic exposure to genotoxic carcinogenic substances. The government would, incidentally, like to see exposure limited to one hundredth of this level.
- ** For genotoxic carcinogens the Health Council formulates toxicology-based recommended exposure limits that correspond to an additional chance of cancer of 4 per 1000, respectively 4 per 100 000, due to continuous occupational exposure to the substance.
- *** MAC stands for Maximum Accepted Concentration.
-

Information on the toxicity of a substance

3.1 Integrated toxicity profiles

The first step in the formulation of a toxicology-based recommended exposure limit is the collation of data on the toxicity of the substance in question (see Figure 3). Such data is obtained mainly from epidemiological surveys, research using volunteers, individual case reports (casuistics), animal experiments and *in vitro* toxicological research (*i.e.* experiments using cells, tissues and organs). These data sources are illustrated in Figure 4. It is not often that a toxicology-based recommended exposure limit can be based entirely on data from research involving human subjects, since there is not normally enough data of this kind available. In most cases, certainly those concerning substances not yet on the market, limits have to be based on data from animal experiments, *in vitro* tests, structure-activity relationships and similar sources.

Toxicity research generally proceeds along two tracks. The first line of research involves studying the adverse effects of the substance in question; the second is concerned with the associated mechanisms of action. Data from both is required in order to be able to draw reliable conclusions regarding the toxicity of the substance to humans¹⁸. An structured dataset on the toxicity of a substance, which is sufficiently comprehensive for use in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits is referred to in this report as an 'integrated toxicity profile'. Such a profile should contain information regarding:

- the physical and chemical properties of the substance;
- the toxic effects of the substance;
- the relationship between exposure to the substance and its effects;

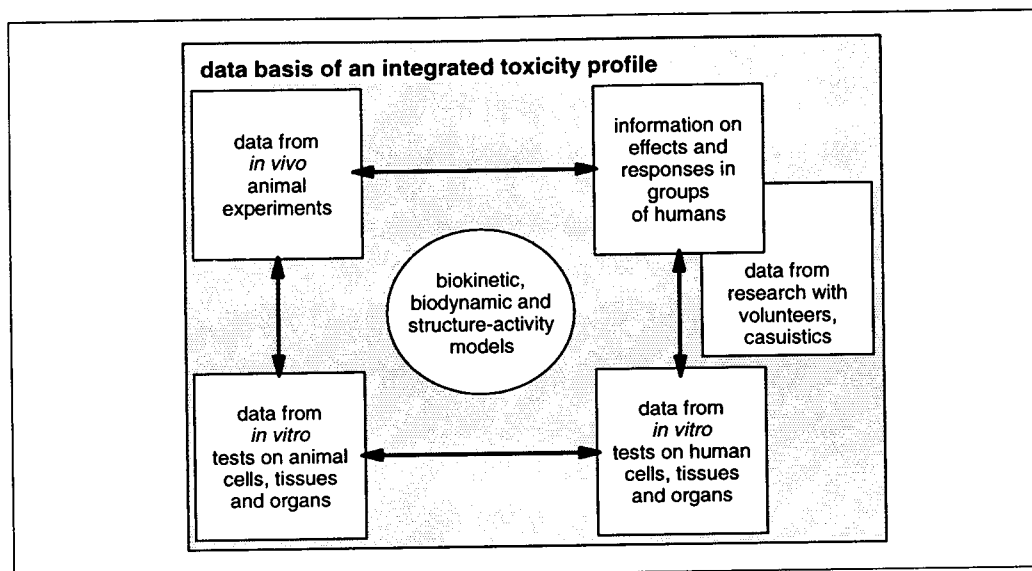


Figure 4 Systematic collation of data on the toxicity of a substance for the construction of an integrated toxicity profile (data blocks are integrated using biokinetic and biodynamic models and, in some cases, structure-activity models)

- the functional mechanism associated with the substance;
- opportunities for biomonitoring.

Construction of an integrated toxicity profile involves bringing together various types of data. To this end, use is made where possible of research findings regarding other substances (e.g. via structure-activity relationships), as well as models of the transport and metabolism of the substance in the body and of its effect on the target organ (biokinetic and biodynamic models). See Figure 4.

The various types of research which provide data on the effects of exposure to a substance are considered in turn in the following paragraphs.

3.2 Human data

The Committee believes that data on the health implications of exposure to a substance obtained from research using human subjects is extremely important in the formulation of a toxicology-based recommended exposure limit for that substance. The use of such data can substantially reduce the uncertainty inherent in the calculations. However, for many substances there is a paucity or complete lack of data obtained from:

- epidemiological surveys
- research with volunteers
- reports on cases of accidental exposure.

Certain notable exceptions do nevertheless exist; a great deal of epidemiological information has been published on the consequences of exposure to air pollution and certain air pollutants, and to metals such as lead and cadmium, for instance.

Epidemiological studies

As indicated earlier, the characterization of human exposure to substances in the environment has improved since the Van Genderen Report was published. For example, the influence of an individual's behaviour on his or her exposure to substances (and other agents) is now better understood and new techniques have made the measurement of individual exposure levels much more accurate. Molecular-biological test methods also enable epidemiologists to gather body burden data. The development of geographical information systems (GISs) has meanwhile increased the scope for modelling the exposure of large population groups.

