
**Onzekerheidsfactoren bij
risicobeoordeling**

**Uncertainty factors in
risk assessment**

G



Aan de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening
en Milieubeheer

Onderwerp : Aanbieding advies over onzekerheidsfactoren
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-5762/08/ES/cn/442/3-U
Bijlagen : 1
Datum : 29 oktober 2008

Geachte minister,

Ter afsluiting van de reeks adviezen over wetenschappelijke ontwikkelingen die betekenis hebben voor de afleiding van gezondheidkundige advieswaarden, bied ik u hierbij het advies *Onzekerheidsfactoren bij risicobeoordeling* aan, gehoord de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving en de Commissie GBBS (Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen).

In dit advies staan methodieken centraal waarmee de bepaling van onzekerheidsfactoren bij de afleiding van advieswaarden aan nauwkeurigheid kan winnen. Tezamen met de aanbevelingen uit de eerdere adviezen zijn zo de contouren geschetst van een doelmatiger kader voor toxiciteits- en risicobeoordelingen, inbegrepen een doelmatiger gebruik van proefdieren.

Eveneens in lijn met de eerdere adviezen wordt gewezen op het belang van internationale harmonisatie. Ik deel die visie ten volle. Wetenschappelijke kwaliteit en onafhankelijkheid zijn daarbij essentiële randvoorwaarden. In het kader van zijn internationale oriëntatie kan de Gezondheidsraad aan die harmonisatie een bijdrage leveren.

Het advies heb ik vandaag tevens toegezonden aan uw collega van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 71 80
E-mail: ej.schoten@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Onzekerheidsfactoren bij risicobeoordeling

aan:

de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijk Ordening en Milieubeheer

de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr. 2008/13, Den Haag, 29 oktober 2008

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Onzekerheidsfactoren bij risicobeoordeling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/13.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Uncertainty factors in risk assessment. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/13.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-720-1

Inhoud

Samenvatting 9

- 1 Inleiding 11
 - 1.1 Afsluiting van een reeks 11
 - 1.2 Commissie, vraagstelling en werkwijze 12
 - 1.3 Leeswijzer 13
-
- 2 De gegroeide praktijk 15
 - 2.1 Begrippen en hun connotaties 15
 - 2.2 Beknopte geschiedenis van een formule 16
 - 2.3 Belang van het deskundigenoordeel 17
-
- 3 Vooruitgang in de toxicologie 19
 - 3.1 Toxische werking van stoffen 19
 - 3.2 Invloed van structureigenschappen 20
 - 3.3 Nieuwe mogelijkheden voor het bepalen van onzekerheidsfactoren 21
-
- 4 Numerieke beschouwingen 23
 - 4.1 Toepassen van allometrische schaling 23
 - 4.2 Combineren van onzekerheidsfactoren 25
 - 4.3 Specifiek waar het kan, standaard bij gebrek aan beter 25
-

5	Het epidemiologisch perspectief	29
5.1	Zeggingskracht van gegevens	29
5.2	Gebruik van nieuwe methodieken	30
5.3	Toepassen van een onzekerheidsfactor	31

6	Probabilistische methodieken in opmars	33
6.1	Uitgangspunten van de BMD-methode	33
6.2	Van puntschattingen naar waarschijnlijkheidsverdelingen	34
6.3	Belang van communicatie met regelgevende instanties	35

7	Benaderingen bij gegevensschaarste	37
7.1	Integreren van gegevens	37
7.2	Vergelijken met andere stoffen	38

8	Conclusies en aanbevelingen	41
8.1	Belangrijkste bevindingen	41
8.2	Aanbevelingen	43

	Literatuur	45
--	------------	----

	Bijlage	49
A	De commissie	51

	Engelse vertaling	53
--	-------------------	----

Samenvatting

Dit advies gaat over wetenschappelijke ontwikkelingen die van belang zijn voor het toepassen van zogeheten onzekerheidsfactoren bij de bepaling van gezondheidskundige advieswaarden en bij toxicologische risicobeoordelingen. Met zulke factoren brengt men verschillen tussen proefdiersoort en mens, verschillen in gevoeligheid tussen mensen en onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens in rekening (hoofdstukken 1 en 2).

De commissie die het advies opgesteld heeft, richt het vizier op verschillende vakgebieden en methodieken. Binnen de toxicologie groeit het inzicht in de kinetiek en dynamiek van stoffen gestaag: men weet steeds beter hoe de opname, verdeling, omzetting en uitscheiding van stoffen verlopen en hoe daarbij een schadelijke interactie met organismen kan optreden. Een scala aan moleculaire analysetechnieken, celcultuurtechnieken en computersimulatiemodellen biedt hierbij de helpende hand. Dergelijke methodieken maken het ook steeds vaker mogelijk om kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen proefdier en mens te bepalen (hoofdstuk 3).

In hoofdstuk 4 gaat de commissie nader in op wat bij de huidige stand van kennis te zeggen valt over passende numerieke waarden voor de diverse onzekerheidsfactoren. Daarbij luidt het adagium: specifiek waar het kan, standaard bij gebrek aan beter.

Ook in de epidemiologie gaat de aandacht uit naar nieuwe wegen om de kwaliteit van het onderzoek en de zeggingskracht van de gegevens te vergroten. Belangrijke ontwikkelingen zijn gevalideerde methoden voor het schatten van

blootstellingen in het verleden, het gebruik van biomarkers (vroeg effecten waarvan bekend is dat ze later optredende gezondheidseffecten voorspellen) en statistische analysetechnieken om gegevens uit verschillende onderzoeken te combineren. Een onzekerheidsfactor voor het compenseren van tekortkomingen in de gegevens kan dan kleiner of zelfs overbodig worden (hoofdstuk 5).

Een ontwikkeling die zich parallel aan dit alles voltrekt is de opkomst van probabilistische methodieken. Het probleem bij standaard onzekerheidsfactoren is namelijk dat men niet weet hoe conservatief de gekozen waarden zijn. Deze moeilijkheid kan men het hoofd bieden door niet puntschattingen maar waarschijnlijkheidsverdelingen met elkaar te combineren. Men kan dan een lage percentielwaarde kiezen als uiteindelijke gezondheidkundige advieswaarde. Een goede communicatie met regelgevende instanties is hier van groot belang, omdat die deze methodieken nog niet officieel hebben geaccepteerd (hoofdstuk 6).

Er zijn ook situaties waarin maar weinig gegevens beschikbaar zijn over de toxiciteit van een stof. De commissie schetst enkele routes waarlangs men dan soms toch tot een afleiding van – meestal voorlopige of indicatieve – advieswaarden kan komen (hoofdstuk 7).

In het slothoofdstuk 8 zet de commissie haar belangrijkste aanbevelingen kort op een rij:

- Gebruik waar mogelijk steeds allometrische schaalfactoren.
- Als op basis van informatie over de toxische werking stofs specifieke onzekerheidsfactoren (CSAF's: *Chemical-Specific Adjustment Factors*) kunnen worden vastgesteld, zijn die altijd de eerste keus. Internationale samenwerking bij de bepaling van CSAF's dient te worden gestimuleerd.
- Inzicht in die toxische werking is gebaat bij een ruimere toepassing van nieuwe toxicologische analysetechnieken, zoals (Q)SAR's en *in vitro* methodieken, en modelleringstechnieken, zoals *physiologically-based kinetic models*.
- Parallel daaraan is een ruimere toepassing en verdere ontwikkeling van probabilistische methodieken nodig. Hiermee kan een belangrijke stap voorwaarts worden gezet ten opzichte van de 'klassieke aanpak', waarbij met standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren wordt gewerkt.
- Benaderingen om stoffen op basis van relatief weinig toxiciteitsgegevens gezondheidkundig te kunnen beoordelen staan de laatste jaren toenemend in de belangstelling. Het is belangrijk om ook initiatieven op dit gebied te stimuleren en te faciliteren.

Inleiding

Wie wil weten of de blootstelling aan een bepaalde chemische stof schadelijk is voor de menselijke gezondheid, beschikt het liefst over gedetailleerde dierexperimentele en vooral ook epidemiologische informatie: rechtstreekse gegevens over blootstelling-effectrelaties bij verschillende blootstellingspatronen en verschillende populaties. Dat geldt zowel voor stoffen met een zogeheten drempelwaarde (waarbeneden geen gezondheidsschade optreedt) als voor stoffen waarbij de schade afneemt met de blootstelling, zonder dat er echter sprake is van zo'n drempel.

Bij rijkdom aan gegevens verkeren regelgevende instanties in de beste positie om blootstellingsnormen vast te stellen. Op die manier ontstaat namelijk een zo betrouwbaar mogelijk inzicht in de mate van gezondheidsbescherming die een bepaalde groep mensen bij een bepaald niveau van blootstelling geboden wordt.

In de praktijk is die combinatie van gegevens echter lang niet altijd beschikbaar. Veel toxiciteits- en risicobeoordelingen worden daarom gebaseerd op de uitkomsten van routinematig onderzoek met proefdieren.

1.1 Afsluiting van een reeks

Een sleutelformule in dit kader is sinds jaar en dag: advieswaarde = NOAEL/UF. De zogeheten NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) is het hoogste niveau van blootstelling waarbij in dierexperimenteel of, soms, epidemiologisch onderzoek geen schadelijke effecten worden gevonden. Met de onzekerheidsfactor

(UF: *Uncertainty Factor*) brengt men verschillen tussen proefdiersoort en mens, verschillen in gevoeligheid tussen mensen en onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens in rekening. Het quotiënt van beide levert een zogenoemde gezondheidskundige advieswaarde op. De redelijke verwachting daarbij is dat blootstelling aan concentraties gelijk aan of kleiner dan die advieswaarde, ook gedurende langere tijd, de gezondheid van een blootgestelde en diens nakomelingen niet zal schaden.

Dit advies gaat over onzekerheidsfactoren bij stoffen met een drempelwaarde. Het vormt de afsluiting van een reeks adviezen waarin de Gezondheidsraad aandacht heeft geschonken aan wetenschappelijke ontwikkelingen die betekenis hebben voor de afleiding van gezondheidskundige advieswaarden op het terrein van – vooral – de milieu- en arbeidshygiëne. Het doel was daarbij steeds om te komen tot meer gerichte en doelmatige beoordelingsprocedures inbegrepen een doelmatiger gebruik van proefdieren. Dat doel staat ook hier weer centraal.

Achtereenvolgens zijn in die reeks verschenen: *Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen*, *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering*, *Blootstelling aan combinaties van stoffen: een systematiek voor het beoordelen van gezondheidsrisico's* en *Benchmark-dosismethode: afleiding gezondheidskundige advieswaarden in nieuw perspectief*.¹⁻⁴

Dit advies is het laatste in de reeks. Net als in de eerdere adviezen komen hier zaken aan de orde waarmee bij de afleiding van advieswaarden rekening gehouden moet worden. Het advies vormt echter geen handboek, laat staan een 'kookboek' voor de toepassing van onzekerheidsfactoren in specifieke gevallen.

1.2 Commissie, vraagstelling en werkwijze

Op 18 november 2004 installeerde de voorzitter van de Gezondheidsraad de commissie die het voorliggende advies heeft opgesteld. Haar samenstelling is vermeld in bijlage A. Aanknopen bij het methodologische karakter van de eerdere adviezen uit de reeks vroeg de raadsvoorzitter de commissie om een conceptuele analyse. In dat kader worden in dit advies de volgende algemene vragen beantwoord:

- Welke methodieken zijn beschikbaar – of in ontwikkeling – voor de bepaling van onzekerheidsfactoren?
- Welke benaderingen verdienen daarbij de voorkeur?

Het verzoek om een conceptuele analyse betekent dat de commissie niet apart ingaat op specifieke beleidscontexten, zoals milieu- of arbeidshygiënische risico-

beoordeling. Het accent zal liggen op nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Die ontwikkelingen hebben een plaats binnen het streven naar meer gerichte en doelmatige beoordelingsprocedures. Zo richt het IPCS (*International Programme on Chemical Safety*, een samenwerkingsverband van internationale organisaties onder auspiciën van de WHO) zich al meer dan tien jaar op internationale harmonisatie van procedures ter bepaling van onzekerheidsfactoren, vooral op het gebied van de milieuhygiëne en de voedselveiligheid.⁵ Verder spelen er algemene ontwikkelingen op nationaal (de nota SOMS: *Strategisch Omgaan met Stoffen*) en Europees niveau (het project REACH: *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical Substances*) om de beoordeling en beheersing van de risico's van blootstelling aan stoffen doelmatiger in te richten en beter te harmoniseren.^{6,7}

Deze initiatieven liggen niet per se in elkaars verlengde. Enerzijds is er het streven om stoffen op basis van een beperkte hoeveelheid gegevens sneller te kunnen beoordelen. Anderzijds is er de wens om onzekerheidsfactoren nauwkeuriger te kunnen bepalen; daarvoor zijn juist vaak meer gegevens nodig.

De conceptuele analyse van de commissie kent ook beperkingen. Zo vallen algemene beschouwingen over risico's, onzekerheden en het omgaan daarmee buiten het bestek van dit advies. Andere commissies van de Gezondheidsraad buigen zich momenteel over deze kwesties*.

1.3 Leeswijzer

De opzet van het advies is als volgt. In hoofdstuk 2 passeren enkele begrippen en ingeburgerde procedures kort de revue. De volgende vijf hoofdstukken gaan over uiteenlopende wetenschappelijke ontwikkelingen of bevindingen die van belang zijn bij de keuze, toepassing en combinatie van onzekerheidsfactoren. In hoofdstuk 3 wordt een korte schets gegeven van de vooruitgang in de toxicologie en van de daarmee gepaard gaande ontwikkeling van nieuwe methodieken. In hoofdstuk 4 zet de commissie uiteen wat er bij de huidige stand van kennis in numerieke zin over onzekerheidsfactoren valt te zeggen. Hoofdstuk 5 bevat een beknopte beschrijving van enkele methodologische ontwikkelingen in de epidemiologie. In hoofdstuk 6 komt weer een andere ontwikkeling aan de orde, namelijk de toepassing van probabilistische methodieken. Daarbij staan niet zozeer numerieke waarden maar waarschijnlijkheidsverdelingen centraal. Wat te doen

* Twee onderwerpen op het Werkprogramma 2008 zijn in dit verband van belang: *Zorgvuldig omgaan met het voorzorgprincipe* en *Rekening houden met risicogroepen*.

bij stoffen waarover weinig gegevens beschikbaar zijn? Daaraan wijdt de commissie in hoofdstuk 7 enkele opmerkingen. Hoofdstuk 8 bevat een slotbeschouwing en aanbevelingen.

De gegroeide praktijk

Nieuwe ontwikkelingen en betere methoden zijn alleen goed te begrijpen tegen de achtergrond van ingeburgerde procedures. Alvorens aan die ontwikkelingen en methoden aandacht te schenken, gaat de commissie daarom in dit hoofdstuk kort in op de algemeen gevolgde aanpak bij de afleiding van advieswaarden.

2.1 Begrippen en hun connotaties

Behalve ‘onzekerheidsfactor’ zijn nog andere termen in zwang als het gaat om het verdisconteren van verschillen tussen proefdiersoort en mens, verschillen in gevoeligheid tussen mensen en onvolkomenheden in de onderzoeksgegevens. De begrippen ‘veiligheidsfactor’ (*safety factor*) en ‘beoordelingsfactor’ (*assessment factor*) duiken ook regelmatig op.

