



Aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Onderwerp	: Briefadvies <i>Epichloorhydrine</i>	
Uw kenmerk	: DGA/G/TOS/93/07732A	
Ons kenmerk	: U-8325/BvdV/jh/459-N71	Publicatienr. 2015/04
Bijlagen	: 4	
Datum	: 26 februari 2015	

Geachte minister,

Op verzoek van uw ministerie (bijlage A) leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad (bijlage B) gezondheidskundige advieswaarden of risicogetallen af voor stoffen waaraan mensen beroepsmatig blootgesteld kunnen worden. Deze aanbevelingen vormen de basis voor wettelijke grenswaarden, vast te stellen door de minister, waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden. Wat het stoffenbeleid betreft heeft u te kennen gegeven de voorkeur te hebben voor Europese evaluaties en grenswaarden en vraagt U de Gezondheidsraad om op Europees niveau aansluiting te zoeken bij (de evaluaties van) andere organisaties.

In dit briefadvies evalueert de Commissie GBBS de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan epichloorhydrine. Epichloorhydrine is een belangrijk uitgangsmateriaal voor epoxy- en phenoxyharsen. Voor epichloorhydrine is al eerder, in 2000, door de Gezondheidsraad (door de toenmalige Werkgroep van Deskundigen (WGD)) een advies uitgebracht.¹ Kort geleden (in 2011 en 2012, respectievelijk) hebben het Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) van de Europese Unie en de Duitse Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) van de Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan epichloorhydrine geëvalueerd.^{2,3}

In het kader van de Europese harmonisatie heeft de Commissie GBBS daarom beoordeeld of zij voor het epichloorhydrine kan aansluiten bij het advies van de AGS of de SCOEL. In dit briefadvies bericht ik U over de bevindingen van de commissie.



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 2
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

Classificatie en werkingsmechanisme

Epichloorhydrine is door de Europese Unie geclassificeerd voor carcinogeniteit in categorie 1B (“de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens”).⁴ De basis voor deze classificatie was eerder gelegd door het International Agency for Research on Cancer (IARC) in 1999 (‘voldoende’ bewijs voor carcinogeniteit in proefdieren, sterk positieve genotoxiciteitsgegevens, maar ‘ontoereikend’ bewijs voor carcinogeniteit in de mens).⁵

De Commissie GBBS heeft in eerste instantie onderzocht of zij kan aansluiten bij de carcinogene classificatie van epichloorhydrine door de EU en het onderliggend genotoxisch werkingsmechanisme. In dit verband heeft de Commissie GBBS zowel de relevante proefdierstudies⁶⁻¹⁰ als de humane studies¹¹⁻¹⁶ (tot september 2014) in haar vergaderingen besproken. De commissie signaleert dat er na het verschijnen van het eerdere advies van de Gezondheidsraad (WGD, 2000) nauwelijks nieuwe dierexperimentele gegevens zijn gepubliceerd en geen nieuwe humane gegevens. De commissie concludeert dat epichloorhydrine carcinogeen is in proefdieren, terwijl er onvoldoende direct bewijs is voor carcinogeniteit in de mens.

Voor de beoordeling van het onderliggende genotoxische werkingsmechanisme van epichloorhydrine, heeft de Commissie GBBS advies ingewonnen bij haar Subcommissie Classificatie van carcinogene stoffen. De subcommissie heeft de in vitro en in vivo studies over genotoxiciteit geëvalueerd (zie bijlage C en D) en merkt op dat epichloorhydrine direct schade kan toebrengen aan het DNA en concludeert dat epichloorhydrine een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme heeft (dus dat er geen sprake is van een drempelwaarde).

De Commissie GBBS is het eens met de classificatie van de EU om epichloorhydrine in categorie 1B in te delen (‘de stof moet beschouwd worden als kankerverwekkend voor de mens’) en neemt bovendien de conclusie van haar subcommissie over nl. dat epichloorhydrine een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme heeft.¹⁷

Voor de groep van stochastisch genotoxische stoffen is geen veilig blootstellingsniveau aan te geven waaronder geen kanker meer optreedt. Voor deze stoffen berekent de Commissie GBBS risicogetallen: de concentraties in de lucht die samenhangen met een extra kans op kanker van 4 per 1.000 en 4 per 100.000 door beroepsmatige blootstelling aan stoffen.^{18,19} Deze risicogetallen vormen vervolgens de wetenschappelijke basis voor de door u vast te stellen grenswaarde.