Present-day scientists can, moreover, estimate historical exposure more accurately than their predecessors. Job exposure matrices are now well established in occupational epidemiology, for instance, and environmental epidemiologists are starting to use similar techniques. The exposure estimates used in retrospective research such as case-control and cross-sectional studies utilizing historical exposure data are consequently more accurate than in the past. Time series analyses of temporally fluctuating variables such as daily mortality rates and the use of so-called auto-regression models in longitudinal research have also yielded new data for quantitative risk estimation.

Finally, there have been developments in interventional research (into allergen reduction, for example) in which exposure to the agent under study is manipulated. Studies of this kind is, however, something of an exception, since most work on the long-term health implications of exposure is non-experimental. One drawback of such research is that it is always possible that the chance of ill health within the exposed group was different from the chance of ill health in the general population even before exposure. It is difficult to correct the research results to allow for this eventuality.

Because epidemiological research is observational, when an association is discerned the critical question is always whether this indicates the existence of a causal relationship between exposure to the substance (or other agent) and the effect concerned. To assist in addressing this question, guidelines are available, based directly or indirectly on a paper published by Hill in 1967. The Committee would draw attention to a recent WHO publication¹⁹, which summarizes the checks which must be made before an observed association may be interpreted as a causal relationship.

Epidemiological data is not usually available on new substances (medicinal drugs excepted). Nevertheless, epidemiological data on the effects of exposure to similar substances can shed light on the toxicity of a new substance.

Research with volunteers

The Van Genderen Report refers to research with volunteers in relation to the establishment of a link between the dose of a substance and the associated physiological effects. The Committee believes that in the ten years since the Van Genderen Report appeared, the importance of using volunteers has increased, especially for investigating the metabolism and bodily distribution of a substance. However, the involvement of volunteers must satisfy strict ethical criteria²⁰.

3.3 Animal experiments

Most data on the toxic effects of substances (still) comes from *in vivo* experiments on laboratory animals. Mammals, and in particular rodents such as rats and mice, are most commonly used. The aims of such experiments are as follows:

- To identify the toxic effects of the substance under investigation.
- To obtain information regarding the mechanisms involved.
- To determine exposure-response relationships for the observed effects.

The organization, extent and quality of toxicity research using laboratory animals are covered by internationally accepted guidelines (produced by organizations such as the OECD, the EU and the US federal government agencies the EPA and FDA)*. The drawback with any animal experiment is the uncertainty inherent in extrapolating conclusions regarding human exposure. Data from animal experiments nevertheless often underpins exposure-related risk estimates for humans.

3.4 *In vitro* experiments

Great advances have been made in the field of *in vitro* toxicity research over the last ten years. Genotoxicity tests using bacterial and mammal cell systems in the presence or absence of subcellular fractions of mammal organs are nowadays normally among the tests required by law to establish the toxicity of a substance. *In vitro* model systems have also been shown to be useful tools for the determination of eye and skin toxicity. Other valuable applications of *in vitro* testing are the study of substance kinetics and metabolism and research into the mechanisms by which toxic effects are induced in humans. Possible differences between laboratory animals and humans in terms of substance metabolism and the functional mechanisms associated with substance effects

* OECD: Organization for Economic Cooperation and Development; EU: European Union; EPA: Environmental Protection Agency; FDA: Food and Drug Administration.

can be investigated if human tissues and cells can additionally be used for comparative *in vitro* experimentation.

However, *in vitro* model systems cannot fully simulate all that happens to a substance *in vivo*, partly because of the absence of the transport and metabolic processes at work in the living organism (*in vivo* biokinetics). As a result, mistaken conclusions can on occasions be drawn from *in vitro* test data if, for instance, the concentrations used in the tests are not relevant with regard to the exposure of laboratory animals or humans. A further complication is that *in vivo* substances can accumulate in certain organs, leading to (toxic) effects which might easily be underestimated on the basis of *in vitro* experimentation. Computer models which use *in vitro* data to predict the *in vivo* kinetics of a substance may be useful in this context*.

3.5 Biokinetics and biodynamics

Exposure to a substance can induce effects in a laboratory animal which differ markedly from those induced in humans. This is one of the sources of the uncertainty inherent in the extrapolation of conclusions regarding human exposure from data obtained using laboratory animals. Such differences are partly attributable to dissimilarities in the proportion of an administered dose which reaches the target organ (biokinetics) and dissimilarities in the way the substance affects the target organ (biodynamics). A better understanding of these phenomena can therefore decrease the uncertainty of the extrapolation process and increase the reliability of any derived toxicology-based recommended exposure limits, as well as reducing the use of laboratory animals²². The importance of biokinetic and biodynamic information has received increasingly wide recognition in recent years, as reflected, for example, by growing calls for *protocol* toxicity research involving laboratory animals to be preceded by 'ADME' studies (*i.e.* absorption, distribution, metabolism and excretion studies) of the substance in question in the bodies of laboratory animals.

The Committee considers models describing the biokinetics and biodynamics of a substance to be of great value in the interpretation of integrated toxicity profile data. Such models have already proved extremely useful in the study of certain substances, including dichloromethane²³.