De tweede term is het neutraalst: er wordt mee uitgedrukt dat de afleiding van gezondheidskundige advieswaarden altijd diverse extrapolatiestappen vergt, die stuk voor stuk om een beoordeling vragen. Zo’n beoordeling richt zich zowel op de grootte van de in het geding zijnde verschillen als op de onzekerheden over die grootte en leemten in kennis. Anders gezegd: er wordt rekening gehouden met zowel vormen van biologische variabiliteit als met statistische onzekerheden.

Domineert het statistische perspectief – en dat is al gauw zo –, dan zal men geneigd zijn van ‘onzekerheidsfactor’ te spreken. Bij ‘veiligheidsfactor’ gaat de aandacht vooral uit naar het toepassingsdoel: het afleidingsproces moet zo zijn

ingericht dat veiligheid voorop staat. Maar ook al verschillen de connotaties, de termen verwijzen naar hetzelfde. De commissie kiest in dit advies voor 'onzekerheidsfactor'. Biologische variabiliteit valt daar dus onder.

Met betrekking tot het begrip veiligheid tenslotte nog het volgende. Daarbij komen noodzakelijk wetenschappelijke en niet-wetenschappelijke overwegingen om de hoek kijken. Zoals in een eerder advies van de Gezondheidsraad is uiteengezet, zijn risicobeoordeling en risicobeheersing weliswaar onderscheiden activiteiten, maar staan ze niet volledig los van elkaar.⁸ Regelgevende instanties zullen bijvoorbeeld moeten beslissen hoe voorzichtig ze willen zijn in bepaalde situaties. Hoe zeker willen ze bijvoorbeeld zijn dat ook mogelijk zeer gevoelige groepen mensen beschermd worden tegen eventuele risico's? Dergelijke beleidsbeslissingen hangen onder meer af van de omvang van zulke gevoelige groepen, van het maatschappelijk belang van de desbetreffende stoffen en van de mogelijkheden en kosten van risicobeheersing.

2.2 Beknopte geschiedenis van een formule

De in de inleiding genoemde basisformule, advieswaarde = NOAEL/UF, wordt al sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw gebruikt bij bescherming van de volksgezondheid tegen blootstelling aan chemische stoffen. Nader uitgeschreven luidt de formule: advieswaarde = NOAEL/(UF₁ x UF₂ x UF₃ x ..). Elke UF duidt hierin de onzekerheidsfactor voor een bepaalde extrapolatiestap aan.

In 1954 stelden Lehman en Fitzhugh voor om in het geval van voedseladditieven en -contaminanten een totale onzekerheidsfactor van 100 toe te passen.⁹ Het idee daarachter was dat voldoende veiligheid zou worden geboden, als men rekening hield met de mogelijkheid dat de gemiddelde mens 10 maal zo gevoelig is voor een stof als het gemiddelde proefdier (de interspeciesfactor) en met de mogelijkheid dat mensen onderling eveneens een factor 10 in gevoeligheid verschillen (de intraspeciesfactor). Vermenigvuldiging van beide factoren drukt uit dat ze verondersteld worden onafhankelijk van elkaar te zijn. Lehman en Fitzhugh merkten nog op dat de factor 100 niet alleen nodig was vanwege de intra- en interspeciesverschillen, maar ook vanwege de mogelijkheid van combinatie-effecten.^{*}

Deze simpele en pragmatische methode is in de loop der jaren verfijnd. Ten eerste is men steeds scherper gaan kijken naar lacunes in de gegevensverzameling. Wat te doen als bijvoorbeeld een NOAEL ontbreekt, als geen chronische dierproef gedaan is of als de experimentele blootstellingsroute verschilt van het

* Diverse instanties deelden die opvatting.^{10,11} Later werd dat standpunt verlaten.^{12,13}

type blootstelling in de praktijk? Afhankelijk van de kwaliteit van de beschikbare gegevens kunnen dan aanvullende onzekerheidsfactoren worden toegepast.

Ten tweede hebben organisaties als de Europese Unie, de WHO en de OESO (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling) via regelmatig geactualiseerde richtlijnen voor uiteenlopende vormen van toxiciteitsonderzoek sterk bijgedragen aan de kwaliteit en vergelijkbaarheid van de geproduceerde gegevens. Dat helpt deskundigen bij het beoordelen van de zeggingskracht van de totale gegevensverzameling.

Ten derde zijn inmiddels voor een hele reeks stoffen toxiciteitsgegevens beschikbaar. Onderzoekers hebben vanaf de jaren tachtig diverse gegevensbestanden geanalyseerd om na te gaan hoe goed bepaalde standaard (*default*) waarden voor verschillende onzekerheidsfactoren onderbouwd zijn.

Diverse rapporten en publicaties bevatten een overzicht van de stand van kennis op dit gebied.^{5,14-16,24} Het gebruik van zulke standaard waarden valt bij het ontbreken van nadere gevalsspecifieke informatie meestal goed te verdedigen. Maar uit de analyses komt ook naar voren dat er situaties zijn waarin die aanpak ontoereikend kan zijn (bijvoorbeeld wanneer genetische verschillen in het spel zijn bij de omzetting van een stof) of overdreven voorzichtig (bijvoorbeeld wanneer een stof na inname nauwelijks via het maagdarmkanaal wordt opgenomen, terwijl dat bij het proefdier wel het geval is). Dit betekent dat gestandaardiseerde onzekerheidsfactoren door hun eenvoud een duidelijk praktische waarde hebben, maar toch de tweede keus blijven. Door de jaren heen is dan ook het besef gegroeid dat het wetenschappelijk gezien de voorkeur verdient om die factoren van geval tot geval te bepalen.

2.3 Belang van het deskundigenoordeel

In dit kader blijft het oordeel van deskundigen onmisbaar. Omdat het toxiciteitsprofiel van een stof bestaat uit een grotere of kleinere verzameling fysisch-chemische, *in vivo* en *in vitro* gegevens, is het aan deskundigen met uiteenlopende specialisaties om de kwaliteit en zeggingskracht van al die gegevens gezamenlijk en in samenhang te analyseren. Zo'n proces biedt in beginsel de beste garantie dat de bepaling van onzekerheidsfactoren en advieswaarden weloverwogen en zonder vooringenomenheid verloopt. Dat is ook de manier waarop commissies van de Gezondheidsraad te werk gaan.

Los van de precieze gegevensbasis en toegepaste beoordelingsmethodieken – daarover gaat het verderop in dit advies – dient het proces bovendien zo transparant mogelijk te worden beschreven: niet alleen de uitkomst doet ertoe, maar ook de argumenten en afwegingen tijdens de beraadslagingen. Zo moet ook duidelijk

worden gemaakt hoe de waarde van de uiteindelijke onzekerheidsfactor is verkregen uit de deelfactoren die betrekking hebben op de diverse extrapolatiestapen.

Vooruitgang in de toxicologie

Langs welke lijnen is de toxicologie bezig zich te ontwikkelen en wat betekenen die ontwikkelingen voor de bepaling van onzekerheidsfactoren? Voor de beantwoording van deze vraag wordt vooral geput uit het Gezondheidsraadadvies *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering*.³ Daarbij komen niet alleen methodieken aan de orde die inmiddels gevalideerd zijn en dus, vakinhoudelijk bekeken, rijp voor toepassing, maar er is ook aandacht voor wat nog onvoldoende uitgekristalliseerd is of in een pril stadium van ontwikkeling verkeert. Hoewel op het ene terrein sneller vooruitgang wordt geboekt dan op het andere, is het algemene, kwalitatieve beeld van enkele jaren geleden – en alleen dat doet er hier toe – niet wezenlijk veranderd. Een recent verschenen rapport van de Amerikaanse *National Academy of Sciences* illustreert dat.⁴⁰ In het volgende hoofdstuk gaat de commissie nader in op wat bij de huidige stand van kennis in kwantitatieve zin valt te zeggen over de diverse onzekerheidsfactoren.

3.1 Toxische werking van stoffen

Een eerste element van de interactie tussen een toxische stof en een daaraan blootgesteld organisme is de kinetiek: de opname, verdeling, omzetting en uitscheiding van een stof. Deze processen bepalen het verloop van de concentratie in de tijd van de stof (en zijn metabolieten) in het organisme en daarmee ook de concentratie op de plek van werking, dus bij de receptor. De laatste jaren is een belangrijk hulpmiddel voor het inschatten van de kinetiek van stoffen verder ont-

wikkeld: computersimulatiemodellen die gebruik maken van kennis van de fysiologie van organismen en van de fysisch-chemische eigenschappen van stoffen, die mede de kinetiek van die stoffen bepalen (zogenoeten *physiologically-based kinetic models*).

Vervolgens komt de dynamiek in beeld: hoe kan de stof (of een metabooliet daarvan) een schadelijke interactie aangaan met het organisme? Bepalend hierbij is de concentratie van de stof (of een toxischer metabooliet) in de nabijheid van dat deel van het organisme waar de eerste interactie mee optreedt. Dit zal vaak een celonderdeel zijn (bijvoorbeeld eiwitten, het lipidemembraan of DNA). Veel kennis van deze primaire aangrijpingspunten (ook wel aangeduid als 'toxicologische receptoren') van stoffen wordt daarom vergaard met behulp van *in vitro* technieken, zoals cel- en weefselkweken. Ook bij het modelleren van dynamische processen wordt gestaag vooruitgang geboekt.

En dan zijn er de vervolgreacties in het biologische systeem, nadat de primaire reactie is opgetreden: hoe leidt een en ander tot klinisch waarneembare toxiciteit? Kennis hiervan wordt thans nog in veel gevallen verkregen door dierexperimenteel en histopathologisch onderzoek. Maar wanneer de in dit hoofdstuk geschetste ontwikkelingen zich doorzetten, kan dat in de toekomst anders zijn.^{2,40}

3.2 Invloed van structureigenschappen

Fysisch-chemische en andere structureigenschappen van stoffen zijn niet alleen van belang bij het inschatten van kinetische processen. Ook de interactie van stoffen (of hun metaboolieten) met het primaire doelwit hangt in sterke mate af van die (structuur)eigenschappen. Weet men daarover in kwalitatieve zin iets, bijvoorbeeld dat de aanwezigheid van een bepaald structurelement in een molecuul een hoge reactiviteit voor DNA heeft, dan spreekt men van SAR (*Structure Activity Relation*). Wanneer het mogelijk is een kwantitatieve relatie te leggen tussen een structuurkenmerk en een biologische activiteit, is er sprake van een QSAR (*Quantitative Structure Activity Relation*). Daarmee kan de (mate van) werking van een structuurverwante onbekende stof worden voorspeld. Zoals in het advies *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering* werd opgemerkt, kennen voorspellingen op basis van (Q)SAR's in het algemeen nog een aanmerkelijke onzekerheid. Tot nu toe zijn (Q)SAR's vooral waardevol gebleken bij de analyse van genotoxische carcinogeniteit, mutageniteit, huid- en oogirritatie en huidsensibilisatie.²

3.3 Nieuwe mogelijkheden voor het bepalen van onzekerheidsfactoren

De snel groeiende inzichten in biologische systemen, de betere mogelijkheden van de celbiologie en celcultuurtechnieken en ontwikkelingen op het gebied van *genomics* (analysetechnieken op basis van genexpressie), *proteomics* (methoden om veranderingen in expressie van eiwitten te bepalen) en *metabolomics* (analyse van de chemische samenstelling van biologisch materiaal), stuk voor stuk dragen ze bij aan een beter begrip van de toxiciteit van stoffen voor de mens. Vooral de toenemende kennis van de kinetiek en dynamiek van stoffen en van de kwalitatieve en kwantitatieve verschillen hierin tussen proefdier en mens is een belangrijk hulpmiddel bij het bepalen van onzekerheidsfactoren. Zo bestaan er inmiddels goede modellen die een betere inschatting van intraspecies verschillen in de kinetiek mogelijk maken.^{41,42}

Algemener gesproken kunnen nieuwe en bestaande technieken strategisch worden ingezet om meer zicht te krijgen op de risico's die mensen lopen als ze worden blootgesteld aan stoffen. Dat geldt vooral wanneer ook *in vitro* gegevens van humane oorsprong beschikbaar zijn. Het al genoemde Gezondheidsraadadvies *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering* laat zien hoe de integratie van gegevens de zeggingskracht daarvan kan doen toenemen. De commissie komt over dit punt in de paragrafen 4.3 en 7.1 nader te spreken.

Numerieke beschouwingen

In dit hoofdstuk beschouwt de commissie onzekerheidsfactoren vanuit een meer kwantitatief perspectief. Zij gaat daarbij ook nader in op inzichten en methodieken waarmee volgens haar in de praktijk soms nog onvoldoende rekening wordt gehouden.

4.1 Toepassen van allometrische schaling

In paragraaf 2.2 schreef de commissie dat één van de extrapolatiestappen betrekking heeft op interspecies verschillen. Daarbij zijn twee categorieën te onderscheiden: verschillen in lichaamsgrootte tussen mens en dier enerzijds en kinetische en dynamische verschillen anderzijds. Bij allometrie gaat het om het verband tussen biologische respons en lichaamsgrootte. De algemene allometriefunctie luidt $y = c \times lg^b$, waarin y een biologische respons is, c een constante, lg het lichaamsgewicht en b een allometrische macht.¹⁷

Vanouds schaalt men (bij orale blootstelling) in de toxicologie naar lichaamsgewicht, dat wil zeggen $b = 1$. De dosis wordt dan uitgedrukt in (m)g per kg lichaamsgewicht. Onderzoek heeft echter uitgewezen dat eenzelfde dosis (uitgedrukt in mg/kg) van een chemische stof vaak toxischer is naarmate dieren groter zijn. Die grotere toxiciteit laat zich niet verklaren op basis van een grotere gevoeligheid alleen. Vooral ook de snelheid waarmee specifieke fysiologische processen verlopen doet ertoe.

Tabel 1 Allometrische schalingsfactoren voor enkele proefdierspecies voor het afleiden van een toxicologisch equivalente dosis voor de mens op basis van $b=0,7$.

Species	Lichaamsgewicht (kg)	Allometrische schalingsfactor
Muis	0,03	10,2
Rat	0,3	5,1
Konijn	3	2,6
Hond	11	1,7

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar de best passende schalingswet, dat wil zeggen naar de meest aannemelijke waarde voor de exponent b .¹⁸⁻²⁵ Uit die onderzoeken blijkt dat een interspeciesvergelijking op basis van een andere schaling beter voldoet dan op basis van lichaamsgewicht. Welke allometrische grondslag daarbij uiteindelijk de voorkeur verdient, calorische behoefte of lichaamsoppervlak, valt bij de huidige stand van kennis niet te zeggen. Wel wijzen de beschikbare gegevens erop dat de meest waarschijnlijke waarde voor de exponent b in de buurt van 0,7 ligt.¹⁸ Tabel 1 geeft de allometrische schalingsfactor voor een aantal proefdiersoorten op basis van $b = 0,7$.

Drukt men de blootstelling uit als concentratie in lucht (mg/m^3), dan is zo'n schalingsfactor niet nodig. De ademhalingsnelheid hangt namelijk samen met de snelheid waarmee de relevante fysiologische processen verlopen en bijgevolg wordt dan al impliciet een allometrische extrapolatie toegepast. Datzelfde geldt wanneer de blootstelling wordt uitgedrukt als concentratie in voedsel (mg/kg) of water (mg/l).