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 3
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

Vorig advies Gezondheidsraad (WGD, 2000)¹ en huidige Nederlandse grenswaarde

In haar vorige advies baseert de Commissie WGD haar evaluatie van carcinogeniteit van epichloorhydrine op de overzichten van IARC (1976, 1987)^{20,21} en op aanvullende literatuur over de periode tot 1996. De Commissie WGD berekent risicogetallen voor epichloorhydrine. In haar argumentatie om deze manier van risicobeoordeling te kiezen grijpt de WGD terug op evaluaties door VROM (Besemer e.a., 1984), IARC (1976; 1987) and the ACGIH (1991).²⁰⁻²³ Deze organisaties hebben geconcludeerd dat er ‘voldoende’ bewijs is dat epichloorhydrine carcinogeen is voor proefdieren maar ‘ontoereikend’ bewijs dat epichloorhydrine carcinogeen is voor de mens. Bovendien heeft de WGD al in 1986, op grond van mechanistische studies, geconcludeerd dat epichloorhydrine als een ‘genotoxisch carcinogeen’ moet worden aangemerkt.²⁴

De Commissie WGD oordeelde destijds dat er geen geschikte epidemiologische gegevens voorhanden waren voor het afleiden van risicogetallen. Daarom heeft de commissie voor de berekening gebruik gemaakt van gegevens uit de dierexperimentele studies van Laskin e.a. (1980).⁶ Laskin e.a. stelden via inhalatie een groep van 100 mannelijke ratten bloot aan 0, 10 en 30 ppm (0, 37,8 en 113,4 mg/m³) epichloorhydrine (5 hr per dag, 5 dagen per week) gedurende hun gehele leven. Deze levenslange blootstelling aan 30 ppm (113,4 mg/m³) resulteerde in 1 kwaadaardig plaveiselcelcarcinoom en 1 papilloom in de neusholte. Levenslange blootstelling aan 10 ppm (37,8 mg/m³) leidde overigens niet tot tumoren van de neus of de ademhalingswegen. De gegevens van de 30 ppm (113,4 mg/m³) groep werden gebruikt als startpunt voor de kwantitatieve risicoschatting (lineaire extrapolatie).

De Commissie WGD was zich ervan bewust dat slechts 2 van de 100 behandelde dieren in de 30 ppm groep een tumor ontwikkelde, echter de commissie voelde zich gesteund door de resultaten van een kortdurende studie waarin Laskin e.a. (1980) een groep mannelijke ratten blootstelde aan 0-100 ppm epichloorhydrine in lucht voor een periode van 30 dagen (6 hr per dag).⁶ Deze blootstelling van 30 dagen aan 100 ppm (378 mg/m³, 6 hr/day) leidde tot de ontwikkeling van kwaadaardige plaveiselcel carcinomen in de neusholte in 15 van de 140 ratten, en tot papillomen in de luchtwegen van drie ratten. Deze laatste groep werd overigens niet bij de berekening betrokken.

Op basis van deze dierexperimentele studie (30 ppm = 113,4 mg/m³) werd de extra kans op kanker afgeleid die zou optreden bij beroepsmatige blootstelling van de mens gedurende het werkzame leven. Eerst werd door de WGD door lineaire extrapolatie de kanker incidentie per eenheid van de luchtconcentratie berekend ($1,1 \times 10^{-3} \text{ [mg/m}^3\text{]}^{-1}$) bij levenslange blootstelling (75



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 4
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

jaar, 24 hr/dag). Uitgaande van deze incidentie werd vervolgens de extra kans op kanker ($2,1 \times 10^{-4}$ [mg/m^3] $^{-1}$) berekend die zou optreden bij de mens bij beroepsmatige blootstelling gedurende een arbeidsleven (40 jaar, 8hr/dag). Naar schatting van de Commissie WGD is dan de extra kans op kanker voor epichloorhydrine:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,19 \text{ mg}/\text{m}^3$
- 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $19 \text{ mg}/\text{m}^3$

(zie overigens het WGD advies (2000) voor de randvoorwaarden van het rekenmodel en de details van de berekening).

Mede op basis van dit WGD advies heeft de toenmalige bewindspersoon in 2007 de wettelijke grenswaarde voor epichloorhydrine (in 2007) vastgesteld op $1,9 \text{ mg}/\text{m}^3$ en later, in 2011, verlaagd naar $0,19 \text{ mg}/\text{m}^3$ (zie <http://www.ser.nl/nl/grenswaarden/epichloorhydrine.aspx>, geraadpleegd op 18 september 2014).