3.6 Structure-activity relationships (SARs)

Structure-activity relationships (SARs) predict certain properties of a substance, such as its melting point, vapour pressure or phase distribution, on the basis of its structure.

* These comments are made partly in the light of conclusions drawn at a recent working conference at which the uses and limitations of *in vitro* and *in vivo* research were compared²¹.

In principle, there seems no reason why such relationships should not be developed to predict the parameters which influence the toxicity of a substance. The use of SARs in the study of a substance's toxic effects on an ecosystem is now accepted practice. Their use in the analysis of a substance's toxic effects on humans is still in its infancy, however.

SARs may prove valuable in the assessment of test data reliability and in determining what additional information is necessary to enable a toxicology-based recommended exposure limit to be formulated with confidence. The use of SARs could save time and money, and, moreover, reduce the need to experiment on laboratory animals. On the other hand, it must be borne in mind that even proven SARs can suggest completely mistaken conclusions.

In the Committee's view, the use of SARs in combination with the results of *in vivo* and *in vitro* experiments can contribute to the development of more complete and reliable toxicity profiles of a substance than would otherwise have been possible. Research is being conducted in the Netherlands and elsewhere into the merits of using various SARs in the evaluation of substance-related risks to people and the environment.

3.7 Chemical mixtures

Combination toxicology – the toxicology of chemical mixtures – has come into being because in practice people are normally exposed to numerous substances at once. Risk evaluation and substance authorization, by contrast, are almost always concerned with single substances. The same is true of nearly all toxicological research. However, this situation appears to be changing rapidly; articles on chemical mixtures are appearing with increasing frequency in the scientific press and a number of reference works on the toxicology of such mixtures have recently been published^{24 25 26}. In November 1994, the US Environmental Protection Agency organized a symposium on the toxicology and risk assessment of chemical mixtures and in October 1995, the Netherlands hosted the European Conference on Combination Toxicology.*

The Committee does not consider that the combination toxicology research findings published to date have on the whole provided much insight into the possible health implications of exposure to chemical mixtures. The research has tended to involve doses or concentrations which are far too high for the results to shed any real light on any combination effects which might be induced in practice. That research which has focused on realistic exposure levels has produced very different results**.

* This conference was organized with financial support from the Netherlands Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment, the European Union, the US Environmental Protection Agency, the German Research Foundation and the international business community.

3.8 Conclusions and recommendations

The Committee recommends that in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits, the greatest significance should be attached to data from epidemiological studies and research involving volunteers. Conclusions based on epidemiological data must meet the accepted criteria regarding the assumption of causality in exposure-effect relationships. The Committee views the further development of improved exposure estimation methods and the use of biomarkers in the measurement of exposure and the early detection of effects as desirable.

The existence of considerable international unanimity regarding the conduct of animal experiments has greatly increased the efficiency of such research.

When the Van Genderen Report was produced, *in vitro* research was used mainly in the identification of genotoxicity. Today, however, such research provides information regarding a wider range of toxic effects and the mechanisms associated with them. Nevertheless, taken on their own, *in vitro* research findings have little significance for the formulation of toxicology-based recommended exposure limits.

The Committee regards research into the biokinetics and biodynamics of a substance as essential to the construction of an integrated toxicity profile of that substance. Advances in this area could make it possible to develop the present international toxicity research guidelines into decision trees. Biokinetic and biodynamic research can, moreover, be very valuable in the extrapolation from animal data of conclusions regarding human exposure and in predicting the outcome of exposure via one route from information regarding another. The Committee would wish to see further research into the reliability of the present biokinetic and biodynamic models before they were used in the formulation of the toxicology-based recommended exposure limits upon which standards are based. The Committee also advocates the further development of research involving volunteer subjects into substance biokinetics and metabolism, subject to the proviso that the relevant ethical criteria are met.

Structure-activity relationships (SARs) are already being used in the estimation of the substance-related ecotoxicological risks. However, the Committee is not aware of any SAR which is sufficiently reliable for use in the formulation of toxicology-based recommended exposure limits (for humans). Nevertheless, by providing information regarding the relative toxicity of a substance within a group of similar compounds, for example, SARs could enhance the efficiency of toxicity research. The Committee therefore recommends that research be conducted into the scope for the use of SARs in the assessment of exposure-related human health risks.

* Some of the Dutch publications of relevance in this context are: ^{27 28 29 30 31 32}.

Animal experimentation and *in vitro* research using human and animal material should, in the Committee's view, be coordinated with one another. SARs could be used in the planning of such research and could assist in the interpretation of the results obtained. Greater understanding of the biokinetics and biodynamics of a substance in both laboratory animals and humans could increase the reliability of conclusions extrapolated from *in vivo* animal research data and *in vitro* research data. The results of research in which volunteer subjects are involved could be used in a similar way.

Another reason for the mutual coordination of toxicity research with animals and *in vitro* toxicity tests is that, by increasing efficiency, the use of laboratory animals could be kept to the minimum. At present it is not possible to construct an integrated toxicity profile of a substance without data from animal experiments²¹. However, the Committee believes that a further reduction in animal use is possible if substance biokinetics and biodynamics, and possibly SAR data, are built into the decision trees which guide research into substance toxicity profiles.