Samenvattend adviseert de commissie om voortaan bij orale blootstelling een allometrische schaalfactor op basis van $b = 0,7$ te gebruiken, tenzij de beschikbare gegevens anders uitwijzen. Toepassing van die factor heeft als doel om een dosis uit een dierexperimenteel onderzoek te vertalen naar een toxicologisch equivalente dosis voor de mens. Strikt genomen kan deze factor dan ook niet worden beschouwd als een onzekerheidsfactor. Na toepassing van zo'n schaalfactor is nog een factor nodig om interspecies verschillen in kinetiek en dynamiek te verdisconteren. Bij de keuze van die onzekerheidsfactor moet men er vanzelfsprekend wel rekening mee houden dat verschillen die samenhangen met lichaamsgrootte al verwerkt zijn. Gebruikelijke waarden voor deze factor zijn 2,5 en 3.⁴³

4.2 Combineren van onzekerheidsfactoren

Al naar gelang de beschikbare gegevens houdt men bij extrapolatie van uitkomsten van dierexperimenteel onderzoek naar een veilige levenslange dosiswaarde voor de mens rekening met verschillen in de blootstellingsduur, de blootstellingsroute, de intraspeciesvariatie en de interspeciesvariatie. Wordt daarbij de variabiliteit van de respectievelijke NOAELs telkens onafhankelijk meegewogen (de bijbehorende onzekerheidsfactoren worden dan vermenigvuldigd), dan leidt dat tot een zeer conservatieve gezondheidskundige advieswaarde. Die variabiliteit hangt namelijk niet alleen af van de gevoeligheid van het proefdier, maar ook van de proefopzet. Bij dit laatste gaat het om zaken als het aantal doseringen, de afstand tussen de doseringen, het aantal proefdieren per dosisgroep, de wijze van dosering (via maagsonde, dieet of inhalatie) en de keuze van het toxicologische eindpunt.

Er zijn verschillende manieren om dit probleem te verkleinen. Zo zijn er aanwijzingen dat onzekerheidsfactoren preciezer bepaald kunnen worden op basis van zogeheten benchmark-doses (BMD) dan op basis van NOAELs.^{18,26} Algemeener gesproken biedt toepassing van probabilistische methodieken inzicht in de mate van conservativiteit van bepaalde schattingen. Daarnaast maken deze methodieken het mogelijk om interindividuele variabiliteit en onzekerheid los te koppelen en afzonderlijk mee te wegen in de risicobeoordeling. De commissie gaat daarop in hoofdstuk 6 nader in.

4.3 Specifiek waar het kan, standaard bij gebrek aan beter

Illustratief voor de verfijningen die door kennis van werkingsmechanismen mogelijk zijn, is de door IPCS (*International Programme on Chemical Safety*) gepropageerde benadering.⁵ In een reeks van stroomschema's wordt getoond hoe men kinetische en dynamische gegevens stapsgewijs in beschouwing kan nemen bij het bepalen van afzonderlijke en samengestelde onzekerheidsfactoren. Voor de vele technische details verwijst de commissie naar het betrokken rapport.⁵ IPCS spreekt van CSAF's (*Chemical-Specific Adjustment Factors*). Als de gegevensverzameling informatief genoeg is, zijn er richtlijnen die helpen bij het ordelijk beoordelen van de informatie en bij het vaststellen van gevalsspecifieke onzekerheidsfactoren.

Ontbreekt dergelijke informatie, dan moet men terugvallen op standaard waarden. Daarbij zijn de kinetische en dynamische componenten gesplitst. Uit onderzoek is gebleken dat de variatie tussen proefdier en mens eerder gelegen is

in kinetische dan in dynamische verschillen. Vandaar dat de interspeciesfactor 10 is opgedeeld in factoren 4 en 2,5.²⁷ Bij verschillen tussen mensen bestaan hiervoor geen duidelijke aanwijzingen.^{27,28} Zowel de kinetische als de dynamische component heeft daarom in dit geval de standaard waarde 3,2 ($3,2 \times 3,2 = 10$).

Hoewel het verdisconteren van interspecies en intraspecies verschillen een centrale plaats inneemt bij het afleiden van advieswaarden, is hiermee niet altijd het hele verhaal verteld. Zo wees de commissie in paragraaf 2.1 al op de mogelijkheid dat bepaalde groepen mensen wellicht extra gevoelig zijn of dat regelgevende instanties met die mogelijkheid in bepaalde situaties meer rekening willen houden. Dat kan aanleiding zijn om een extra onzekerheidsfactor toe te passen. Neem de langlopende discussie over de beoordeling van het risico van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding. Worden ook (jonge) kinderen voldoende beschermd? Dat is dikwijls onduidelijk, aldus een in 2004 verschenen advies van de Gezondheidsraad.²⁹ Kinderen kunnen voor stoffen zowel gevoeliger als ongevoeliger zijn dan volwassenen, afhankelijk van de stof en van het ontwikkelingsstadium waarin het kind zich bevindt. Maar gegevens over ontwikkelingstoxiciteit zijn vaak minder gedetailleerd dan men zou wensen. Dan is het de vraag in hoeverre de gebruikelijke intraspecies factor soelaas biedt. Deskundigen zullen dat ook hier van geval tot geval moeten beoordelen, met als mogelijke consequentie dat soms een extra onzekerheidsfactor in aanmerking komt. Het zojuist bedoelde advies van de Gezondheidsraad geeft daar voorbeelden van.²⁹

Ook andere onvolkomenheden in de gegevensverzameling kunnen reden zijn om aanvullende onzekerheidsfactoren te gebruiken. De commissie noemde er in paragraaf 2.2 al enkele. In een overzichtsrapport van ECETOC zijn alle extrapolatieproblemen die zich kunnen voordoen en de standaard onzekerheidsfactoren die daarbij passen, uitvoerig besproken. Ter illustratie zijn in tabel 2 enkele door ECETOC gehanteerde standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren weergegeven.¹⁵ In de bijlagen bij dit ECETOC-rapport worden ook de beschouwingen en aanbevelingen van een groot aantal andere organisaties en onderzoekers beschreven, waaronder die van de al genoemde IPCS. Ook Nederlandse visies krijgen daarbij aandacht: een advies van de Gezondheidsraad uit 1985 (de 'Commissie Van Genderen')¹¹, een verhandeling van Vermeire en collega's³⁰ en een rapport van Hakkert en collega's.³¹

Twee zaken vallen op. Ten eerste zijn er soms – kleine – verschillen tussen de aanbevolen numerieke standaardwaarden voor de diverse onzekerheidsfactoren. Ten tweede worden niet altijd dezelfde categorieën factoren toegepast. Zoals gezegd maakt IPCS bijvoorbeeld expliciet onderscheid tussen kinetische en dynamische componenten. In andere analyses blijft dat onderscheid vaak impliciet.

Table 2 Enkele in het ECETOC-rapport¹¹ gehanteerde standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren.

Extrapolatiestap	Standaardwaarde
Van LOAEL naar NOAEL	3
Van subacute naar chronische NOAEL	6
Van subchronische naar chronische NOAEL	2
Interspecies (allometrische schaling)	
- Muis	7
- Rat	4
- Aap	2
- Hond	2
Intraspecies	5
	3 (werknemers)

De numerieke verschillen duiden volgens de commissie niet zozeer op inconsistenties of wezenlijke verschillen van opvatting, maar weerspiegelen eerder de onzekerheid die bij de bepaling van standaard onzekerheidsfactoren in het geding is. Binnen deze onzekerheidsmarges komen de verschillende 'lijstjes met waarden' goed overeen.

De commissie ziet bijvoorbeeld geen aanleiding om het lijstje dat de Commissie GBBS* (de Gezondheidsraadcommissie die advieswaarden voor de werkplek afleidt) hanteert te wijzigen, behalve dan dat zij vindt dat in beginsel allometrische schaalfactoren moeten worden toegepast. Bovendien gaat het niet alleen om de waarden van de afzonderlijke deelfactoren, maar ook, zoals de commissie in paragraaf 2.3 al schreef, om de waarde van de uiteindelijke onzekerheidsfactor en de wijze waarop die uit deelfactoren afgeleid is.

* De Commissie GBBS (Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen) is de opvolger van de Commissie WGD.

Het epidemiologisch perspectief

Soms zijn er epidemiologische gegevens waarvan men bij de afleiding van advieswaarden gebruik kan maken. Een gedetailleerde beschouwing van ontwikkelingen op het brede terrein van de epidemiologie valt buiten het bestek van dit advies. De commissie beperkt zich in dit hoofdstuk daarom nadrukkelijk tot enkele opmerkingen over het belang van epidemiologische informatie en over methodologische problemen die zich kunnen voordoen.

5.1 Zeggingskracht van gegevens

Er is een grote verscheidenheid aan humane gegevens over verbanden tussen blootstelling aan stoffen en gezondheidseffecten. De gegevens lopen uiteen van incidentele ziektebeschrijvingen tot complexe cohortonderzoeken die gericht zijn op het vaststellen van mogelijke gezondheidseffecten op de lange termijn. Pluspunt van epidemiologische gegevens is dat zij direct betrekking hebben op de mens. Interspecies verschillen zijn bij de afleiding van advieswaarden dan ook niet aan de orde.

Daar staat tegenover dat de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek vertekend kunnen zijn. Dat kan komen door wat in het jargon ‘confounding’ en ‘bias’ heet. Er is sprake van ‘confounding’ als andere risicofactoren ongelijk verdeeld zijn over de blootgestelde en niet blootgestelde personen. Is informatie voorhanden over deze andere risicofactoren, dan kan in een statistische analyse met hun effect rekening worden gehouden. Met ‘bias’ wordt bedoeld dat er

sprake is van een systematische vertekening in het onderzoek, waardoor het gevonden verband tussen blootstelling en gezondheidseffect niet overeenkomt met de werkelijkheid. Dat kan bijvoorbeeld het geval zijn als het instrument om de blootstelling te meten in de onderzochte groepen van verschillende kwaliteit is, of als het opsporen van gezondheidseffecten bij blootgestelden intensiever verloopt dan bij niet blootgestelden. Voor bias kan niet worden gecorrigeerd. Dikwijls doet zich bovendien nog een ander probleem voor dat samenhangt met het observationele karakter van epidemiologisch onderzoek: onderzochte personen kunnen aan meer stoffen zijn blootgesteld, waardoor het moeilijk zo niet onmogelijk is om een bepaald gevonden gezondheidseffect in verband te brengen met een specifieke stof.

Bij epidemiologisch onderzoek zijn als regel drie soorten onzekerheden in het spel. Ten eerste kunnen blootstellingsgegevens variëren in kwaliteit. Dit is vooral het geval als de blootstelling in tijd en plaats verschilt. Vaak speelt blootstelling in het verleden een belangrijke rol bij het ontstaan van gezondheidsproblemen en zijn juist over die periode weinig gegevens beschikbaar. Ten tweede kan de kwaliteit van gegevens over gezondheidseffecten uiteenlopen, van antwoorden op vragenlijsten over klachten tot uitvoerig klinisch onderzoek. Overigens hebben minder valide instrumenten voor het vaststellen van ziekten vaak slechts een beperkte invloed op de resultaten. Dat heeft te maken met de centrale uitkomstmaten: dat zijn geen ziektefrequenties maar relatieve risico's. Een derde bron van onzekerheid vormen de toegepaste onderzoeksmethode en de statistische analyse. Zo kan het onvoldoende lang volgen van een blootgestelde populatie leiden tot het missen van een gezondheidseffect op langere termijn.

5.2 Gebruik van nieuwe methodieken

Net als in de toxicologie zoekt men in de epidemiologie naar nieuwe wegen om de kwaliteit van het onderzoek te verhogen. De commissie laat enkele belangrijke ontwikkelingen hier kort de revue passeren.

Om te beginnen wordt de laatste jaren veel aandacht besteed aan het ontwikkelen van nieuwe en vooral ook gevalideerde methoden voor het schatten van blootstellingen in het verleden. Een tweede ontwikkeling die veld wint is de zogeheten moleculaire epidemiologie. Daarin worden onder meer technieken toegepast om de individuele gevoeligheid voor bepaalde stoffen te onderzoeken. Het voordeel van deze methoden is dat men er extra gevoelige groepen mensen mee kan onderscheiden, waardoor sterkere verbanden tussen blootstelling en effect kunnen worden gevonden. Ook leveren deze methoden aanwijzingen voor het onderliggende werkingsmechanisme en kunnen ze daarmee bijdragen aan het

opsporen van causale verbanden. Zoals in de vorige paragraaf werd vermeld kan het onderzoek naar langetermijneffecten lastig zijn. Het gebruik van biomarkers kan dan uitkomst bieden. Biomarkers zijn vroege effecten waarvan bekend is dat ze later optredende gezondheidseffecten voorspellen.

Daarnaast ontwikkelen de statistische analysetechnieken zich verder. Door de grote toename van epidemiologische onderzoeken komt het vaker voor dat eenzelfde associatie in diverse onderzoeken onder de loep is genomen. Via een meta-analyse, waarin alle onderzoeken van goede kwaliteit worden gecombineerd, kan men komen tot meer betrouwbare uitspraken over de juiste aard en sterkte van het onderzochte verband. Ook een zogeheten gepoolde analyse kan de zeggingskracht van de beschikbare gegevens vergroten. Daarbij worden verschillende databestanden met gegevens over individuele personen samengevoegd tot een groot bestand en vervolgens statistisch geanalyseerd.

5.3 Toepassen van een onzekerheidsfactor

In de praktijk worden veel advieswaarden afgeleid op basis van onderzoeken die al wat langer geleden zijn uitgevoerd. De in paragraaf 5.1 geschetste tekortkomingen spelen dan ook dikwijls een rol. Voor het compenseren van dergelijke onvolkomenheden heeft de Commissie WGD in het verleden een standaard onzekerheidsfactor van 2 à 3 gehanteerd.

Op termijn valt te verwachten dat de nieuwe methodieken een ruimere toepassing krijgen. Dat zal ertoe bijdragen dat de onzekerheden bij het afleiden van gezondheidkundige advieswaarden gaan afnemen. Maar de commissie wil beklemtonen dat ook dan bij de beoordeling van gegevens en de beslissing om al dan niet een onzekerheidsfactor toe te passen, het deskundigenoordeel niet kan worden gemist.

Probabilistische methodieken in opmars

Hoewel de standaard waarden voor de diverse onzekerheidsfactoren in de loop der jaren nader zijn onderbouwd en het toenemend inzicht in de kinetiek en dynamiek van stoffen steeds vaker gevalsspecifieke analyses mogelijk maakt, laat deze procedure een ander probleem onopgelost: de onzekerheid waarmee de numerieke waarden omgeven zijn. Datzelfde bezwaar geldt voor de NOAEL (en LOAEL). Ook hier wordt één getal bepaald, maar bestaat onduidelijkheid over de daaraan verbonden onzekerheid. Daardoor is in feite onbekend hoe veilig aldus afgeleide advieswaarden zijn en kan de mate van geboden veiligheid bovendien verschillen per stof, afhankelijk van de kwaliteit van de gegevensbasis en het aantal toegepaste onzekerheidsfactoren. Probabilistische methodieken, die geleidelijk veld winnen, hebben minder last van dat probleem. Deze methodieken richten zich op zowel de teller als de noemer van de sleutelformule: advieswaarde = $\text{NOAEL}/(\text{UF}_1 \times \text{UF}_2 \times \text{UF}_3 \times \dots)$.