Adviezen van andere Europese organisaties

SCOEL (2011)³

Ruim 10 jaar na de publicatie van het WGD rapport heeft de SCOEL (in 2011) een evaluatie uitgebracht van de bestaande toxicologische literatuur over epichloorhydrine. Volgens de SCOEL (2011) is epichloorhydrine een 'direct werkend' carcinogeen met een voornamelijk lokaal effect, met als belangrijkste doelorgaan de bovenste luchtwegen na inhalatoire blootstelling. Na 2000 (het verschijnen van het WGD rapport van de Gezondheidsraad) is een klein aantal in vitro genotoxiciteitsstudies gepubliceerd die volgens de SCOEL meer steun geven aan de gedachte dat epichloorhydrine een 'direct werkend' carcinogeen is. De SCOEL onderschrijft de klassificatie van epichloorhydrine door de EU in categorie 1B ('de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens'). Epichloorhydrine wordt door de SCOEL gecategoriseerd als een carcinogeen zonder drempelwaarde (SCOEL carcinogen Group A as a non-threshold carcinogen (Bolt and Huici-Montagud, 2008).²⁵ Dit impliceert volgens de SCOEL dat de afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde (OEL) niet mogelijk is, en dat het afleiden van risicogetallen, indien mogelijk, gerechtvaardigd is.

In de jaren na het verschijnen van het WGD rapport zijn er geen nieuwe humane studies uitgebracht. Na evaluatie van de epidemiologische studies concludeert de SCOEL, evenals destijds de WGD, dat de gegevens niet voldoende zijn om een conclusie te trekken over de carcinogeniteit



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 5
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

van epichloorhydrine voor de mens en dat geen der humane studies bruikbaar is voor de afleiding van risicogetallen.

In het SCOEL advies worden geen dierstudies van recenter datum besproken dan welke reeds in het WGD advies zijn genoemd. De SCOEL geeft aan dat een schatting van het kanker risico gebaseerd op dierexperimentele gegevens gepaard gaat met grote onzekerheden. In dit verband vermeldt de SCOEL dat in de visie van Ginsberg e.a. (1996) en Kolman e.a. (2002) de kwantitatieve experimentele gegevens onvoldoende zijn voor een dergelijke risicoschatting.^{26,27} Aan de andere kant geeft de SCOEL aan dat de WGD (zie boven) er destijds wel voor gekozen heeft om een berekening te maken op grond van dierexperimentele gegevens om het extra kanker risico te bepalen. De SCOEL neemt in haar aanbeveling ook de door de WGD berekende risicogetallen over.

Zoals gezegd, de SCOEL oordeelt dat geen der humane studies voldoende is voor de afleiding van risicogetallen voor kanker. Bovendien kiest zij niet voor een kwantitatieve analyse van het kankerrisico op grond van de diergegevens alleen.

De SCOEL beveelt uiteindelijk nadrukkelijk aan om alle beroepsmatige blootstelling aan epichloorhydrine te vermijden.

AGS (2012)²

In 2012 is wederom een advies over epichloorhydrine uitgebracht, ditmaal door de AGS, na een uitgebreide evaluatie van de bestaande toxicologische literatuur. De AGS (2012) onderschrijft met de klassificatie van epichloorhydrine door de EU in categorie 1B ('de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens'). Volgens de AGS is epichloorhydrine mechanistisch een 'primaire, direct werkende' mutageen. Hieruit vloeit volgens de AGS voort dat een schatting van het kankerrisico met behulp van een lineaire extrapolatie in het lage dosis gebied gerechtvaardigd is.

Volgens de AGS, na bespreking van dezelfde humane studies als de SCOEL, zouden de humane gegevens ten dele wijzen op een verhoging van de longkanker incidentie. Echter de AGS acht deze humane gegevens niet voldoende voor een kwalitatieve en kwantitatieve evaluatie van het risico.

Ook de AGS concludeert dat epichloorhydrine bij proefdieren na inhalatoire blootstelling vooral in de ademhalingswegen tumoren induceert. De AGS denkt dat de rattenstudie van Laskin e.a. (1980) de enige dierexperimentele studie is die geschikt is voor de schatting van het



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 6
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

kankerrisico bij levenslange inhalatoire blootstelling.⁶ [De Commissie GBBS merkt op dat deze studie ook door de WGD (2000) gebruikt werd voor kwantitatieve risicoschatting.]

De AGS realiseert zich dat de studie van Laskin e.a. (1980) een aantal zwakheden kent die zouden kunnen doorwerken in de uiteindelijke risicoschatting. In de 30 ppm (113,4 mg/m³) groep zijn tumoren gevonden in slechts 2 van de 100 dieren (i.e. geen statistisch significante verhoging van de tumorincidentie), de overleving van de dieren in deze 30 ppm groep was gering waardoor mogelijk geïnduceerde tumoren niet tot ontwikkeling zijn gekomen, en een effect van lokale prikkeling op het ontstaan van tumoren kan volgens de AGS niet volledig worden uitgesloten (zie overigens het AGS advies voor gedetailleerde beschrijving van deze studie).