The Committee proposes that the Health Council devote more attention to the methodology of developing integrated toxicity profiles and in particular to the interrelationships between the various types of toxicity research illustrated in Figure 4.

The Committee further proposes that a separate report be prepared on combination toxicology in relation to the formulation of toxicology-based recommended exposure limits, indicating whether and, if so, to what extent the toxicology of (complex) chemical mixtures should be taken into account. Among the questions such a report would need to address are the following:

- What developments are taking place in the field of combination toxicology and combined risk evaluation?
- How important are similarities and dissimilarities between substances in terms of target organs and mechanisms of action?
- To what extent are combination effects dose and time-related?
- How can pertinent information be extrapolated from toxicity data on complex chemical mixtures (e.g. welding smoke, tobacco smoke, sawdust, new foodstuffs) obtained from animal experiments and studies involving high substance doses?
- Should account be taken of the effects of substances, not only in combination with one another, but also in combination with co-factors such as noise, odour, heat, vibration and psychosocial factors? If so, how?

Toxicology-based recommended exposure limits and predicting the consequences of exposure

4.1 Exposure-response relationships

The possible adverse effects on human health of exposure to a given substance have to be deduced from the data comprising the integrated toxicity profile of that substance. The data is then analysed with a view to identifying any links which may exist between exposure and response for selected effects (see Figure 5). Ideally, a link between exposure and human response will be apparent after appropriate uncertainty factors have been applied (see 2.4 and Figure 3). The selection of the uncertainty factors should exclude any reasonable possibility of the response at a certain level of exposure being underestimated. Figure 5 represents a collation of consistent figures relating to different effect types and exposure regimes.

In most cases, the available data on the relationship between exposure and response for a given effect is limited in its extent and derived from various sources. Nevertheless, a coherent picture can in principle be obtained by applying a mathematical function to the available data point. One example of this is the postulated linear relationship between exposure and response seen with genotoxic carcinogenic substances^{33 34}. Over the last few years, various proposals have been made regarding the functions used in the formulation of recommended exposure limits³⁵.

Ideally, uncertainty factors can then be applied and an exposure-response curve for humans drawn. The uncertainty factors are introduced to compensate for experimental uncertainties and deficiencies, differences between humans and laboratory animals and sensitivity differences between members of the population or population group under consideration (see Figure 5). The resulting exposure-response curve indicates sensitiv-

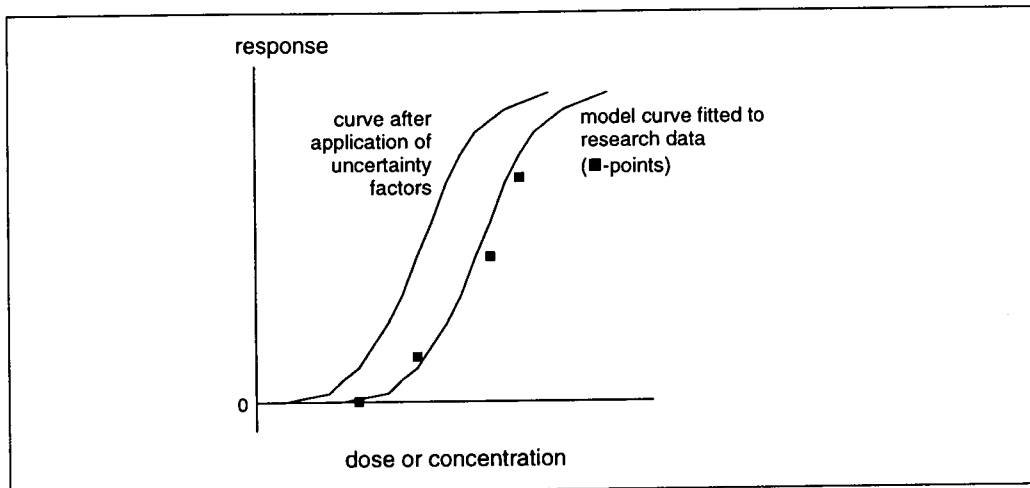


Figure 5 Deduction of a relationship between exposure (dose or concentration) and human response for a given effect, from the data comprising an integrated toxicity profile (an exposure-response curve is fitted to points plotted on the basis of research data; uncertainty factors are then applied to determine the exposure-response relationship for humans).

ity variations within the exposed population group for the effect in question: the steeper the curve, the smaller the variation.

An exposure-response curve can be used to formulate a toxicology-based recommended exposure limit, as illustrated in Figure 6. The health-based recommended exposure limit corresponds to the highest level of exposure at which the curve indicates effect and response to be zero, provided that the effect in question is the 'critical ad-