6.1 Uitgangspunten van de BMD-methode

Bij de teller van de formule voor de advieswaarde gaat het om de zogeheten BMD-methode (*Benchmark Dose*), waarover de Gezondheidsraad in 2003 advies uitbracht.⁴ Daar wordt de BMD als volgt omschreven: “de blootstelling waarbij de schatting van de respons, dat wil zeggen de kans van optreden in de blootgestelde populatie van een bepaald toxisch effect, overeenkomt met de vooraf gekozen waarde van de *benchmark*-respons (BMR)”. Die respons heeft betrek-

king op een niet onschadelijk geacht effect. Gebruikelijke waarden voor de *benchmark* zijn 1, 5 of 10 procent. Anders dan de NOAEL is de BMD een uit experimentele waarden afgeleide grootte, waarbij de statistische onzekerheid van de experimentele gegevens in rekening is gebracht. Nog een technisch detail: om met de spreiding in de onderzoeksgegevens rekening te houden, kiest men bij het afleiden van advieswaarden niet de BMD zelf, maar de zogeheten BMD-L, de waarde die overeenkomt met de ondergrens van het 90- of 95-procent-betrouwbaarheidsinterval van de BMD. Zie het betreffende advies voor een nadere toelichting en voorbeelden.⁴

6.2 Van puntschattingen naar waarschijnlijkheidsverdelingen

Het probleem van standaard onzekerheidsfactoren is dat niet bekend is of, en zo ja, hoe conservatief de gekozen waarden zijn. Onderzoekers zijn bezig om de onzekerheden die hierbij op hun beurt in het spel zijn te kwantificeren. Vooral bij de extrapolatie van dier naar mens en bij die van subchronische naar chronische blootstelling wordt vooruitgang geboekt.^{18,20,26,32} Er blijken tot nog toe relatief weinig gegevens te bestaan waarmee verschillen in gevoeligheid tussen mensen nader in kaart kunnen worden gebracht. Wel zijn er interessante ontwikkelingen om met *physiologically-based kinetic models* de fysiologische en kinetische variabiliteit kwantitatief in te vullen.^{41,42}

Uit de staart van de verdelingen voor de diverse onzekerheidsfactoren (bijvoorbeeld het 99^{ste} percentiel) kunnen vervolgens waarden worden gekozen ter vervanging van de standaardwaarden. Het is dan zeer onwaarschijnlijk dat de werkelijke waarde van de desbetreffende verschillen groter is.

Al krijgt men op die manier een idee hoe conservatief de gekozen onzekerheidsfactoren zijn, toch is dit geen ideale methode om een advieswaarde af te leiden. Worden namelijk meerdere conservatieve factoren met elkaar vermenigvuldigd, dan wordt de 'conservativiteit' als het ware opgeblazen. Als het bijvoorbeeld onwaarschijnlijk is dat een afzonderlijke onzekerheidsfactor in werkelijkheid groter is dan 10, dan is het al helemaal onwaarschijnlijk dat alle factoren tegelijkertijd groter zijn dan 10. Hoe onwaarschijnlijk dan de advieswaarde is – verkregen door een NOAEL of BMD-L te delen door het product van de bedoelde onzekerheidsfactoren – is daarmee niet meer duidelijk.

Deze moeilijkheid kan men het hoofd bieden door niet de conservatieve puntschattingen maar de totale verdelingen met elkaar te combineren: de verdeling van de BMD wordt daarbij gedeeld door het product van de verdelingen voor de in het geding zijnde onzekerheidsfactoren. Het resultaat is een waarschijnlijkheidsverdeling voor de gezochte advieswaarde. Men kan dan een lage

percentielwaarde kiezen als uiteindelijke gezondheidskundige advieswaarde. Daarmee kan men de mate van conservativiteit kiezen. Een bijkomend voordeel is dat deze probabilistische afleiding van advieswaarden goed kan aansluiten bij blootstellingsschattingen, waar probabilistische methoden al meer terrein hebben gewonnen.³³⁻³⁵

Onlangs is binnen het kader van het Europese project '*Safe foods*' een methodiek ontwikkeld voor een volledige probabilistische risicobeoordeling.⁴³⁻⁴⁵ Met die methodiek kan men schatten bij welke fractie van een populatie in een gegeven blootstellingssituatie bepaalde nadelige gezondheidseffecten te verwachten zijn. Dat biedt voordelen boven de gangbare risicobeoordeling, waarbij slechts kan worden geconstateerd dat een norm naar alle waarschijnlijkheid niet – of juist wel – wordt overschreden.

6.3 Belang van communicatie met regelgevende instanties

De probabilistische benadering is weliswaar in opmars – in ons land is onder andere het RIVM nauw betrokken bij de ontwikkeling daarvan –, maar regelgevende instanties hebben deze methodieken nog niet officieel geaccepteerd. De commissie vermoedt dat juist het expliciteren van waarschijnlijkheden daar mede debet aan is. Kon bij de op klassieke wijze afgeleide advieswaarden nog de indruk bestaan van absolute veiligheid, de probabilistische aanpak legt nadrukkelijk bloot dat er steeds een bepaalde – zij het hoge – mate van bescherming wordt geboden, of anders gezegd, dat er steeds een bepaald – zij het klein – restrisico bestaat. Even belangrijk als het toepassen en verder ontwikkelen van deze methodieken is volgens de commissie daarom een goede communicatie met de professionals die – nationaal en internationaal – bij de beleidsontwikkeling en feitelijke risicobeheersing betrokken zijn.

Benaderingen bij gegevensschaarste

Tot nu toe ging het steeds over situaties waarin (relatief) veel gegevens beschikbaar zijn. Er zijn echter ook situaties waarin (relatief) weinig bekend is over de toxiciteit van een stof. Dat wil zeggen dat in ieder geval uitkomsten van (sub)chronische dierproeven en epidemiologisch onderzoek ontbreken. De commissie schetst enkele routes waarlangs men dan soms toch tot een afleiding van advieswaarden kan komen. Wel tekent zij hier ogenblikkelijk het volgende bij aan. De ontwikkelingen op dit gebied staan nog grotendeels in de kinderschoenen. De geschetste voorstellen zijn daarom eerder illustratief dan uitputtend en vooral de voorwaarden waaronder deze en soortgelijke benaderingen in aanmerking komen, verdienen verdergaande analyse. Ook binnen het *Reach Implementation Project* krijgt dit soort benaderingen inmiddels de nodige aandacht.³⁶

7.1 Integreren van gegevens

Wat als men alleen beschikt over de resultaten van enkele *in vitro* experimenten en enkele kortdurende *in vivo* tests, aangevuld met enige informatie over de kinetiek van een stof? Wat als alleen *in vitro* gegevens beschikbaar zijn? Of nog extremer: wat als men alleen de fysisch-chemische eigenschappen van de stof kent? Zijn onder zulke omstandigheden eigenlijk wel gezondheidkundige advieswaarden af te leiden? Of moet men dan zijn toevlucht nemen tot andersoortige beschermingsmaatregelen (bijvoorbeeld classificaties naar toxische eigenschappen, al dan niet voorzien van een bewijskrachtscore) of tot aanvullend

toxiciteitsonderzoek? In het advies *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering* is uiteengezet dat mogelijkheden voor kwantitatieve veiligheidsevaluaties toenemen naarmate het toxiciteitsprofiel meer details bevat. In het bijzonder informatie over (Q)SAR's en over de kinetiek en dynamiek kan hierbij een rol spelen.

De commissie heeft vastgesteld dat er de laatste jaren toenemend aandacht is voor methoden om bij een relatief beperkte verzameling gegevens toch het nodige te kunnen zeggen over de toxiciteit van een stof. Die groeiende belangstelling vloeit voort uit de wens om het gebruik van proefdieren terug te dringen en om tot vlottere en efficiëntere toxiciteitsbeoordelingen te komen. Het advies *Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering* bevatte al enkele voorbeelden.² Zo werd de voorspellende kracht van een integratie van *in vitro* gegevens en biokinetische modellen geïllustreerd.³⁷ Voor acht bekende neurotoxische stoffen werd nagegaan hoe goed aldus bepaalde LO(A)EL's (*Lowest Observed (Adverse) Effect Level*) overeenkwamen met bepalingen op basis van *in vivo* onderzoek. De verschillen bleken slechts een factor twee tot tien te belopen. Onderzoek langs deze lijnen gaat onverminderd voort. De nauwkeurigheid van voorspellingen verschilt per eindpunt, maar zo'n integrerende testprocedure kan deskundigen wel degelijk helpen bij hun oordeelsvorming.³⁸ De commissie merkt hierbij wel op dat de stoffen in deze onderzoeken niet willekeurig waren gekozen. Nader onderzoek zal uitsluitsel moeten bieden waar de zeggingskracht en generaliseerbaarheid van zulke procedures van afhangen. Zeker is wel dat het werken met humane *in vitro* gegevens voordelen heeft.

Kan men nog een stap verder zetten en op basis van dit soort analyses gezondheidskundige advieswaarden afleiden? Het is volgens de commissie te vroeg om daar algemene uitspraken over te kunnen doen. Deskundigen zullen van geval tot geval moeten beoordelen hoe betrouwbaar aldus bepaalde NOAEL's of LOAEL's zijn. Vervolgens moeten zij nagaan of die betrouwbaarheid groot genoeg is om onzekerheidsfactoren toe te kunnen passen. Toepassing van een onzekerheidsfactor voor onvolkomenheden in de gegevensverzameling moet daarbij ook nadrukkelijk in beschouwing worden genomen. Als het al tot een dergelijke afleiding van advieswaarden komt, zullen die naar het oordeel van de commissie meestal voorlopig van aard zijn.

7.2 Vergelijken met andere stoffen

Een tweede strategie om de toxiciteit te schatten van stoffen waarover weinig bekend is, berust op een vergelijking met stoffen waarover (veel) meer toxicologische informatie voorhanden is. Allerlei manieren van vergelijken dienen zich

in principe aan. De kunst is hierbij om stofkenmerken te vinden waartussen duidelijke verbanden bestaan. Binnen het *Reach Implementation Project* wordt onder andere gesproken van *read-across/chemical category*. Een recent ECETOC-rapport bevat een verkenning van enkele mogelijke methoden voor de afleiding van – voorlopige – arbeidshygiënische advieswaarden.³⁹ Een nadere bespreking van die mogelijkheden zou hier te ver voeren. Bovendien gaat het ook in het ECETOC-rapport eerder om lijnen waarlangs gedacht kan worden dan om volledig uitgerijpte inzichten die alom geaccepteerd zijn. Om de gedachten te bepalen geeft de commissie twee voorbeelden.

Een van de onderzochte methoden maakt gebruik van de zogeheten MTD (*Maximum Tolerated Dose*), de hoogste dosis die naar verwachting een beperkt toxisch effect te zien geeft bij een chronische dierproef (voor een toelichting zie het ECETOC-rapport³⁹). De opstellers van dat rapport vonden na analyse van een groot aantal van zulke proeven een duidelijk verband tussen de LD50 (de dosis die bij 50% van de proefdieren tot de dood leidt) en de K_{ow} (de octanol-water partiticoëfficiënt) van een stof en de MTD-waarde. Kent men alleen de eerste twee eigenschappen van een stof, dan valt de MTD dus binnen bepaalde grenzen van betrouwbaarheid te voorspellen. Een schatting van de NOAEL kan vervolgens worden verkregen door de MTD te delen door een factor 10, aldus het rapport. Toepassing van verdere onzekerheidsfactoren – de klassieke aanpak – kan dan leiden tot een indicatieve advieswaarde.

Maar niet ieder idee is raak. Zo moesten de opstellers vaststellen dat de huidige (Q)SAR's onvoldoende houvast bieden voor de bepaling van voorlopige advieswaarden.

Nogmaals: het gaat de commissie hier niet om een overzicht van de vele onderzoeksprojecten op dit terrein. Het is een veld dat volop in ontwikkeling is en in de loop der tijd zal duidelijker worden welke benaderingen het meeste inzicht kunnen verschaffen. Intussen doet men er volgens de commissie goed aan om de algemene aanbeveling in het ECETOC-rapport op te volgen: verschillende benaderingen gelijktijdig hanteren en nagaan in hoeverre ze onderling sporen.

Conclusies en aanbevelingen

8.1 Belangrijkste bevindingen

We beschikken al over goed uitgewerkte procedures

De Gezondheidsraad heeft de afgelopen jaren diverse adviezen gewijd aan nieuwe ontwikkelingen in de toxicologie en aan de betekenis van die ontwikkelingen voor de bepaling van gezondheidkundige advieswaarden. Het onderhavige advies over onzekerheidsfactoren past binnen deze reeks.

De commissie hecht eraan te benadrukken dat in de loop van ruim een halve eeuw goed uitgewerkte normstellingssystemen op het gebied van de milieuhygiene, de voedselveiligheid en de arbeidshygiëne tot stand zijn gekomen, die stuk voor stuk een grote bijdrage hebben geleverd aan de bescherming van de volksgezondheid. Met andere woorden, er is al veel bereikt en verdere mogelijkheden voor verbetering moeten wat de commissie betreft tegen die achtergrond worden bezien.

Nieuwe kennis maakt nauwkeuriger inschatten mogelijk

Idealiter zou men over veel detailinformatie willen beschikken. Weliswaar een open deur maar toch: naarmate meer dierexperimentele en epidemiologische gegevens voorhanden zijn en meer bekend is over de kinetiek en dynamiek van

een stof, valt beter te beoordelen welke onzekerheidsfactoren voor de verschillende extrapolatiestappen in aanmerking komen.

Door nieuwe analysetechnieken zal vooral het inzicht in de kinetiek en dynamiek kunnen toenemen. Ook op epidemiologisch gebied doen zich ontwikkelingen voor die de zeggingskracht van de onderzoeksuitkomsten vergroten.

Oordeel van deskundigen blijft onmisbaar

Een adequate beoordeling van het geheel aan gegevens vraagt volgens de commissie om een inbreng van deskundigen met verschillende specialisaties en om een integrerende benadering. Het belangrijkste doel van dit laatste is om alle beschikbare informatie op systematische en transparante wijze langs te lopen en bij de beoordeling te betrekken. Zo'n aanpak kan de, ook door de commissie bepleite, internationale harmonisatie van procedures ter bepaling van advieswaarden ten goede komen. Interessant zijn de initiatieven die de IPCS op dit vlak ontplooit.

Werken met standaardwaarden biedt geen duidelijkheid over beschermingsniveau

Het werken met standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren heeft weliswaar het voordeel van eenvoud – en dat is ongetwijfeld een belangrijke reden waarom deze aanpak alom ingang heeft gevonden –, maar die eenvoud heeft een prijs: over de onzekerheid waarmee de desbetreffende waarden omgeven zijn, blijft dan onduidelijkheid bestaan. Deze onduidelijkheid werkt door in de afgeleide advieswaarden: men weet dan niet goed welke mate van bescherming wordt geboden of hoe conservatief de waarden zijn.

Probabilistische methodieken kunnen daarbij behulpzaam zijn

Probabilistische methodieken richten zich op dat probleem. Met de ontwikkeling van de BMD-benadering is ook de aandacht voor een probabilistische analyse van onzekerheidsfactoren groeiende. De commissie vindt het belangrijk dat dergelijke methodieken waar mogelijk worden toegepast. Goede communicatie met beleidsmakers over de betekenis van de uitkomsten van een analyse hoort daar ook bij.

Inzetten op doelmatig beoordelen is gewenst

Gelet op het grote aantal stoffen dat gezondheidkundig beoordeeld moet worden, spelen echter ook de productiviteit en doelmatigheid van beoordelingssystemen een rol. Tijd en middelen ontbreken om voor alle stoffen een grote gegevensbasis aan te leggen. Bovendien zijn er mogelijkheden om toxiciteitsprofielen gericht op te bouwen, zoals in het eerdere advies van de Gezondheidsraad is uiteengezet. Niet meer doen dan nodig is, moet daarbij ook in het oog worden gehouden. Dat kan bijvoorbeeld spelen bij stoffen met heel lage blootstellingsniveaus.