Vanwege de zwakheden in de studie zou, volgens de leidraad van de AGS voor de risicoberekening de voorkeur gegeven moeten worden aan een T25 procedure (berekenen van een tumor incidentie van 25%) boven een BMD benadering (berekening van een benchmark dose).²⁸ Omdat echter voor de T25 berekening maar 2 datapunten beschikbaar zijn (controlegroep met een tumorincidentie van 0% en de 30 ppm groep met een incidentie van 2%) is door de AGS afgezien van de berekening van de T25 en wordt het 4:1000 risico direct door lineaire extrapolatie vanuit de experimentele data berekend. Deze aanpak voert rekenkundig tot eenzelfde resultaat als een berekening met behulp van de T25, maar er wordt geen T25 vastgesteld omdat deze in dit geval buiten het experimenteel onderzochte concentratiegebied ligt en daarom niet met voldoende zekerheid kan worden bepaald. Uitgaande van een incidentie van 2% bij blootstelling aan 30 ppm resulteert dit in een kanker risico voor epichloorhydrine van:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan 0.06 ppm (0,23 mg/m³)
- en van 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan 6 ppm (23 mg/m³).

In een controleberekening vergelijkt de AGS de bovengenoemde benadering alsnog met een BMD benadering. In deze controleberekening signaleert de AGS echter dat de gegevens geen betrouwbare afleiding van een BMD10 toelaten. Bovendien merkt de AGS op dat de risicoschatting met de methode door directe lineaire extrapolatie van de tumorincidentie tot een conservatiever resultaat leidt dan de berekening van de BMD omdat deze laatste een sublineair verloop van de concentratie-werkingsrelatie modelleert. De AGS geeft daarom voor de risicobeoordeling aan de directe lineaire afleiding de voorkeur vanwege het conservatievere resultaat, en omdat de gegevens geen betrouwbare afleiding van een BMD10 toelaten. (Zie het AGS (2012) advies voor de randvoorwaarden van de T25 en BMD rekenmodellen en de details van de berekeningen).



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 7
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

De AGS signaleert overigens in haar conclusies dat de WGD (2000) vergelijkbare waarden heeft uitgerekend zonder deze daadwerkelijk te noemen.

Evaluatie Gezondheidsraad

Voor het berekenen van de risico's op kanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling heeft de Commissie GBBS een leidraad opgesteld.^{18,19} De commissie baseert haar berekeningen bij voorkeur op epidemiologische gegevens, aangezien zo onzekerheden worden voorkomen die geassocieerd zijn met biologische verschillen tussen mens en dier. Bovendien zijn de blootstellings-condities van epidemiologisch onderzoek, in tegenstelling tot die in proefdierstudies, in het algemeen een goede afspiegeling van de blootstellingsomstandigheden op de werkplek. Pas als er geen (betrouwbare) epidemiologische gegevens beschikbaar zijn, worden diergegevens overwogen als uitgangspunt. Nogmaals, de Commissie GBBS heeft zowel de proefdierstudies⁶⁻¹⁰ als de humane studies¹¹⁻¹⁶ in haar vergaderingen besproken en signaleert dat er in de periode na het verschijnen van WGD advies (2000) nauwelijks nieuwe dierexperimentele gegevens zijn gepubliceerd en geen nieuwe humane gegevens.

De Commissie GBBS is het met de SCOEL (2011) en de AGS (2012) eens (en bevestigt impliciet het standpunt van de WGD (2000)), dat de epidemiologische gegevens van epichloorhydrine geen betrouwbaar uitgangspunt vormen voor een kwantitatieve risicoschatting. Er is namelijk onvoldoende bewijs dat epichloorhydrine carcinogeen is in de mens: het merendeel van de studies toont geen verhoogde risico's, terwijl in de studies waarin wel verhoogde risico's zijn gevonden sprake is van statistische insignificantie en/of van mengblootstelling. Op basis van de huidige humane gegevens kan geen betrouwbare berekening gemaakt worden.