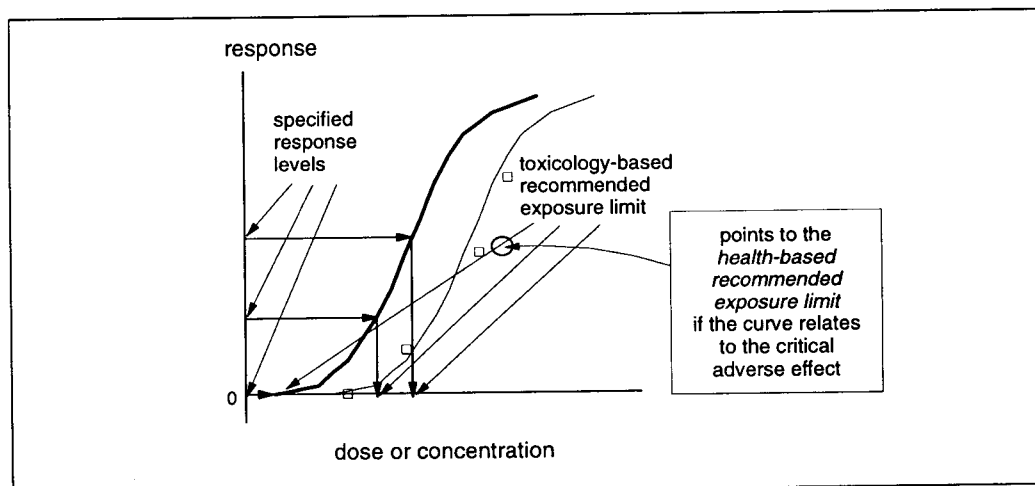


Figure 6 The formulation of toxicology-based recommended exposure limits at specified response levels on the basis of the exposure-response curve illustrated in figure 5 (the health-based recommended exposure limit corresponds to the highest level of exposure at which effect and response are zero, provided the effect in question is the critical adverse effect; see 2.3)

verse effect', *i.e.* the first adverse effect on health to manifest itself as the dose of a substance is increased from zero.

The process illustrated in Figures 5 and 6 is idealized. In many cases, there is insufficient data to draw exposure-response curves for various effects with any confidence. It should also be appreciated that the section of the curve which is of most interest (certainly for health protection purposes) - *i.e.* the section around the point where the response is zero - is precisely the section for which accurate data tends to be lacking, since in both animal experimentation and epidemiological research, response levels of less than about five or ten per cent are indistinguishable from zero.

4.2 Health-based recommended exposure limits

In scientific circles, there has been considerable debate during the last decade regarding methods for formulating *health-based recommended exposure limits*^{10 35 36}. One of the main points at issue has been the type of substance effect data likely to provide the most reliable basis for such limits.

The most widely established way of formulating a health-based recommended exposure limit is to divide the no-observed-adverse-effect level (NOAEL)* by an uncertainty factor (UF). This method - which is the foundation of the approach advocated by the Van Genderen Committee (see also Annex C) - has proved its worth in practice. It does, however, have its drawbacks, not least that little attention is paid to the shape of the exposure-response curve.

One of the alternative approaches which has received considerable attention³⁷ is the 'benchmark dose method', or BMD method, proposed by Crump in 1984³⁵. The BMD method is based upon an assumed link between exposure and response. The benchmark dose is the lowest statistically reliable exposure level corresponding with a specified response level (*e.g.* 1 per cent or 10 per cent; see Figure 8 in Annex C). The health-based recommended exposure limit is calculated by dividing the BMD by a factor to compensate for differences between laboratory animals and humans and experimental deficiencies. It is also necessary to take account of the fact that acceptable response levels are lower than the benchmark level; this is done by also assuming a functional relationship between exposure and response in the exposure region below the BMD, or by applying an additional correction factor.

* The no-observed-adverse-effect level is the highest concentration or dose of a substance which is observed to have no adverse effect under the given exposure conditions. When specifying a NOAEL, one must therefore state the exposure quantity to which the NOAEL relates and the associated exposure conditions.

Use of the BMD method or one of the other alternative approaches to health-based recommended exposure limit formulation depends on the nature and quality of the research data available for analysis. To this end, one needs to decide:

- the extent to which the research data allows quantitative exposure-response analysis; and
- whether the benchmark dose can be deduced directly from the research data or whether extrapolation beyond the field of observation is necessary.

Before the BMD method or one of the other alternative approaches can be widely adopted, further research will be required^{38 39}. The Committee considers that the BMD method warrants closer evaluation because, unlike other approaches, it can be used not only with quantal data (the presence or absence of the effect), but also continuous effect data (the effect is present to a certain degree). If the NOAEL/UF method were superseded by the BMD method, the Committee believes that the uncertainty margins associated with health-based recommended exposure limits could be reduced, since consistent use would be made of exposure-response data in the vicinity of the benchmark response level. Thus, the BMD method is in keeping with the approach illustrated in Figures 5 and 6. This implies that in toxicity testing, doses or concentrations would have to be selected with a view to obtaining good exposure-response curves rather identifying a dose without any adverse effect⁴⁰.

4.3 The prediction of possible adverse effects on health

A curve such as that shown in Figure 5 can also be used to predict the consequences of a certain level of exposure. However, the curve has been deliberately drawn so as to exclude any reasonable possibility of the consequences of exposure being underestimated. This has implications for the interpretation of the predictions (see Figure 7). The response level which would appear from the curve to correspond to a given level of exposure may be interpreted as the maximum response which might reasonably be expected in the exposed population or population group. The possibility of a greater response cannot be excluded altogether, but it is more probable that the response to exposure will be smaller, or even non-existent.