De aanpak daarvoor is volop in ontwikkeling

De commissie heeft gewezen op een aantal manieren om bij een beperkte gegevensbasis toch tot, meestal voorlopige, advieswaarden te komen. Die manieren verkeren nog volop in ontwikkeling. Nader onderzoek zal moeten leren welke methoden het meeste perspectief bieden en onder welke voorwaarden ze in aanmerking kunnen komen. Dit laatste betekent ook dat de conclusie soms zal luiden dat aanvullend onderzoek vereist is om tot de afleiding van advieswaarden te kunnen komen.

8.2 Aanbevelingen

Tot besluit zet de commissie haar belangrijkste aanbevelingen kort op een rij:

- Gebruik waar mogelijk steeds allometrische schaalfactoren.
 - Als op basis van informatie over de toxische werking stofspecifieke onzekerheidsfactoren (*CSAF's: Chemical-Specific Adjustment Factors*) kunnen worden vastgesteld, zijn die altijd de eerste keus. Internationale samenwerking bij de bepaling van CSAF's dient te worden gestimuleerd.
 - Inzicht in die toxische werking is gebaat bij een ruimere toepassing van nieuwe toxicologische analysetechnieken, zoals (Q)SAR's en *in vitro* methodieken, en modelleringstechnieken, zoals *physiologically-based kinetic models*.
 - Parallel daaraan is een ruimere toepassing en verdere ontwikkeling van probabilistische methodieken nodig. Hiermee kan een belangrijke stap voorwaarts worden gezet ten opzichte van de 'klassieke aanpak', waarbij met standaardwaarden voor onzekerheidsfactoren wordt gewerkt.
 - Benaderingen om stoffen op basis van relatief weinig toxiciteitsgegevens gezondheidkundig te kunnen beoordelen staan de laatste jaren toenemend in
-

de belangstelling. Het is belangrijk om ook initiatieven op dit gebied te stimuleren en te faciliteren.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad 1996: Nr 1996/12.
 - 2 Gezondheidsraad. Onderzoek gezondheidsrisico's stoffen: een gerichtere benadering. Den Haag: Gezondheidsraad 2001: Nr 2001/24.
 - 3 Gezondheidsraad. Blootstelling aan combinaties van stoffen: een systematiek voor het beoordelen van gezondheidsrisico's. Den Haag: Gezondheidsraad 2002: Nr 2002/05.
 - 4 Gezondheidsraad. Benchmark-dosismethode: afleiding gezondheidskundige advieswaarden in nieuw perspectief. Den Haag: Gezondheidsraad 2003: Nr 2003/06.
 - 5 World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: WHO, 2005.
 - 6 Ministerie van VROM. Strategienota omgaan met stoffen. Den Haag: Ministerie van VROM, 2001. www.europa.eu.int/comm/environment/chemicals/reach.htm.
 - 7
 - 8 Gezondheidsraad. Risico, meer dan een getal. Den Haag: Gezondheidsraad 1996: Nr 1996/03.
 - 9 Lehman AJ, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. Association of Food Drug Officials Quarterly Bulletin 1954: 18: 33-5.
 - 10 JECFA. Procedures for the testing of intentional food additives to establish their safety for use. Second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 17; WHO Technical Report Series No. 144. Geneva, 1958.
 - 11 Gezondheidsraad. De inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad 1985: Nr 1985/31.
-

- 12 JECFA. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70, World Health Organisation, Geneva, 1987.
- 13 JECFA. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170, World Health Organisation, Geneva, 1994.
- 14 The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Uncertainty factors: their use in human health risk assessment by UK Government. Leicester: MRC Institute for Environment and Health, 2003.
- 15 European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Derivation of assessment factors for human health risk assessment. Brussels: ECETOC 2003: Technical Report No. 86.
- 16 Falk-Filipsson A, Hanberg A, Victorin K, e.a. Assessment factors – Applications in health risk assessment of chemicals. Environmental Research 2007; 104: 108-27.
- 17 Adolph EF. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. Science 1949; 109: 579-85.
- 18 Bokkers BG, Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. Crit Rev Toxicol 2007; 37: 355-73.
- 19 Dourson ML, Knauf LA, Swartout JC. On reference dose (RfD) and its underlying toxicity database. Toxicol Ind Health 1992; 8: 171-89.
- 20 Rennen MAJ, Hakkert BC, Stevenson H, Bos PMJ. Data-based derived values for the interspecies extrapolation; a quantitative analysis of historical toxicity data. Comments on Toxicology 2001; 7: 423-36.
- 21 Rhomberg LR, Wolff SK. Empirical scaling of single oral lethal doses across mammalian species based on a large database. Risk Anal 1998; 18: 741-53.
- 22 Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M. Allometric principles for interspecies extrapolation in 22 toxicological risk assessment – empirical investigations. Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 334-47.
- 23 Travis CC, White RK. Interspecific scaling of toxicity data. Risk Anal 1988; 8: 119-25.
- 24 Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, e.a. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. Crit Rev Toxicol 1999; 29: 439-90.
- 25 Watanabe K, Bois FY, Zeise L. Interspecies extrapolation: a reexamination of acute toxicity data. Risk Anal 1992; 12: 301-10.
- 26 Bokkers BG, Slob W. A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic to chronic extrapolation. Toxicol Sci 2005; 85: 1033-40.
- 27 World Health Organization. Principles for assessment of risk to human health from exposure to chemicals. Geneva: WHO 1999, No. 210.
- 28 Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and non-cancer risk assessment – an analysis of the default uncertainty factor. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 27: 3-20.
- 29 Gezondheidsraad. Bestrijdingsmiddelen in voedsel: beoordeling van het risico voor kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad 2004; Nr 2004/11.
- 30 Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, e.a. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. Critical Reviews in Toxicology 1999; 29: 439-90.
-

- 31 Hakkert BC, Stevenson H, Bos PMJ, e.a. Methods for the establishment of health-based recommended occupational exposure limits for existing substances. Zeist: TNO 1996: TNO report V96.463.
- 32 Kramer HJ, Van den Ham WA, Slob W, Pieters MN. Conversion factors estimating indicative chronic no-observed-adverse-effect levels from short-term toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 23: 249-55.
- 33 Bosgra S, Bos PMJ, Luit RJ, e.a. Probabilistic risk characterization: an example with Di(2-ethylhexyl)phthalate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43: 104-13.
- 34 Pieters MN, Freijer J, Baars BJ, e.a. Risk assessment of deoxynivalenol in food: concentration limits, exposure and effects. *Adv Exp Med Biol* 2002; 504: 235-48.
- 35 Vermeire T, Jager T, Janssen G, e.a. A probabilistic human health risk assessment for environmental exposure to dibutylphthalate. *Hum Ecol Risk Ass* 2001; 7: 1663-79.
- 36 http://ec.europa.eu/enterprise/reach/rep_guidance_en.htm.
- 37 De Jongh J, Forsby A, Houston JB, e.a. An integrated approach to the prediction of systemic toxicity using computer-based biokinetic models and biological in vitro test methods: overview of a prevalidation study based on the ECITTS project. *Toxicol in vitro* 1999; 13: 549-54.
- 38 Gubbels-van Hal WMLG, Blaauboer BJ, Barentsen HM, e.a. An alternative approach for the safety evaluation of new and existing chemicals: an exercise in integrated testing. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 42: 284-95.
- 39 European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Guidelines for setting occupational exposure limits: emphasis on data-poor substances. Brussels ECETOC 2006: Technical Report No. 101.
- 40 National Academy of Sciences. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. Washington: The National Academies Press, 2007.
- 41 Price PS, Conolly RB, Chaisson CF, e.a. Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 469-503.
- 42 Pelekis M, Nicolich MJ, Gauthier JS. Probabilistic framework for the estimation of the adult and childhood toxicokinetic intraspecies uncertainty factors. *Risk Anal* 2003; 23: 1239-55.
- 43 Van der Voet H, Slob W. Integration of probabilistic exposure assessment and probabilistic hazard characterization. *Risk Anal* 2007; 27: 351-71.
- 44 Van der Voet H, Van der Heijden GWAM, Bos PMJ, e.a. A model for probabilistic health impact assessment of exposure to food chemicals (2008, submitted).
- 45 Bos PMJ, Boon, PE, Van der Voet H, e.a. A semi-quantitative model for risk application and risk weighing (2008, submitted).
-

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- dr. R.A. Woutersen, *voorzitter*
toxicoloog/patholoog, TNO Kwaliteit van Leven, Zeist; buitengewoon hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - prof. dr. R. Bal
wetenschapssocioloog, hoogleraar bestuur en beleid van de gezondheidszorg, ErasmusMC, Rotterdam
 - dr. W.F.J.P.M ten Berge
toxicoloog, voormalig medewerker DSM, Heerlen
 - dr. B.J. Blaauboer
toxicoloog, hoogleraar alternatieven voor dierproeven in de toxicologische risicobeoordeling, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht
 - ir. P.M.J. Bos
toxicoloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. V.J. Feron
emeritus hoogleraar biologische toxicologie, Universiteit Utrecht
 - dr. W.R.F. Notten
toxicoloog/gezondheidswetenschapper, directeur instituut beleid en management in de gezondheidszorg, ErasmusMC, Rotterdam
-

- dr. ir. M.N. Pieters
risicobeoordelaar, sectordirecteur volksgezondheid, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Dow Chemicals Benelux, Terneuzen
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
arts-epidemioloog, hoogleraar klinische epidemiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- dr. J.A. van Zorge, *adviseur*
oud medewerker ministerie van VROM, Den Haag
- drs. E.J. Schoten, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Uncertainty factors in risk assessment





To the Minister of Housing, Spatial Planning and the Environment

Subject : Presentation of advisory report *Uncertainty factors in risk assessment*
Your reference:-
Our reference : U-5762/08/ES/cn/442/3-U
Enclosure(s) : 1
Date : October 29, 2008

Dear Minister,

In conclusion of the series of advisory reports on scientific developments which have a bearing on the derivation of health-based recommended exposure limits, I herewith present you the report 'Uncertainty factors in risk assessment'. The advisory report has been peer reviewed by the Standing Committee on Health and Environment and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS).

This report focuses on methodologies to improve the accuracy of the determination of health-based recommended exposure limits. Combined with the recommendations of the previous reports the report now before you provides a framework for more efficient toxicity and risk assessment procedures, including a more efficient use of laboratory animals.

Also in line with the previous reports the importance of international harmonisation is emphasized. I fully subscribe to this view. Scientific quality and independence are essential prior conditions in this connection. Given its international orientation the Health Council can contribute to these harmonisation procedures.

I have today also presented this report to the Minister of Social Affairs and Employment.

Your sincerely,
(signed)
Prof. J.A. Knottnerus

P.O.Box 16052
NL-2500 BB The Hague
Telephone +31 (70) 340 71 80
Telefax +31 (70) 340 75 23
E-mail: ej.schoten@gr.nl

Visiting Address
Parnassusplein 5
NL-2511 VX The Hague
The Netherlands
www.healthcouncil.nl

Uncertainty factors in risk assessment

to:

the Minister of Housing, Spatial Planning and the Environment

the Minister of Social Affairs and Employment

No. 2008/13, The Hague, October 29, 2008

The Health Council of the Netherlands, established in 1902, is an independent scientific advisory body. Its remit is “to advise the government and Parliament on the current level of knowledge with respect to public health issues...” (Section 22, Health Act).

The Health Council receives most requests for advice from the Ministers of Health, Welfare & Sport, Housing, Spatial Planning & the Environment, Social Affairs & Employment, and Agriculture, Nature & Food Quality. The Council can publish advisory reports on its own initiative. It usually does this in order to ask attention for developments or trends that are thought to be relevant to government policy.

Most Health Council reports are prepared by multidisciplinary committees of Dutch or, sometimes, foreign experts, appointed in a personal capacity. The reports are available to the public.



The Health Council of the Netherlands is a member of the European Science Advisory Network for Health (EuSANH), a network of science advisory bodies in Europe.



INAHTA

The Health Council of the Netherlands is a member of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), an international collaboration of organisations engaged with *health technology assessment*.

This report can be downloaded from www.healthcouncil.nl.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Uncertainty factors in risk assessment. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/13.

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-720-1

Contents

Executive summary *61*

1 Introduction *63*

1.1 Last report in a series *63*

1.2 Committee, remit and working methods *64*

1.3 Structure of this report *65*

2 Established practice *67*

2.1 Terminology and connotations *67*

2.2 A brief history of a formula *68*

2.3 Importance of expert assessment *69*

3 Advances in toxicology *71*

3.1 The toxic action of substances *71*

3.2 Influence of structural properties *72*

3.3 New ways of calculating uncertainty factors *73*

4 Numeric considerations *75*

4.1 Use of allometric scaling *75*

4.2 The combination of uncertainty factors *76*

4.3 Specific values where possible, default values elsewhere *77*

5	The epidemiological perspective	81
5.1	Evidential weight of data	81
5.2	Use of new methodologies	82
5.3	The application of an uncertainty factor	83

6	The rise of probabilistic methodologies	85
6.1	Principles of the BMD method	85
6.2	From absolute estimates to probability distributions	86
6.3	Importance of communication with regulatory bodies	87

7	Deriving limits on the basis of limited data	89
7.1	Data integration	89
7.2	Comparison with other substances	90

8	Conclusions and recommendations	93
8.1	Principal findings	93
8.2	Recommendations	95

	Literature	97
--	------------	----

	Annex	101
A	The committee	103

Executive summary

This advisory report is concerned with scientific developments that are important in relation to the use of so-called ‘uncertainty factors’ for the determination of health-based recommended exposure limits and for toxicological risk assessment. Such factors are used to make allowance for differences between laboratory animal species and humans, for inter-personal sensitivity variations and for shortcomings in the research data (chapters 1 and 2).

The report covers various scientific disciplines and methodologies. Toxicological insight into substance kinetics and dynamics is increasing all the time: the absorption, dispersion, metabolism and excretion of substances are increasingly well understood, as are the mechanisms by which substances can be toxic to organisms that are exposed to them. Various molecular analysis techniques, cell culture techniques and computer modelling methods are proving valuable in this context. In more and more cases, such methodologies make it possible to specify the qualitative and quantitative differences between laboratory animals and humans (chapter 3).

Chapter 4 reviews current scientific thinking with regard to appropriate numeric values for the various uncertainty factors. The basic principle advocated is that case-specific values should be assigned where possible, and default values used otherwise.

Epidemiologists are also looking for new ways of enhancing research quality and increasing the evidential value of research data. Important developments include the emergence of validated methods for the estimation of past exposure,

the use of biomarkers (early effects known to serve as predictors of subsequent health deterioration) and statistical analysis techniques for the combination of data from various studies (chapter 5). An uncertainty factor for shortcomings in the data can then become smaller or can even become superfluous.

In parallel with the developments outlined above, probabilistic methodologies are entering increasingly widespread use. The problem with default uncertainty factors is that it is unclear how conservative the assigned values are. This issue can be addressed by combining probability distributions, rather than absolute estimates, and then calculating a health-based recommended exposure limit on the basis of an acceptably low degree of probability that adverse effects will occur. Good communication with regulatory bodies is very important in this context, because such methodologies have yet to gain formal approval (chapter 6).

It is sometimes the case that little is known about the toxicity of a substance. Chapter 7 of the report accordingly outlines a number of methods by which it can sometimes nevertheless be possible to calculate recommended exposure limits (albeit provisional or indicative limits) under such circumstances.