Bovenstaande conclusies van de Commissie GBBS komen overeen met de conclusies uit de recente evaluaties van de SCOEL (2011) en de AGS (2012). Wel zijn deze organisaties uiteindelijk voor de risicobeoordeling tot andere keuzes gekomen. Zo heeft de SCOEL geen kwantitatieve risicoschatting gedaan, omdat zij een risicoschatting op basis van proefdiergegevens, gezien de grote onzekerheden, niet zinvol acht. In tegenstelling tot de SCOEL heeft de AGS wel een risicoschatting verricht op basis van diergegevens. De AGS (2012) is daarbij uitgegaan van dezelfde studie (Laskin e.a., 1980) als de Commissie WGD in 2000 en heeft voor de berekening een leidraad gevolgd welke grotendeels overeenkomt met die van de Commissie GBBS. Ook de AGS (2012) heeft, evenals de WGD (2000), haar berekening gebaseerd op de tumoren in de hogere luchtwegen. De Commissie GBBS is zich bewust van de onzekerheden die geassocieerd



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 8
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

zijn met een risicoschatting op basis van proefdiergegevens. De commissie benadrukt echter dat de tumoren die zijn gevonden in proefdieren, specifiek zijn toe te schrijven aan blootstelling aan epichloorhydrine en zij geeft daarom wel de voorkeur aan een afleiding van risicogetallen op grond van proefdierstudies en kan denken (evenals de AGS) dat de rattenstudie van Laskin e.a. (1980) de meest geschikte dierexperimentele studie is voor de schatting van het kankerrisico bij levenslange inhalatoire blootstelling.

De Commissie GBBS heeft onderzocht of zij volgens haar eigen leidraad de voorkeur zou moeten geven aan het afleiden van een BMD uit de dierexperimentele gegevens.¹⁹ Echter de commissie kan zich, mede na een aantal controleberekeningen, verenigen met de argumentatie van de AGS dat de dierexperimentele gegevens van de studie van Laskin e.a. (1980) geen betrouwbare afleiding van een BMD10 toelaten als uitgangspunt voor de kwantitatieve risicoschatting. In haar aansluitende overwegingen kan de GBBS zich ook verenigen met de door de AGS uitgevoerde directe lineaire extrapolatie van de tumorincidentie bij 30 ppm in het lage concentratiegebied. Zoals eerder aangegeven, uitgaande van een incidentie van 2% bij blootstelling aan 30 ppm resulteert dit in een kanker risico voor epichloorhydrine van:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan 0.06 ppm ($0,23 \text{ mg/m}^3$).
- en van 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan 6 ppm (23 mg/m^3).

De commissie merkt hierbij op dat de AGS (2012) in essentie op dezelfde procedure uitkomt welke destijds is uitgevoerd door de WGD (2000) en dat dit tot vrijwel gelijke waarden leidt.

Conclusies en aanbeveling

De Commissie GBBS wijst er op dat het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) de Gezondheidsraad heeft gevraagd om bij het afleiden van risicogetallen voor epichloorhydrine, indien mogelijk, op Europees niveau aansluiting te zoeken bij (de evaluaties van) andere organisaties. De commissie stelt vast dat er na publicatie van het WGD advies in 2000 geen nieuwe bruikbare gegevens voor een risicoschatting beschikbaar zijn gekomen. De commissie constateert dat er voor epichloorhydrine nauwelijks inhoudelijke verschillen bestaan tussen de benadering van de AGS (2012) en de benadering die de Commissie GBBS nu volgt en destijds volgde als WGD. Bovendien ziet de commissie dat de door de WGD en AGS berekende risicogetallen vrijwel gelijk zijn. De commissie ondersteunt de keuze van de AGS voor diergegevens als startpunt voor een risicoberekening. De commissie ziet, zoals ook de AGS



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 9
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

bespreekt, dat methodologisch de toepassing van de BMD benadering in dit geval niet de voorkeur verdient.

Uiteindelijk besluit de commissie om, in het licht van de marginale verschillen tussen de WGD (2000) en AGS (2012) benaderingen en uitkomsten, vast te houden aan de door de WGD gevolgde procedure voor de kwantitatieve bepaling van het kankerrisico en de berekende risicogetallen. Dit betekent dus een extra kans op kanker voor epichloorhydrine van:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,19 \text{ mg/m}^3$
- en 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan 19 mg/m^3 .