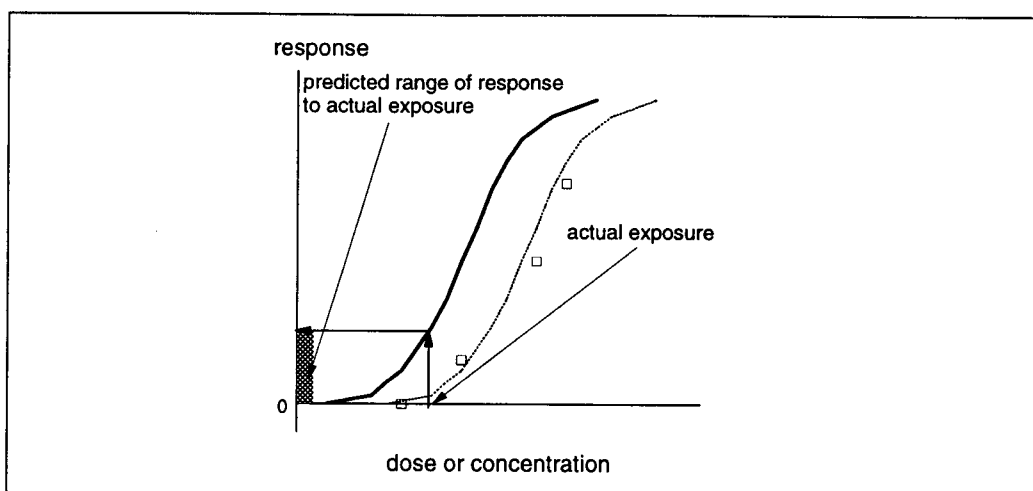


Figure 7 Prediction of a response pattern from the human exposure-response curve illustrated in Figure 5 (the response calculations are valid for the effect and exposure regime to which the curve relates)

4.4 Conclusion and recommendation

The Committee believes that toxicity studies a substance should not be concerned purely with identifying the NOAEL associated with that substance. Much more emphasis should be placed on obtaining information regarding the effects of exposure and regarding the levels of response for the observed effects within certain population groups. The formulation of toxicology-based recommended exposure limits outlined in this report warrants further development; in particular, attention should be given to the calculation of uncertainty factors and to selection of the model curves upon which exposure-response curves are based.

In practice, few methods other than the NOAEL/UF method are used to formulate health-based recommended exposure limits, and none is in widespread use. For the reasons outlined in Section 4.2, the Committee regards more detailed evaluation of the BMD method as desirable. The Committee proposes that in the risk assessment process, health-based recommended exposure limits should not be formulated exclusively by the NOAEL/UF method, but that the BMD method should also be used. Moreover, the Committee recommends that health-based recommended exposure limits be formulated using the BMD method for various substances which have already been assessed for occupational health and safety and environmental protection purposes. In this way, it would be possible to identify the data required to apply the method in practice and the issues relevant to the extrapolation of health-based recommended exposure limits from BMDs.

Rijswijk, 29 August 1996,
for the Committee
(signed)
dr WF Passchier
scientific secretary

prof dr WRF Notten
chairman

References

- 1 Gezondheidsraad: Commissie Uitgangspunten voor normstelling. Uitgangspunten voor normstelling. De inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1985; nr 1985/31.
 - 2 Gezondheidsraad: Commissie Risicomaten en risicobeoordeling. Niet alle risico's zijn gelijk. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/06.
 - 3 Duffus JH. International Union of Pure and Applied Chemistry. Glossary for chemists of terms used in toxicology. Pure Appl Chem 1993;65:2003-122.
 - 4 Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: SDU Uitgevers. 1993.
 - 5 Zorgen voor morgen. Nationale milieuverkenning 1985-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1988.
 - 6 Nationale milieuverkenning 2 1990-2010. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Alphen a/d Rijn: Samson HD Tjeenk Willink. 1991.
 - 7 Gezondheidsraad: Commissie Luchtkwaliteitseisen. Advieswaarden voor de kwaliteit van de buitenlucht. Algemene beschouwingen. Den Haag. Gezondheidsraad. 1977; nr 1977/07.
 - 8 International Commission on Radiological Protection. 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Annals ICRP 1991;21(1-3).
 - 9 Mays CW, Passchier WF, editor. Toevalstreffers of drempel-effecten: moet de indeling van stralingseffecten worden herzien? Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr A88/05. p.27 Straling van effect tot bescherming.
 - 10 McColl RS. Biological safety factors in toxicological risk assessment. Ottawa. Environmental Health Directorate, Health and Welfare Canada. 1990; 90-EHD-154.
-