The final chapter of the report (chapter 8) summarises the main recommendations of the committee responsible for the report:

- Allometric scaling factors should be used wherever possible.
- The definition of chemical-specific adjustment factors (CSAFs) is preferable whenever enough is known about the toxic activity of a substance. International cooperation in the definition of CSAFs should be encouraged.
- Understanding of toxic activity can be advanced by the application of new toxicological analysis techniques, such as (Q)SARs and *in vitro* methodologies, as well as modelling techniques, such as physiologically based kinetic modelling.
- At the same time, more widespread use and further development of probabilistic methodologies is desirable. These methodologies promise a major improvement on the 'classic' approach, based on the use of default values for uncertainty factors.
- In recent years, there has been increasing interest in methods for the health-based assessment of substances in the absence of ample toxicity data. It is important to encourage and facilitate initiatives in this field.

Introduction

If one wishes to establish whether exposure to a given chemical substance is harmful to human health, it is important to have detailed information from animal experiments and, in particular, from epidemiological research: direct data on exposure-effect relationships observed in connection with various exposure patterns and in various populations. This is the case regardless of whether the substance has a threshold (an exposure level below which no adverse health effects occur), or the harm diminishes with diminishing exposure, without any threshold being apparent.

In situations where such data abound, regulatory bodies have little problem defining exposure limits, since they can reliably ascertain what degree of protection will be afforded to a given group of people at a given level of exposure.

In practice, however, regulators do not always have an ideal set of data available to them. Often, therefore, assessments of toxicity and risk are based on the results of routine research with laboratory animals.

1.1 Last report in a series

For many years, one of the key formulae used in this context has been: recommended exposure limit = NOAEL/UF. The NOAEL (no-observed-adverse-effect level) is the highest level of exposure at which, in animal experiments or sometimes epidemiological research, no adverse effects have been observed. The UF (uncertainty factor) serves to make allowance for differences between the rele-

vant laboratory animal species and humans, for inter-personal variations in sensitivity and for shortcomings in the research data. The quotient of the two yields what is known as a health-based recommended exposure limit. The reasonable expectation is that exposure to a concentration equal to or lower than that limit, even over a prolonged period, will not adversely affect the health of the exposed individual or his/her offspring.

This advisory report is concerned with the uncertainty factors used for substances that have threshold values. It is the last in a series of Health Council reports devoted to scientific developments that are significant for the derivation of health-based recommended exposure limits for use in environmental regulation and occupational health and safety regulation. Like the earlier reports in this series, the report now before you is intended to provide a basis for more targeted and efficient assessment procedures, including a more efficient use of laboratory animals.

The previous reports in the series were (in order of publication): *Toxicology-based recommended exposure limits*, *Toxicity testing: a more efficient approach*, *Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks* and *Benchmark dose method: health-based recommended exposure limits in new perspective*.¹⁻⁴

Like the others, this last report in the series deals with matters that should be taken into account in the calculation of recommended exposure limits. It does not, however, pretend to be a manual, much less a description of how uncertainty factors should be used in any given case.

1.2 Committee, remit and working methods

The committee that drew up this report was established by the President of the Health Council on 18 November 2004. Its members are listed in Appendix A. In line with the methodology used for the earlier reports in the series, the President asked the committee to undertake a conceptual analysis. The report addresses the following general questions:

- What methodologies are available – or under development – for the definition of uncertainty factors?
- What are the best approaches to use?

Because what was wanted was a conceptual analysis, the committee did not give separate consideration to different policy domains, such as environmental or occupational health and safety risk assessment. The emphasis of the report is on new scientific developments that can facilitate efforts to make assessment proce-

dures more targeted and efficient. A little over ten years ago, for example, the WHO set up the International Programme on Chemical Safety (IPCS), which works to harmonise procedures for the definition of uncertainty factors, particularly in the fields of environmental management and food safety.⁵ General developments at the national level (e.g. the policy document *Strategisch Omgaan met Stoffen [A Strategic Approach to Exposure Management]*) and at the European level (e.g. the Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical Substances project) are also significant in terms of the more efficient organisation and greater harmonisation of the assessment and control of risks arising out of exposure to substances.^{6,7}

These initiatives are not necessarily motivated by the same considerations. On the one hand, there is a desire to be able to assess substances more quickly on the basis of limited data. On the other, there is a wish to be able to define uncertainty factors more precisely, which often implies having more data.

The committee's conceptual analysis has other limitations. For example, general considerations regarding risk, uncertainty and how to deal with them are outside the scope of this report, being under examination by other Health Council committees*.

1.3 Structure of this report

The structure of the report is as follows. Chapter 2 briefly explains a number of terms and established procedures. The following five chapters deal with various scientific developments and findings that have a bearing on the selection, application and combination of uncertainty factors. Chapter 3 outlines recent advances in toxicology and the associated new methodologies. In chapter 4, the committee explains what may currently be concluded about uncertainty factors in a numeric sense. Chapter 5 contains a résumé of certain key developments in epidemiological methodology. Chapter 6 is concerned with another development: the application of probabilistic methodologies. Such methodologies focus not on numerical values but on probability distributions. A number of suggestions on the regulation of exposure to substances about which little is known are presented in chapter 7. Finally, chapter 8 contains the committee's concluding remarks and recommendations.

* Two topics in the Health Council's Work Programme for 2008 are particularly important in this regard: *Appropriate Use of the Precautionary Principle* and *Making Allowance for At-Risk Groups*.

Established practice

To facilitate understanding of the information about new developments and improved methods presented later in this report, this chapter describes the established procedures used in the derivation of recommended exposure limits.

2.1 Terminology and connotations

Various other terms, besides ‘uncertainty factor’, are used to describe values introduced to a calculation to take account of differences between laboratory animal species and humans, inter-personal sensitivity variations and shortcomings in the research data. These other terms include ‘safety factor’ and ‘assessment factor’.

The latter term is the most neutral, reflecting the fact that the derivation of health-based recommended exposure limits always involves several extrapolation steps, each of which requires an assessment to be made. This assessment covers the size of the differences, the uncertainties that exist regarding the size of the differences, and gaps in scientific knowledge. In other words, both biological variability and statistical uncertainty are taken into account.

Where a statistical perspective predominates – as is often the case – the inclination is to refer to an ‘uncertainty factor’. The term ‘safety factor’ alludes to the function of the value: the derivation process must be designed primarily with safety in mind. However, while the connotations of the terms may differ, their essential meaning is the same. In the context of this report, the committee has

chosen to use the term ‘uncertainty factor’, which encompasses biological variability.

On the subject of safety, a further observation is in order. Both scientific and non-scientific considerations are pertinent to safety. As indicated in an earlier Health Council report, risk assessment and risk management are distinct but not unrelated activities.⁸ A regulatory body will, for example, need to decide how cautious a line to take in a given situation. How certain does the regulator feel it is necessary to be that any extremely sensitive population groups are protected against possible risks? Policy decisions of this kind depend on considerations such as the size of the groups in question, the societal significance of the substance to be regulated and the practical and financial scope for risk management.

2.2 A brief history of a formula

The basic formula given in the introduction – recommended exposure limit = NOAEL/UF – has been used in the protection of public health against exposure to chemical substances since the 1950s. In full, the formula is actually: recommended exposure limit = NOAEL/(UF₁ x UF₂ x UF₃ x ..). In this formula, each UF is the uncertainty factor associated with a given extrapolation step.

In 1954, Lehman and Fitzhugh proposed that, where food additives and contaminants were concerned, a total uncertainty factor of 100 should be used.⁹ The argument was that an adequate margin of safety would be provided by allowing for two possibilities: first, that the average human is ten times as sensitive to a substance as the average laboratory animal (the interspecies factor) and, second, that the most sensitive person may be ten times as sensitive as the least sensitive (the intraspecies factor). Multiplying the two factors together implies presumed independence. Lehman and Fitzhugh suggested that a factor of 100 was needed not only to allow for intraspecies and interspecies differences, but also to allow for the possibility of combination effects.*

Over the years, this simple, pragmatic method has been refined. First, attention has focused more and more sharply on dataset lacunae. What should be done, for example, if no NOAEL has been established, if no chronic animal experiments have been conducted, or if the experimental exposure route is not consistent with actual human exposure? Thus, it has become common practice to introduce additional uncertainty factors where the quality of the available data makes this appropriate.

* Various bodies shared this view at the time,^{10,11} but it was later superseded.^{12,13}

Meanwhile, organisations such as the European Union, the WHO and the OECD (Organisation for Economical Cooperation and Development) have contributed considerably to the quality and comparability of the available data by publishing and regularly updating guidelines on various forms of toxicity research. This has helped experts to assess the evidential value of the body of data available in a given case.

Furthermore, toxicity data have gradually become available for a whole range of substances. Since the 1980s, various researchers have analysed a variety of data files to establish how well supported the default values for various uncertainty factors are.

Scientific knowledge in this field has been surveyed in various reports and publications.^{5,14-16,24} The use of default values in situations where case-specific information is unavailable is usually quite justified. However, the analyses have also shown that there can be circumstances where such an approach is insufficient (e.g. where there are genetic differences in the way a substance is metabolised) or unnecessarily cautious (e.g. where an ingested substance is barely absorbed through the gastrointestinal tract in humans, but is in the laboratory animals that have been studied). Therefore, while the use of default-value uncertainty factors has clear practical value because of its simplicity, it remains a second-choice approach. Over the years, it has become widely accepted that it is scientifically preferable to define uncertainty factors for each separate case.

2.3 Importance of expert assessment

In the process described above, expert opinion remains vital. Because the toxicity profile of a substance consists of a potentially large but invariably diverse collection of physico-chemical, *in vivo* and *in vitro* data, experts in various fields need to assess the quality and evidential weight of the data collectively and in association. In principle, such an assessment process offers the best assurance that uncertainty factors and recommended exposure limits will be defined in an unbiased and carefully considered way. That is also the way in which Health Council committees operate.

Regardless of the precise evidential basis and assessment methodology used (topics that are considered later in this report), it is important that the process is described as transparently as possible. People need to be able to understand not only the outcome, but also the process by which that outcome was arrived at, including the considerations that were taken into account. In this context, it should be clear how the value ultimately assigned to the uncertainty factor was derived from the secondary factors used in the various extrapolation steps.

Advances in toxicology

How is toxicology developing and what implications does the discipline's development have for the definition of uncertainty factors? To answer this question, the committee has mainly drawn on the Health Council's earlier report *Toxicity testing: a more efficient approach*.² The latter report considers not only methodologies that have been validated and are therefore, technically speaking, ready for use, but also approaches that are not yet in a workable form or are still at an early stage of development. Although progress is faster in some fields than in others, the general, qualitative position (which is all that really counts) remains much as it was a few years ago. This is apparent from a recent report by the US *National Academy of Sciences*.⁴⁰ In the following chapter, the committee considers what quantitative conclusions can be drawn regarding the various uncertainty factors.

3.1 The toxic action of substances

One of the initial dimensions of interaction between a toxic substance and an organism that is exposed to it is kinetics: the absorption, dispersal, metabolism and excretion of the substance. These processes determine the variation over time in the concentration of the substance (and its metabolites) within the organism and thus the concentration at the effect site, i.e. the receptor location. In recent years, there has been further development of an important group of tools for the study of substance kinetics: physiologically-based kinetic models, i.e.

computer simulation models that utilise information about the organism's physiology and about the physico-chemical properties of the substance that define its kinetics.

Next, dynamics come into play: how the substance (or a metabolite of it) triggers a harmful interaction with the organism. Of particular importance in this context is the concentration of the substance (or its more toxic metabolite) in the part of the organism where interaction first takes place. In many cases, this is a cell component (e.g. proteins, the lipid membrane or DNA). A great deal of effort is therefore put into building up understanding of these toxicological receptors, as they are known, using *in vitro* techniques, such as cell and tissue cultures. Constant progress is also being made in the modelling of dynamic processes.

Finally, there are secondary responses in the biological system, which follow the primary response. It is also important to understand how such responses contribute to clinically observable toxicity. At present, much of what is known in this field derives from animal experiments and histopathological research. However, continuation of the developments outlined in this chapter may well change this situation in the future.^{2,40}

3.2 Influence of structural properties

The physico-chemical and other structural properties of substances influence not only the kinetic processes, but also the interaction of substances (or their metabolites) with the primary target. If what is known about these matters is qualitative – e.g. that the presence of a particular structural element in a molecule results in high reactivity to DNA – a structure-activity relationship (SAR) is said to exist. If it is possible to define the relationship between a structural characteristic and a biological activity in quantitative terms, it is described as a quantitative structure-activity relationship (QSAR). Knowledge of such relationships makes it possible to predict the extent and nature of the effect of an unfamiliar but structurally related substance. As indicated in the report *Toxicity testing: a more efficient approach*, predictions based on (Q)SARs generally involve considerable uncertainty. To date, knowledge of (Q)SARs has proved useful mainly in the analysis of genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, skin and eye irritation and skin sensitisation.²

3.3 New ways of calculating uncertainty factors

Rapidly increasing insight into biological systems, the greater potential offered by cellular biology and cell culture techniques and developments in the field of genomics (analytical techniques based on gene expression), proteomics (methods for determining changes in the expression of proteins) and metabolomics (analysis of the chemical composition of biological material) are all contributing to improved understanding of the toxicity of substances to humans. Better understanding of the kinetics and dynamics of substances – including the qualitative and quantitative differences between laboratory animals and humans in these areas – is particularly important for the calculation of uncertainty factors. For example, good models are now available, with which intraspecies kinetic differences may be estimated more accurately.^{41,42}

More generally, new and existing techniques can be put to strategic use to provide greater insight into the risks that substance exposure entails for people. This is particularly true where *in vitro* data of human origin are also available. The previously cited Health Council report *Toxicity testing: a more efficient approach* illustrates how the evidential value of data can be increased by their integration. The committee will return to this point in subsections 4.3 and 7.1.

Numeric considerations

In this chapter, the committee considers uncertainty factors from a more quantitative perspective. Closer consideration is also given to insights and methodologies that, in the committee's view, sometimes receive insufficient attention in practice.

4.1 Use of allometric scaling

In subsection 2.2, the committee indicated that one of the extrapolation steps related to interspecies differences. In this context, it is important to distinguish between, on the one hand, physical size differences between humans and laboratory animals and, on the other hand, kinetic and dynamic differences. Allometry is concerned with the relationship between biological response and physical size. The general allometric function is $y = c \times lg^b$, where y is a biological response, c a constant, lg the bodyweight of the organism and b an allometric power.¹⁷

Toxicologists have traditionally scaled the effects associated with oral exposure on the basis of bodyweight, i.e. $b = 1$. Doses are then expressed in (milli)grams per kilogram bodyweight. However, research has shown that the toxicity of a given dose of a chemical (expressed in mg/kg) often increases as the size of the animal increases. Such increased toxicity cannot be explained purely on the basis of greater sensitivity. It appears that the speed of certain physiological processes is particularly influential. Various researchers have sought to establish the most suitable scaling rule, i.e. a way of determining the most likely value

Table 1 Allometric scaling factors for several laboratory animal species, for use in the calculation of toxicologically equivalent doses for humans, assuming $b=0.7$.

Species	Bodyweight (kg)	Allometric scaling factor
Mouse	0.03	10.2
Rat	0.3	5.1
Rabbit	3	2.6
Dog	11	1.7

for the exponent b .¹⁸⁻²⁵ From their findings, it would appear that bodyweight is not the ideal basis for scaling in the context of interspecies comparison. However, it is not yet possible to say whether it is better to use caloric requirement or bodily surface area as the basis for allometric scaling. Nevertheless, the data currently available suggest that the most appropriate value for the exponent b is likely to be approximately 0.7.¹⁸ Table 1 gives allometric scaling factors for a number of laboratory animal species, assuming that $b = 0.7$.