De Commissie GBBS beveelt de minister aan om de door de WGD berekende risicogetallen te benutten als wetenschappelijke basis voor nader vast te stellen wettelijke grenswaarden.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.L. Severens
vicevoorzitter Gezondheidsraad



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 10
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Epichlorohydrin (1-chloro-2,3-epoxypropane): Health-based calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of The Netherlands; 2000: publicatienr. 2000/10 OSH.
- 2 Ausschuss für Gefahrstoffe, Committee on Hazardous Substances. Epichlorohydrin. 2012.
- 3 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC. Epichlorohydrin. 2011: SCOEL/SUM/169.
- 4 European Parliament and Council. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. 2008.
- 5 Epichlorohydrin. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1999; 71 Pt 2: 603-628.
- 6 Laskin S, Sellakumar AR, Kuschner M, Nelson N, La MS, Rusch GM e.a. Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. J Natl Cancer Inst 1980; 65(4): 751-757.
- 7 Olsen GW, Lacy SE, Chamberlin SR, Albert DL, Arceneaux TG, Bullard LF e.a. Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. Am J Ind Med 1994; 25(2): 205-218.
- 8 Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA, Stober J, Morgan M, Pereira MA. Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 82(1): 19-31.
- 9 Duuren BL van, Katz C, Goldschmidt BM, Frenkel K, Sivak A. Carcinogenicity of halo-ethers. II. Structure-activity relationships of analogs of bis(chloromethyl)ether. J Natl Cancer Inst 1972; 48(5): 1431-1439.
- 10 Duuren BL van, Goldschmidt BM, Katz C, Seidman I, Paul JS. Carcinogenic activity of alkylating agents. J Natl Cancer Inst 1974; 53(3): 695-700.
- 11 Barbone F, Delzell E, Austin H, Cole P. A case-control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. Am J Ind Med 1992; 22(6): 835-849.
- 12 Barbone F, Delzell E, Austin H, Cole P. Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. Arch Environ Health 1994; 49(5): 355-358.
- 13 Bond GG, Flores GH, Shellenberger RJ, Cartmill JB, Fishbeck WA, Cook RR. Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. Am J Epidemiol 1986; 124(1): 53-66.
- 14 Delzell E, Macaluso M, Cole P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. J Occup Med 1989; 31(3): 273-278.



Onderwerp : Briefadvies *Epichloorhydrine*
Ons kenmerk : U-8325/BvdV/jh/459-N71
Pagina : 11
Datum : 26 februari 2015

Publicatienr. 2015/04

-
- 15 Enterline PE. Importance of sequential exposure in the production of epichlorohydrin and isopropanol. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 381: 344-349.
- 16 Enterline PE, Henderson V, Marsh G. Mortality of workers potentially exposed to epichlorohydrin. *Br J Ind Med* 1990; 47(4): 269-276.
- 17 Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen, leidend voor het classificeren van stoffen wat betreft de carcinogene eigenschappen en het beoordelen van de genotoxiciteit. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. A10/07.
- 18 Gezondheidsraad. Calculating cancer risk. The Hague, The Netherlands: 1995; publicatienr. 1995/06WGD.
- 19 Gezondheidsraad. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/16.
- 20 Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general consideration on volatile anaesthetics. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1976; 11: 1-293.
- 21 Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987; 7: 1-440.
- 22 Besemer AC, Eggels PG, va Esch GJ. Criteriadocument over epichloorhydrine. The Hague, The Netherlands: Distributiecentrum Overheidspublicaties (DOP); 1984; Publicatierreeks Lucht 31.
- 23 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Epichlorohydrin. In: Documentation of the Threshold Limit values and of the Biological Exposure Indices. Cincinnati OH, USA: ACGIH; 1991: 550-555.
- 24 Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van MAC-waarden. Rapport inzake grenswaarde Epichloorhydrine. Directoraat-Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid; 1986: RA 1/86.
- 25 Bolt HM, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 2008; 82(1): 61-64.
- 26 Ginsberg GL, Pepelko WE, Goble RL, Hattis DB. Comparison of contact site cancer potency across dose routes: case study with epichlorohydrin. *Risk Anal* 1996; 16(5): 667-681.
- 27 Kolman A, Chovanec M, Osterman-Golkar S. Genotoxic effects of ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrin in humans: update review (1990-2001). *Mutat Res* 2002; 512(2-3): 173-194.
- 28 Ausschuss für Gefahrstoffe, Committee on Hazardous Substances. Guide for the quantification of cancer risk figures after exposure to carcinogenic hazardous substances for establishing limit values at the workplace. 2008.