- 11 Guidelines on studies in environmental epidemiology. Geneva. World Health Organization. 1983; 27. Environmental Health Criteria.
- 12 Gezondheidsraad: Commissie Risico evaluatie van stoffen. Fijn stof. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/14.
- 13 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures to chemicals and radiation. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1992.
- 14 Calabrese EJ, editor. Biological effects of low level exposures: dose-response relationships. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1994.
- 15 Gezondheidsraad: Commissie WGD. Man Made Mineral Fibers. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/02WGD.
- 16 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Minerale kunstvezels. Den Haag. Gezondheidsraad. 1995; nr 1995/18.
- 17 Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Den Haag: SDU Uitgevers. 1989; Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr 5.
- 18 McClellan RO. Reducing uncertainty in risk assessment by using specific knowledge to replace default options. *Drug Metabol Revs* 1996;28(1&2):149-79.
- 19 Basic epidemiology. Geneva: World Health Organization; 1991.
- 20 World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France. The World Medical Association Inc. 1994;
- 21 Workshop on comparative methods of toxicity testing. 3-5 May 1995, Wageningen, The Netherlands. Consensus Document. 1995; Brussel: International Life Sciences Institute Europe; International Life Sciences Institute Europe; 1995.
- 22 Dunnewijk RM. Physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) modelering en de totstandkoming van grenswaarden voor chemische stoffen. Utrecht. Vakgroep Natuurwetenschap en Samenleving, Universiteit Utrecht. 1994; rapport 95002.
- 23 Casanova M and Heck Hd' A. Of mice, men, and methylene chloride. *CIIT Activities* 1996;16(4):1-8.
- 24 Calabrese EJ. Multiple chemical interactions. Chelsea, UK: Lewis Publishers. 1991; XXVII. Toxicology and environmental health series.
- 25 Yang RS, editor. Toxicology of chemical mixtures: case studies, mechanisms, and novel approaches. San Diego: Academic Press. 1994.
- 26 Simmons JE, editor. Chemical mixtures and quantitative risk assessment. Proceedings of a symposium sponsored by the Health Effects Laboratory of the US EPA, November 7-10, 1994. 1995; 109 p. Toxicology.
- 27 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Indoor air, a variable complex mixture: strategy for selection of (combinations of chemicals) chemicals with high health hazard potential. *Environ Technol* 1992;13:341-50.
- 28 Feron VJ, Woutersen RA, Arts JHE et al. Selection of chemicals with high health risk at a specific workplace and assessment of the risk associated with exposure to the mixture of selected chemicals. Zeist. TNO Voeding. 1992; TNO-report V 92.558.
-

- 29 Cassee FR. Upper respiratory tract toxicity of mixtures of aldehydes. *In vivo* and *in vitro* studies. 1995; Universiteit Utrecht.
- 30 Feron VJ, Groten JP, Zorge JAV et al. Toxicity studies in rats of simple mixtures of chemicals with the same or different target organs. *Toxicol Letters* 1995;82/83:506-12.
- 31 Feron VJ, Groten JP, Jonker D et al. Toxicology of chemical mixtures: challenges for today and the future. *Toxicol* 1995;105:415-27.
- 32 Cassee FR, Arts JHE, Groten JP et al. Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. *Arch Toxicol* 1996;70:329-37.
- 33 Gezondheidsraad: Commissie Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. De beoordeling van carcinogeniteit van chemische stoffen II. Den Haag. Gezondheidsraad. 1988; nr 1988/04.
- 34 Health Council of the Netherlands: Committee on the evaluation of the Carcinogenicity of Substances. Risk assessment of carcinogenic chemicals in The Netherlands. *Reg Toxicol Pharmacol* 1994;19:14-30.
- 35 Crump KS, Allen B, and Faustman E. The use of the benchmark dose approach in health risk assessment. Washington DC. Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency. 1995; EPA/630/R-94/007.
- 36 Zeilmaker MJ, Slob W, Jansen EHJM et al. Evaluation of quantitative methods for the determination of the acceptable daily intake. Bilthoven. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. 1995; report nr. 659101003.
- 37 Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:854-71.
- 38 Jeffery F. Report on the Benchmark Dose Workshop, September 28-30, 1993, Fairfax Virginia. Washington DC. ILSI Risk Sciences Institute. 1994;
- 39 Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal* 1995;15:79-89.
- 40 Nair RS, Stevens MW, Martens MA et al. Comparison of BMD with NOAEL and LOAEL values derived from subchronic toxicity studies. *Arch Toxicol (Suppl)* 1995;17:44-54.
-

-
- A Mission
 - B Membership of the Committee
 - C Methods for formulating health-based recommended exposure limits

Annexes

Mission

On 26 October 1994, the President of the Health Council wrote as follows to the members of the Steering Committee on Health-based Recommended Exposure Limits:

In January 1993, I established the Steering Committee on Health-based Recommended Exposure Limits, as a working party of the Standing Committee on Toxicology. The Steering Committee's remit was 'to supervise the revision and extension of the report Principles for the formulation of recommended exposure limits (1985/31) and to prepare reports on closely related matters'.

Since then, the Steering Committee has made an inventory of recent developments in the field of substance risk evaluation and has set in motion the preparation of several background reports on subsidiary topics.

There is, unfortunately, a problem associated with the way the Health Council has proceeded on this front thus far, namely that interested parties, such as government departments, are not aware of what is being done or the progress that is being made. I have therefore decided that a change of tack is necessary.

I intend to make the Steering Committee a full-blown committee, as referred to in the Health Act; the formal arrangements will be made in due course. The new committee will be given the task of producing a 'programme document on the points of departure for the formulation of recommended exposure limits'. This will be a (short) report setting out recent developments and addressing matters of relevance in this context. These matters may subsequently be dealt with in more detail in topic reports. Much of the necessary preparatory work has already been done by the Steering Committee. Background reports will continue to be drawn up as usual.