Where exposure is expressed in terms of atmospheric concentration (mg/m^3), a scaling factor is not necessary. The reason being that an organism's inhalation rate is linked to the speed of the relevant physiological processes, which means that there is implicit allometric extrapolation. This is also the case where exposure is expressed in terms of concentration in food (mg/kg) or water (mg/l).

In summary, the committee recommends that, in future, an allometric scaling factor based on $b = 0.7$ should be used in the context of oral exposure, unless the available data point to a different value. The purpose of applying such a factor is to translate a dose established in the context of animal research into the toxicologically equivalent dose for humans. Strictly speaking, therefore, such a factor cannot be regarded as an uncertainty factor. Following the application of a scaling factor of this kind, it is necessary to apply another factor to correct for interspecies differences in kinetics and dynamics. When assigning a value to the latter uncertainty factor, it is necessary to make allowance for the fact that correction for differences in physical size has already been made. Typical values for this factor are between 2.5 and 3.⁴³

4.2 The combination of uncertainty factors

Subject to the availability of appropriate data, when extrapolating a safe lifelong dose for humans from animal research findings, allowance should be made for differences in exposure duration, exposure route and intraspecies variation, as well as for interspecies variation. If independent adjustment is also made for the variability of the respective NOAELs in each case (by multiplication of the cor-

responding uncertainty factors), the result will be a very conservative health-based recommended exposure limit. This is because such variability depends not only on the sensitivity of the laboratory animal, but also on aspects of the study design, such as the number of doses, the interval between doses, the number of laboratory animals per dose group, the administration method (gastric probe, diet or inhalation) and the selected toxicological endpoint.

There are various ways of reducing this problem. For example, there is evidence to suggest that uncertainty factors can be more precisely defined on the basis of benchmark doses (BMDs) than on the basis of NOAELs.^{18,26} More generally speaking, the use of probabilistic methodologies offers insight into the conservativeness of a given estimate. Furthermore, such methodologies make it possible to separate inter-individual variability and uncertainty and to independently correct for each in the risk assessment. This topic is considered more closely in chapter 6.

4.3 Specific values where possible, default values elsewhere

The approach advocated by the IPCS illustrates how improved understanding of activity mechanism supports the refinement of uncertainty factors.⁵ In a series of flowcharts, the IPCS has explained how kinetic and dynamic data can be used to calculate separate and composite uncertainty factors in a number of steps. A large body of technical detail is provided in the relevant report.⁵ The IPCS uses the term ‘chemical-specific adjustment factor’, or CSAF. Guidelines are provided, which can be used to aid the systematic assessment of information and to define case-specific uncertainty factors, as long as the available dataset is sufficiently informative.

Where suitable information is not available, it is necessary to use default values. In this context, kinetic and dynamic components should be handled separately. Research has shown that variations between laboratory animals and humans are attributable mainly to kinetic differences, rather than dynamic differences. The interspecies factor of 10 has therefore been divided into a factor of 4 and a factor of 2.5.²⁷ However, there is no evidence to suggest that unequal division of the intraspecies factor for humans is also appropriate.^{27,28} Hence, the kinetic and dynamic components of this factor are assigned the default value of 3.2 ($3.2 \times 3.2 = 10$).

Although correction for interspecies and intraspecies differences is a key element of the process of calculating recommended exposure limits, other matters sometimes need to be taken into account as well. As indicated in subsection 2.1, certain groups of people may be unusually sensitive, or a regulatory body may

wish to make extra allowance for that possibility in certain situations. Under such circumstances, it may be appropriate to use an extra uncertainty factor. By way of illustration, it is worth considering the long-running debate about the assessment of the risk from exposure to pesticides in food. It has been suggested that the existing controls do not provide adequate protection for infants and children, but the scientific evidence is inconclusive, according to a 2004 Health Council report.²⁹ A child may be more sensitive or less sensitive than an adult to the effects of such exposure, depending on the substance in question and the developmental status of the child. However, the data on toxicity at different stages of development are often less detailed than one would ideally wish. One may therefore question how useful the normal intraspecies factor is as a means of making allowance for the sensitivity differences between age groups. Experts will need to assess each case on its merits and recommend application of an extra uncertainty factor where appropriate. The cited Health Council report gives a number of examples of cases in which this approach has been taken.²⁹

Other shortcomings in the dataset can also justify the application of additional uncertainty factors; some such shortcomings are identified in subsection 2.2. The ECETOC has published a report highlighting all the extrapolation problems that can arise, and indicating the default uncertainty factors to be used under such circumstances. For illustration purposes, a number of ECETOC's default uncertainty factor values are presented in table 2.¹⁵ The appendices to the ECETOC report summarise the deliberations and recommendations of numerous other organisations and researchers, including the IPCS. Several Dutch publications are among those reviewed, including a Health Council report from 1985 (the 'Van Genderen Committee Report')¹¹, an essay by Vermeire *et al*³⁰ and a report by Hakkert *et al*.³¹

Table 2 Examples of ECETOC's¹¹ default uncertainty factor values.

Extrapolation step	Default value
From LOAEL to NOAEL	3
From subacute to chronic NOAEL	6
From subchronic to chronic NOAEL	2
Interspecies (allometric scaling)	
- Mouse	7
- Rat	4
- Monkey	2
- Dog	2
Intraspecies	5
	3 (workers)

Two points warrant particular attention. First, there are sometimes – minor – differences between the recommended numeric default values for the various uncertainty factors. Second, the factors used are not always of the same category. As previously indicated, IPCS makes explicit distinction between kinetic and dynamic components, for example, whereas the distinction is merely implicit in many other analyses.

The committee regards the numeric differences as indicative not of inconsistencies or material differences in outlook, but of the uncertainty inherent to the determination of default uncertainty factors. Once these uncertainty margins are taken into account, the various listed values prove to be fairly consistent. The committee sees no reason, for example, to modify the list used by the GBBS Committee* (the Health Council committee that calculates recommended occupational exposure limits), except insofar as the use of allometric scaling factors is considered desirable. The foregoing applies not only to the values assigned to the individual component factors, but also, as indicated in subsection 2.3, to the value of the final uncertainty factor and the way it is calculated from the various components.

* The Committee on Occupational Exposure and Health is the successor to the Health Council's DECOS Committee.

The epidemiological perspective

In some cases, epidemiological data are available, which can be used in the calculation of recommended exposure limits. A thorough review of the developments taking place in epidemiology is not appropriate in the present context. In this chapter, the committee therefore expressly confines itself to a number of observations regarding the importance of epidemiological information and regarding the methodological problems that can arise.

5.1 Evidential weight of data

The available data on associations between exposure to substances and health effects in humans are very varied. They range from incidental disease descriptions to complex cohort studies designed to highlight possible long-term health effects. The great advantage of epidemiological data is that they relate directly to humans. Therefore, when calculating a recommended exposure limit from such data, no allowance has to be made for interspecies differences.

On the other hand, epidemiological research findings can be distorted by phenomena known to epidemiologists as ‘confounding’ and ‘bias’. Confounding occurs when other risk factors are not evenly distributed between exposed and non-exposed individuals. Statistical correction can be made for the effects of these other risk factors, provided that sufficient information is available. Bias is present if there are inter-group quality differences in the way exposure or effect is measured – if, for example, exposed individuals and non-exposed individuals

are not checked for health effects in the same way. It is not possible to correct for bias statistically. Another problem often occurs, which derives from the observational nature of epidemiological research: research subjects are liable to be exposed to several substances, making it difficult, if not impossible, to be sure whether an observed health effect is associated with a particular substance.

In epidemiology, there are three common sources of uncertainty. First, exposure data are liable to vary in quality, particularly if exposure is characterised by a significant temporal or geographical spread. Often, past exposure plays an important role in current health problems, but data regarding past exposure are difficult to obtain. Second, the quality of the available data on the health effects can vary, from answers to survey questions about health problems to detailed clinical research findings. It is worth noting that less valid tools for the determination of health effects often have little influence on the results. This is because the main outcome indicators are not expressions of incidence but of relative risk. Third, uncertainty can derive from the research methodology and statistical analysis method used. If an exposed population is not monitored for long enough following exposure, important long-term health effects may be overlooked, for example.

5.2 Use of new methodologies

As in toxicology, there is ongoing effort in epidemiology to find new ways of raising research quality levels. A number of more important developments in this regard are outlined below.

In recent years, a great deal of emphasis has been placed on the development of new validated methods for estimating past exposure. Meanwhile, considerable advances have been made in the field of molecular epidemiology, leading to the availability of techniques for studying individual sensitivity to certain substances. As a result, it is possible to distinguish unusually sensitive groups of people and thus reveal strong associations between exposure and effect. The use of such methods can also shed light on underlying effect mechanisms and therefore contribute to the identification of causal associations. As mentioned in the previous subsection, the study of long-term effects can be difficult. The use of biomarkers can be helpful in this regard. Biomarkers are early effects known to serve as predictors of subsequent health deterioration.

The development of statistical analysis techniques also continues. As more and more epidemiological studies are carried out, it is increasingly common for a given association to have been studied in the context of various projects. Then, by means of meta-analysis, which involves the combination of data from all the

studies of appropriate quality, it is possible to draw conclusions regarding the actual nature and strength of the relevant association. Furthermore, pooled analysis can increase the evidential value of the available data. Pooled analysis involves combining various data files that contain information about individuals to create a large file, on which statistical analyses can be performed.

5.3 The application of an uncertainty factor

In practice, many recommended exposure limits are calculated using data from studies that were carried out quite a lot earlier. Under such circumstances, the shortcomings outlined in subsection 5.1 are usually in evidence. To compensate for such shortcomings, the Health Council's DECOS has previously applied a default uncertainty factor of between 2 and 3.

The expectation is that the new methodologies referred to will enter more widespread use in due course. This will tend to reduce the uncertainties inherent in the calculation of health-based recommended exposure limits. The committee wishes to emphasise that the assessment of data and the decision as to whether an uncertainty factor should be applied will nevertheless remain the proper province of expert assessors.

The rise of probabilistic methodologies

Although the default values used for the various uncertainty factors have acquired a sounder evidential basis over the years, and increasing scientific understanding of substance kinetics and dynamics has made it possible to perform case-specific analyses more often, the degree of uncertainty inherent to the numeric values assigned to uncertainty factors remains unclear. Similarly, it is not apparent just how certain the values defined for NOAELs and LOAELs actually are. As a result, we do not know how much safety the corresponding recommended exposure limits offer. Indeed, the degree of safety afforded by the limits differs from one substance to the next, depending on the quality of the supporting data and the number of uncertainty factors applied. Probabilistic methodologies, which are gradually entering more widespread favour, are less affected by this problem. Such methodologies can be applied to both the numerator and the denominator of the basic formula: recommended exposure limit = NOAEL/(UF₁ x UF₂ x UF₃ x ..).

6.1 Principles of the BMD method

Where the above-mentioned formula's numerator is concerned, the so-called benchmark dose (or BMD) method is applicable. The Health Council reported on this method in 2003,⁴ describing the BMD as "the exposure ... at which the estimated response, in other words the chance of a given toxic effect occurring in the exposed population ... , corresponds to the value selected in advance for the

benchmark response (BMR)". The response in question has to involve an effect that is not believed to be benign. Typical benchmark values are 1, 5 and 10 per cent. Unlike the NOAEL, the BMD is calculated from experimental data, whose statistical uncertainty can be taken into account. One other technical detail is relevant in this context: to correct for the distribution in the research data, a recommended exposure limit is not based on the corresponding BMD itself, but on the so-called BMD-L: the value that corresponds to the lower limit of the 90 or 95-per cent confidence interval for the BMD. See the cited report for details and illustrations.⁴

6.2 From absolute estimates to probability distributions

The problem with default uncertainty factors is that it is not clear whether the assigned values are conservative and, if so, how conservative they are. Researchers have therefore been working to quantify the uncertainties inherent to such values. Particular progress has been made in connection with extrapolation from animals to humans and from subchronic to chronic exposure.^{18,20,26,32} However, there so far appears to be a relative paucity of data for the specification of inter-personal sensitivity variations. On the other hand, there have been interesting developments in the use of physiologically based kinetic models for the quantification of physiological and kinetic variability.^{41,42}

Once the value ranges have been established for the various uncertainty factors, values can be selected from the lower limit of each range (e.g. the 99th percentile) to replace the default values. This approach means that it is highly unlikely that the actual values of the differences are greater than the selected values.

Although it is possible to get an impression of how conservative the relevant uncertainty factors are in this way, it is not an ideal method for calculating recommended exposure limits. The reason being that, if several conservative factors are multiplied together, the conservativeness is also multiplied and thus becomes extreme. If, for example, it is unlikely that any single uncertainty factor is in fact greater than 10, it will be extremely unlikely that all factors will simultaneously be greater than 10. The improbability of the recommended exposure limit – which can be calculated by dividing a NOAEL or BMD-L by the product of the relevant uncertainty factors – is no longer apparent, therefore.

This problem can be avoided by combining the total distributions instead of the conservative absolute estimates. Thus, the BMD distribution is divided by the product of the distributions of the relevant uncertainty factors. The result is a probability distribution for the recommended exposure limit in question. From

this distribution, one can select a low-percentile value to use as the actual health-based recommended exposure limit. In this way, it is possible to decide how conservative the limit should be. An added advantage of this probabilistic approach to the calculation of recommended exposure limits is that it will often tie in well with the corresponding exposure data, since probabilistic methods are already in fairly widespread use for exposure estimation.³³⁻³⁵

In the context of the European Safe Foods Project, a fully probabilistic risk assessment methodology has recently been developed.⁴³⁻⁴⁵ Using this methodology, it is possible to estimate the fraction of the population that will suffer adverse health effects, given a particular set of exposure parameters. Such an approach has advantages over a conventional risk assessment, which can indicate only whether a limit will or will not in all probability be exceeded.

6.3 Importance of communication with regulatory bodies

While probabilistic methods are undeniably gaining favour – in the Netherlands, the RIVM is one of the organisations closely involved in their development – they are not yet formally accepted by any regulatory bodies. The committee suspects that this is partly due to the fact that such methods make probability explicit. The traditional approach to the formulation of recommended exposure limits creates an impression of absolute safety, whereas with a probabilistic approach it is clear that the resulting limit provides only a certain (albeit high) degree of protection and that an (albeit small) element of risk remains. Consequently, it is important that the application and further development of probabilistic methodologies is accompanied by good communication with the professionals involved in policy development and practical risk management at the national and international levels.

Deriving limits on the basis of limited data

Thus far, we have considered only situations where data are relatively abundant. Sometimes, however, relatively little is known about the toxicity of a substance. That implies at least the absence findings from (sub)chronic animal tests and epidemiological research. In this subsection, the committee outlines a number of ways in which recommended exposure limits can sometimes be calculated in such situations. It should be noted, however, that most of the approaches sketched below remain at a very early stage of development. The ideas presented are mainly for illustrative purposes and various aspects still require close analysis, in particular the circumstances under which it would be appropriate to use the methods described. Approaches of the kind considered here are now receiving attention in the context of the Reach Implementation Project.³⁶

7.1 Data integration

What if the only information available consists of the results of a small number of *in vitro* experiments and brief *in vivo* tests, plus a little insight into the kinetics of a substance? What if only *in vitro* data are available? Indeed, what if all one has to go on is information about the physico-chemical properties of the substance? Can health-based recommended exposure limits be calculated under such circumstances? Or should the authorities resort to some other means of providing protection (such as classification on the basis of toxic properties, possibly supported by an evidential value rating) or commission further toxicity research? In

the report *Toxicity testing: a more efficient approach*, the Health Council explained how the scope for quantitative safety evaluation increases as the toxicity profile becomes more detailed. Information about (Q)SARs, kinetics and dynamics can be particularly useful in this regard.