De adviesaanvraag

In een brief gedateerd 11 oktober 1993, kenmerk DGA/G/TOS/93/07732A, schreef de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

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

In een bijlage licht de minister zijn verzoek aan de Gezondheidsraad als volgt toe:

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

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

- Zo mogelijk wordt een advies afgesloten met een gezondheidskundige advieswaarde, dan wel, voor genotoxische carcinogenen, met een “blootstelling versus tumorincidentie range”, waarbij inbegrepen een berekende luchtconcentratie corresponderend met een tumorreferentie-incidentie van 10^{-4} en 10^{-6} per jaar.
- Het evalueren van korte toetsingsdocumenten i.c. van onderbouwingen van recentelijk vastgestelde buitenlandse werkplek grenswaarden.
- Het adviseren over, dan wel opstellen van onderbouwde classificatievoorstellen t.b.v. het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid gehanteerd worden. Dit betreft in elk geval de lijst van kankerverwekkende stoffen, waarbij als classificatiecriteria de criteria gelden zoals die in EG-verband in het kader van de Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 (67/548/EEG) zijn opgesteld.
- Het opstellen van adviezen m.b.t. andere (nader to specificeren) onderwerpen.

In zijn brief van 14 december 1993, kenmerk U 6102/WP/MK/459, aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid gaat de voorzitter van de Gezondheidsraad akkoord met het onderbrengen van de WGD als commissie van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie is in Bijlage B weergegeven.

De commissie

-
- prof. dr. R.A. Woutersen, *voorzitter*
hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen Universiteit en Research centrum en TNO Innovation for life, Zeist
 - dr. P.J. Boogaard
toxicoloog, Shell International BV, Den Haag
 - prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheids-risicoanalyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
 - dr. ir. R. Houba
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductietoxicologie, Universiteit Utrecht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. H.P.J. te Riele
hoogleraar moleculaire biologie, Vrije Universiteit Amsterdam en Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
 - prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
-

- dr. G.B.G.J. van Rooy
bedrijfsarts/klinisch arbeidsgeneeskundige, Arbo Unie Expertise Centrum voor Toxische Stoffen en Radboudumc Polikliniek voor klinische arbeidstoxicologie, Nijmegen
- prof. dr. F.G.M. Russel
hoogleraar moleculaire farmacologie en toxicologie, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Universiteit Maastricht, Maastricht
- dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- drs. P.B. Wulp
bedrijfsarts, Arbeidsinspectie, Groningen
- mr. B.P.F.D. Hendrikx, *adviseur*
Sociaal-Economische Raad, Den Haag
- dr. G.B. van der Voet, *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 bekleden, 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.

Evaluation of the Subcommittee on Classification of carcinogenic substances

On request of the Minister of Social Affairs and Employment the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS), a committee of the Health Council of the Netherlands, estimates the additional lifetime cancer risk associated with occupational exposure to substances that have been classified by the European Union or by Health Council in category 1A or 1B, and which are considered ‘stochastic genotoxic’ carcinogens.

[Previously (in 1999) IARC classified epichlorohydrin in group 2A ‘probably carcinogenic to humans’.^{1]}

To date, epichlorohydrin has been classified by the European Union in carcinogenicity category 1B (‘presumed to be carcinogenic to humans’) (according to regulation no 1272/2008 (CLP) and is incorporated in the latest list of carcinogenic substances of the Netherlands’ Department of Social Affairs and Employment.^{2,3}

More than a decade ago (2000) DECOS quantified the additional lifetime cancer risk for epichlorohydrin by calculating health-based occupational cancer risk values (HBC-OCRVs).⁴ In its present report DECOS evaluates whether it can concur with, and benefit from, the recently (2013) published risk calculations for carcinogenicity published by the German Committee on Hazardous Substances (AGS).⁵

As part of this evaluation DECOS requested its Subcommittee on the Classification of carcinogenic substances to evaluate the specific information regarding the mechanisms of genotoxicity.

Genotoxic mechanism

Detailed reviews on the genotoxic mechanisms of epichlorohydrin were available for consultation by the Subcommittee (Giri, 1997; Greim, 2003; IARC, 1999; Kolman et al., 2002; SCOEL, 2011; AGS, 2012).^{1,5-9} Original studies were consulted when this was considered necessary by the Subcommittee. The main results are summarized below.

Gene mutation assays

In vitro

Epichlorohydrin induced DNA damage in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. It was mutagenic to *Salmonella typhimurium* and *E. coli* in the presence and absence of exogenous metabolic activation. Epichlorohydrin induced gene mutation in *Klebsiella pneumoniae* without exogenous metabolic activation. It induced DNA damage, gene conversion, recombination, aneuploidy and mutation in *Saccharomyces cerevisiae* and gene mutations in *Schizosaccharomyces pombe* and *Neurospora crassa*.