Membership of the Committee

The members of the Committee on Health-based Recommended Exposure Limits involved in the preparation of this report were as follows:

- Professor WRF Notten, *chairman*
toxicologist, TNO Prevention and Health, Leiden
 - Dr WFJPM ten Berge
toxicologist, DSM, Heerlen
 - Dr BJ Blaauboer
toxicologist, Research Institute of Toxicology (RITOX), University of Utrecht
 - Professor VJ Feron
biological toxicologist, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist
 - Professor PHM Lohman
genetic toxicologist, Sylvius Laboratory, University of Leiden
 - Dr G de Mik
toxicologist, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven
 - Dr RA Woutersen, *advisor*
toxicologist/pathologist, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist
 - Dr JA van Zorge, *advisor*
Ministry of Housing, Spatial Planning, and the Environment, The Hague
 - Dr PW van Vliet, *scientific secretary*
Health Council, The Hague
 - Dr WF Passchier, *scientific secretary*
Health Council, The Hague
-

Methods for formulating health-based recommended exposure limits

This Annex contains descriptions of the two methods for formulating health-based recommended exposure limits, namely the NOAEL/UF method and the 'benchmark dose' method (BMD method) developed by Crump. For further details, see references ^{10 35 36}.

A NOAEL/UF method

In practice, NOAELs are calculated by comparing an exposed group of people or laboratory animals with a control group. A no-observed-adverse-effect level may be deemed to exist if the difference between the exposed group and the control group in terms of the frequency or seriousness of an effect is statistically or biologically insignificant. The NOAEL method involves establishing the highest such level for the critical adverse effect, *i.e.* the first adverse effect to manifest itself as the dose of the substance in question is increased from zero.

The health-based recommended exposure limit is calculated by dividing the NOAEL by an uncertainty factor (UF), composed of constituent factors. The Van Genderen Committee indicated that constituent factors were necessary to take account of the following ¹:

- experimental deficiencies
 - uncertainties regarding the differences between the laboratory animals used and humans (*interspecies*-uncertainty factor)
 - sensitivity differences within the exposed population group (*intraspecies*-uncertainty factor).
-

Additional constituent factors may have to be included if the data is not considered sufficiently relevant to the situation that the recommended exposure limit is to cover (if, for instance, a chronic exposure limit is being formulated and only sub-chronic data is available).

The Van Genderen Committee indicated that the constituent factors should be combined, e.g., by simple multiplication or by squaring the logarithms, adding the results together and obtaining the square root of the sum (in the latter case the logarithm of the uncertainty factor is obtained). The most common method of calculating the UF³⁵, in the Netherlands and elsewhere, is to multiply the constituent factors*.

B BMD method

The BMD method is based on an exposure-response curve obtained by fitting a model curve to the experimental data. The fitting process assumes the existence of a particular functional relationship. One also has to determine the lower limit of the curve's statistical reliability, generally based on the 95 per cent criterion. The benchmark dose or BMD is the lower statistical reliability limit of an exposure level corresponding to a specified response level, say 1 or 10 per cent. Calculation of a BMD is illustrated in Figure 8.

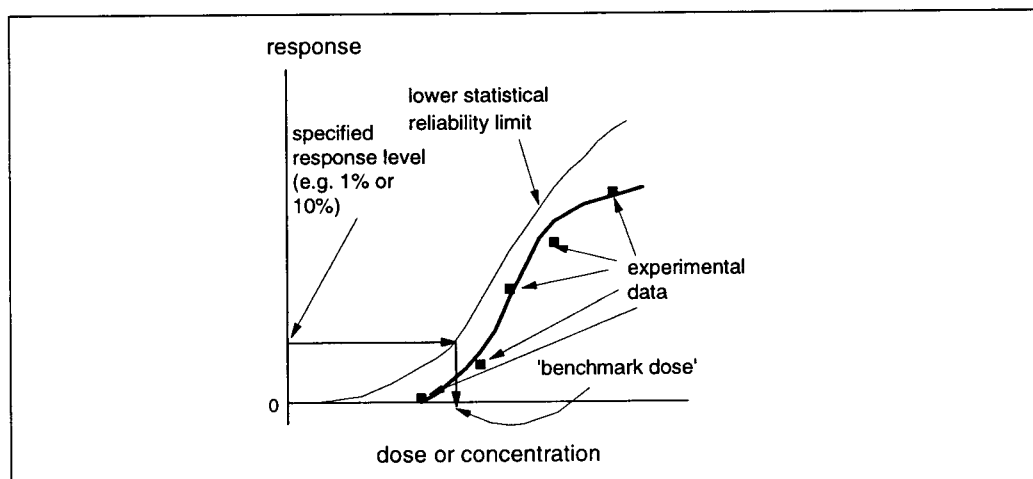


Figure 8 Calculation of a benchmark dose from experimental data on a critical adverse effect

The health-based recommended exposure limit is calculated by dividing the BMD by uncertainty factors. In addition to factors to compensate for *interspecies* uncertainty

* The second method referred to by the Van Genderen Committee should be used if extrapolation of human data from animal data is performed on the basis of caloric intake as opposed to body weight¹.

and experimental deficiencies, a factor has to be applied reflecting the difference between the BMD response level and the response level that is considered acceptable. To this end, it is desirable to assume a functional form for the exposure-response curve in the exposure range below the BMD. The latter factor also compensates for sensitivity differences within the exposed population group.