The committee has established that in recent years there has been increasing interest in methods for drawing conclusions about the toxicity of a substance from relatively small datasets. Such interest is driven by the wish to reduce the use of laboratory animals and the desire for faster, more efficient toxicity assessment procedures. Several possible approaches were outlined in the report *Toxicity testing: a more efficient approach*.² These included the integration of *in vitro* data and biokinetic models to increase the predictive value of the available information.³⁷ The Lowest Observed (Adverse) Effect Levels (LO(A)ELs) determined in this way for eight known neurotoxic substances were compared with levels established from *in vivo* research. The levels proved to differ by a factor of between two and ten. Other similar research is still in progress. The accuracy of the predictions varies according to the outcome used, but it does appear that an integrated test procedure of this kind can help experts arrive at an opinion.³⁸ The committee would draw attention to the fact that the substances with which the studies were concerned were not chosen at random. Further research is required to establish what variables determine the reliability and general applicability of such procedures. It is clear, however, that working with human *in vitro* data has advantages.

Is it possible to take such an approach a step further and to use an analysis of the type described as the basis for a health-based recommended exposure limit? The committee takes the view that it is too early to draw any general conclusions on that score. Case-by-case expert assessment would be needed of the reliability of NOAELs and LOAELs defined using the relevant methods. It would then be necessary to decide whether the level of reliability was sufficient to necessitate the application of an uncertainty factor. Explicit consideration would also have to be given to the application of an uncertainty factor to reflect shortcomings in the dataset. Furthermore, any recommended exposure limit that might be calculated using the approach outlined above would in the committee's view need to be treated as provisional.

7.2 Comparison with other substances

A second strategy for estimating the toxicity of substances about which little is known involves comparison with substances regarding which (much) more toxicological information is available. Various forms of comparison are in principle

possible. The key to success is identifying substance characteristics between which clear associations exist. Within the Reach Implementation Project, reference is made to so-called read-across/chemical categories, for example. A recent ECETOC report contained a review of several possible methods for calculating – provisional – recommended occupational exposure limits.³⁹ However, detailed consideration of such possibilities would be precipitate in the present context. Indeed, the information presented in the ECETOC report is more in the vein of ideas worth exploring than well-developed and widely accepted insights. As food for thought, the committee gives two examples below.

One of the methods investigated is based on the so-called maximum tolerated dose (MTD): the highest dose that may be expected to have only a slight toxic effect in a chronic animal experiment (for details see the ECETOC report³⁹). By analysing data from numerous such experiments, the report's authors found a clear link between the LD₅₀ (the dose that results in the death of 50 per cent of exposed laboratory animals) and the K_{ow} (octanol-water partition coefficient) of a substance and the MTD value. Therefore, if one knows only the first two properties of a substance, one can predict the MTD with a certain degree of reliability. An estimate of the NOAEL can then be obtained by dividing the MTD by ten, the report suggests. By applying additional uncertainty factors – the classic approach – the latter figure can be used to arrive at an indicative recommended exposure limit.

Not all the report's ideas are sound, however. The authors concluded, for example, that existing (Q)SARs do not provide a sound basis for the determination of provisional recommended exposure limits.

The committee reiterates that the information presented here is not intended as a survey of the many research projects underway in this field. The situation is developing quickly and time will tell which approaches can provide the greatest insight. In the meantime, the committee believes that it is as well to follow the general advice given in the ECETOC report, namely that several approaches should be used in parallel and the outcomes compared for consistency.

Conclusions and recommendations

8.1 Principal findings

Well-designed procedures are already in place

In recent years, the Health Council has published several reports on developments in toxicology and their significance for the derivation of health-based recommended exposure limits. This report on uncertainty factors forms part of that series.

The committee wishes to emphasise that, over the last half century or more, we have developed well-designed systems for the definition of exposure limits in the fields of environmental management, food safety and occupational health and safety. Each of these systems has made a major contribution to the protection of public health. In other words, a great deal has already been achieved, and the possibility of further improvement should, in the committee's view, be regarded against that background.

New insights make more accurate estimation possible

In this field, one should ideally have access to large amounts of detailed information. It is perhaps stating the obvious, but the more animal experimental and epidemiological data one has, and the more one knows about the kinetics and

dynamics of a substance, the better one can judge what uncertainty factors are appropriate for use in the various extrapolation steps.

New analytical techniques may be expected to improve insight, primarily into substance kinetics and dynamics. In epidemiology too, developments are taking place, which should enhance the evidential value of research findings.

Expert assessment remains essential

The committee believes that the proper assessment of a substantial body of data requires the involvement of experts from various disciplines and an integrated approach. Such an approach is advantageous mainly insofar as it provides a context for the systematic and transparent examination and effective utilisation of all available information. It is likely to have the added benefit of supporting the international harmonisation of procedures for the formulation of recommended exposure limits advocated by many, including the committee. Of particular interest in this regard are the initiatives being developed in this field by the IPCS.

Default values result in uncertainty regarding the associated protection levels

The assignment of default values to uncertainty factors has the undeniable benefit of simplicity – without doubt one of the main reasons for this practice becoming generally established. However, that simplicity comes at a price: it is not apparent how certain such values are. This lack of clarity is passed on to the recommended exposure limits formulated using default-value factors: one does not know what degree of protection the limits afford, or how conservative the values are.

Probabilistic methodologies can help to clarify things

Probabilistic methodologies address the problem outlined in the last paragraph. With the arrival of the BMD approach, interest in the probabilistic definition of uncertainty factors has grown. The committee considers it important that such methodologies are utilised where possible. This implies good communication with policy makers regarding the significance of the analytical findings.

Emphasis on the efficiency of assessment is desirable

In view of the large number of substances requiring health-based assessment, the productivity and efficiency of assessment systems are also important. Neither sufficient time nor sufficient resources are available to enable the acquisition of large bodies of data on all substances. Furthermore, as previously reported by the Health Council, there is scope for the more focused construction of toxicity profiles. Unnecessary effort should be avoided, for example where substances with very low exposure levels are concerned.

The necessary methods are under active development

The committee has highlighted various methods by which (albeit in most cases provisional) recommended exposure limits may be formulated on the basis of relatively little information. These methods are currently under active development. Further study is required to establish which methods have the greatest promise and the circumstances under which it is appropriate to use them. The implication of defining such circumstances is that it may sometimes be concluded that additional research is needed before a recommended exposure limit may be formulated.

8.2 Recommendations

The committee's main recommendations may be summarised as follows:

- Allometric scaling factors should be used wherever possible.
 - The definition of chemical-specific adjustment factors (CSAFs) is preferable whenever enough is known about the toxic activity of a substance. International cooperation in the definition of CSAFs should be encouraged.
 - Understanding of toxic activity can be advanced by the application of new toxicological analysis techniques, such as (Q)SARs and *in vitro* methodologies, as well as modelling techniques, such as physiologically based kinetic modelling.
 - At the same time, more widespread use and further development of probabilistic methodologies is desirable. These methodologies promise a major improvement on the 'classic' approach, based on the use of default values for uncertainty factors.
 - In recent years, there has been increasing interest in methods for the health-based assessment of substances in the absence of ample toxicity data. It is important to encourage and facilitate initiatives in this field.
-

Literature

- 1 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.
 - 2 Health Council of the Netherlands: Toxicity testing: a more efficient approach. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2001; publication no. 2001/24E.
 - 3 Health Council of the Netherlands: Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/05.
 - 4 Health Council of the Netherlands. Benchmark dose method: health-based recommended exposure limits in new perspective. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/06E.
 - 5 World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: WHO, 2005.
 - 6 Ministerie van VROM. Strategienota omgaan met stoffen. Den Haag: Ministerie van VROM, 2001.
 - 7 www.europa.eu.int/comm/environment/chemicals/reach.htm.
 - 8 Gezondheidsraad. Risico, meer dan een getal. Den Haag: Gezondheidsraad 1996: Nr 1996/03.
 - 9 Lehman AJ, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. Association of Food Drug Officials Quarterly Bulletin 1954: 18: 33-5.
 - 10 JECFA. Procedures for the testing of intentional food additives to establish their safety for use. Second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 17; WHO Technical Report Series No. 144. Geneva, 1958.
-

- 11 Health Council of the Netherlands: Establishment of health-based recommendations for setting standards (for non-carcinogenic substances. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1985; publication no. 1985/31E.
- 12 JECFA. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70, World Health Organisation, Geneva, 1987.
- 13 JECFA. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170, World Health Organisation, Geneva, 1994.
- 14 The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Uncertainty factors: their use in human health risk assessment by UK Government. Leicester: MRC Institute for Environment and Health, 2003.
- 15 European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Derivation of assessment factors for human health risk assessment. Brussels: ECETOC 2003: Technical Report No. 86.
- 16 Falk-Filipsson A, Hanberg A, Victorin K, *et al.* Assessment factors – Applications in health risk assessment of chemicals. Environmental Research 2007; 104: 108-27.
- 17 Adolph EF. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. Science 1949; 109: 579-85.
- 18 Bokkers BG, Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. Crit Rev Toxicol 2007; 37: 355-73.
- 19 Dourson ML, Knauf LA, Swartout JC. On reference dose (RfD) and its underlying toxicity database. Toxicol Ind Health 1992; 8: 171-89.
- 20 Rennen MAJ, Hakkert BC, Stevenson H, Bos PMJ. Data-based derived values for the interspecies extrapolation; a quantitative analysis of historical toxicity data. Comments on Toxicology 2001; 7: 423-36.
- 21 Rhomberg LR, Wolff SK. Empirical scaling of single oral lethal doses across mammalian species based on a large database. Risk Anal 1998; 18: 741-53.
- 22 Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M. Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment – empirical investigations. Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 334-47.
- 23 Travis CC, White RK. Interspecific scaling of toxicity data. Risk Anal 1988; 8: 119-25.
- 24 Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, *et al.* Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. Crit Rev Toxicol 1999; 29: 439-90.
- 25 Watanabe K, Bois FY, Zeise L. Interspecies extrapolation: a reexamination of acute toxicity data. Risk Anal 1992; 12: 301-10.
- 26 Bokkers BG, Slob W. A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic to chronic extrapolation. Toxicol Sci 2005; 85: 1033-40.
- 27 World Health Organization. Principles for assessment of risk to human health from exposure to chemicals. Geneva: WHO 1999, No. 210.
- 28 Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and non-cancer risk assessment – an analysis of the default uncertainty factor. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 27: 3-20.
-

- 29 Health Council of the Netherlands. Pesticides in food: assessing the risk to children. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/11E.
- 30 Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, *et al.* Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Critical Reviews in Toxicology* 1999; 29: 439-90.
- 31 Hakkert BC, Stevenson H, Bos PMJ, *et al.* Methods for the establishment of health-based recommended occupational exposure limits for existing substances. Zeist: TNO 1996: TNO report V96.463.
- 32 Kramer HJ, Van den Ham WA, Slob W, Pieters MN. Conversion factors estimating indicative chronic no-observed-adverse-effect levels from short-term toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 23: 249-55.
- 33 Bosgra S, Bos PMJ, Luit RJ, *et al.* Probabilistic risk characterization: an example with Di(2-ethylhexyl)phthalate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43: 104-13.
- 34 Pieters MN, Freijer J, Baars BJ, *et al.* Risk assessment of deoxynivalenol in food: concentration limits, exposure and effects. *Adv Exp Med Biol* 2002; 504: 235-48.
- 35 Vermeire T, Jager T, Janssen G, *et al.* A probabilistic human health risk assessment for environmental exposure to dibutylphthalate. *Hum Ecol Risk Ass* 2001; 7: 1663-79.
- 36 http://ec.europa.eu/enterprise/reach/rep_guidance_en.htm.
- 37 De Jongh J, Forsby A, Houston JB, *et al.* An integrated approach to the prediction of systemic toxicity using computer-based biokinetic models and biological in vitro test methods: overview of a prevalidation study based on the ECITTS project. *Toxicol in vitro* 1999; 13: 549-54.
- 38 Gubbels-van Hal WMLG, Blaauboer BJ, Barentsen HM, *et al.* An alternative approach for the safety evaluation of new and existing chemicals: an exercise in integrated testing. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 42: 284-95.
- 39 European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Guidelines for setting occupational exposure limits: emphasis on data-poor substances. Brussels ECETOC 2006: Technical Report No. 101.
- 40 National Academy of Sciences. Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. Washington: The National Academies Press, 2007.
- 41 Price PS, Conolly RB, Chaisson CF, *et al.* Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 469-503.
- 42 Pelekis M, Nicolich MJ, Gauthier JS. Probabilistic framework for the estimation of the adult and childhood toxicokinetic intraspecies uncertainty factors. *Risk Anal* 2003; 23: 1239-55.
- 43 Van der Voet H, Slob W. Integration of probabilistic exposure assessment and probabilistic hazard characterization. *Risk Anal* 2007; 27: 351-71.
- 44 Van der Voet H, Van der Heijden GWAM, Bos PMJ, *et al.* A model for probabilistic health impact assessment of exposure to food chemicals (2008, submitted).
-

A The committee

Annex

The committee

-
- Dr. R.A. Woutersen, *chairman*
Toxicologist/pathologist, TNO Quality of Life, Zeist; Professor Extraordinary of Translational Toxicology, Wageningen University and Research Center
 - Professor R. Bal
Scientific sociologist, Professor of Health Care Administration and Policy, Erasmus MC, Rotterdam
 - Dr. W.F.J.P.M ten Berge
Toxicologist, former employee of DSM, Heerlen
 - Dr. B.J. Blaauboer
Toxicologist, Professor of Alternatives for Animal Experiments in Toxicological Risk Assessment, Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht
 - Ir. P.M.J. Bos
Toxicologist, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
 - Professor V.J. Feron
Emeritus Professor of Biological Toxicology, University of Utrecht
 - Dr. W.R.F.Notten
Toxicologist/health scientist, Director of the Institute of Health Care Policy and Management; Erasmus MC, Rotterdam
-

- Dr. ir. M.N. Pieters
Risk analyst, Public Health Sector Director, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven
- Dr. G.M.H. Swaen
Epidemiologist, Dow Chemicals Benelux, Terneuzen
- Professor A.L.M. Verbeek
Professor of Clinical Epidemiology, St Radboud University Medical Centre, Nijmegen
- Dr. J.A. van Zorge, *adviser*
Formerly of the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment, The Hague
- E.J. Schoten, *secretary*
Health Council, The Hague

The Health Council and interests

Members of Health Council Committees are appointed in a personal capacity because of their special expertise in the matters to be addressed. Nonetheless, it is precisely because of this expertise that they may also have interests. This in itself does not necessarily present an obstacle for membership of a Health Council Committee. Transparency regarding possible conflicts of interest is nonetheless important, both for the President and members of a Committee and for the President of the Health Council. On being invited to join a Committee, members are asked to submit a form detailing the functions they hold and any other material and immaterial interests which could be relevant for the Committee's work. It is the responsibility of the President of the Health Council to assess whether the interests indicated constitute grounds for non-appointment. An advisorship will then sometimes make it possible to exploit the expertise of the specialist involved. During the establishment meeting the declarations issued are discussed, so that all members of the Committee are aware of each other's possible interests.