In mammalian cells epichlorohydrin induced gene mutations at different loci and chromosomal mutations. More specifically, epichlorohydrin induced gene mutations in mouse lymphoma L5178Y cells and Chinese hamster cells in vitro.¹⁰⁻¹² Diphtheria toxin-resistant mutants were observed in human epithelial type EUE cells but not in human lung fibroblasts exposed to epichlorohydrin in vitro.^{13,14}

In vivo

Epichlorohydrin induced X chromosomal recessive lethal mutations in the fruit fly *Drosophila melanogaster* (Knaap et al., 1982; Vogel et al., 1981). A third test had a negative result (Würgler & Graf, 1981).^{12,15,16}

Positive results were also reported for epichlorohydrin in the mouse host-mediated assay in one of three studies. Epichlorohydrin (50 and 100 mg/kg body weight) was administered intramuscularly or subcutaneously in a host-mediated assay with NMRI mice and the *Salmonella* strains G46, TA100, TA1950, TA1951 and TA1952 (Srám et al. 1976). An increased rate of revertants was found for the strains G46, TA100 and TA1950.¹⁷

In another host mediated assay with *Schizosaccharomyces pombe* (after intraperitoneal administration of the yeast suspension and intraperitoneal treatment or intrasanguinous administration of the yeast suspension and intravenous treatment) and two different

mouse strains [CD1 and CD1xC57BL)F1], negative results were reported by Rossi et al. (1983) for doses between 2 and 100 mg/kg body weight.¹⁸

A third host mediated assay with NMRI mice and *Escherichia coli* strains K-12 uvrB/recA (mainly cell death of the repair-deficient bacterial strains) yielded negative results after orally administered 240 mg/kg body weight or intraperitoneally injected 140 mg/kg body weight (Hellmér & Bolcsfoldi, 1992).¹⁹

In single studies, epichlorohydrin caused sperm head abnormalities in rats but not mice. Increased sperm head anomalies were described in a study in mice (11 days after a single oral administration of 50 mg/kg body weight (Cassidy et al., 1983).²⁰ This finding was however not confirmed in a second study with intraperitoneal injection of 0.025–0.2 ml/kg body weight and day for 5 days (Topham, 1980).²¹

Cytogenetic assays

In vitro

In mammalian cells epichlorohydrin induced DNA single strand breaks, SCE and chromosomal aberrations. Epichlorohydrin induced DNA single-strand breaks in mammalian cell cultures (rat hepatocytes and mouse lymphoma L5178Y cells) but not unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes.²²⁻²⁴

It induced sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) and lung (V79 and HCL) cells in vitro.^{13,25,26}

Holzer et al. (2008) incubated rat and human nasal mucosa cells with epichlorohydrin and used the COMET assay as an endpoint of genotoxicity. In contrast to the cells derived from rats, pronounced interindividual differences in susceptibility were found with the human samples.²⁷

Nesnow et al. (2002) compared the effects of epichlorohydrin in human and rodent cells for sister chromatid exchange and chromosomal aberration and reported a 10-178 times higher sensitivity of human cells.²⁸

Epichlorohydrin also increased the frequency of sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultures of human lymphocytes.^{17,29-32}

In mouse embryo fibroblastic cells, exposed for over 1 h to epichlorohydrin (0.25-1mM), neoplastic cell transformation was observed only in the presence of the tumour promoter TPA. In a further investigation with embryonic cells from the Syrian hamster (0.05-0.5 mM) cell transformation was observed only for the highest concentration of epichlorohydrin. (Kolman et al., 2002).⁸

In vivo

One study reported that sister chromatid exchanges were induced in the bone marrow of partially hepatectomized CBA/J mice treated with epichlorohydrin by a single intraperitoneal injection. Sister chromatid exchange frequencies in mice that did not receive partial hepatectomy before treatment with epichlorohydrin were comparable to the control frequencies (Paika et al., 1981).³³

One of two studies reported that epichlorohydrin induced chromosomal aberrations in mouse bone marrow.^{17,34} Epichlorohydrin induced chromosomal aberrations in the bone marrow of ICR mice in a dose range of 1–50 mg/kg body weight (in DMSO) after single or several (on 5 consecutive days) intraperitoneal and oral administrations (Šrám et al. 1976).¹⁷

No significant increase in the incidence of chromosomal aberrations was found in the bone marrow of CD1 mice in another study after oral administration of 50 or 200 mg/kg body weight (Rossi et al., 1983).³⁴ The authors attribute the negative result to the fact that epichlorohydrin was no longer detectable in the blood as early as 20 minutes after oral (in DMSO) or intraperitoneal (in water) administration.

Epichlorohydrin did not induce micronuclei or dominant-lethal mutations in mice in vivo. Several authors obtained uniformly negative results in micronucleus tests with mice (Asita et al., 1992; Kirkhart, 1981; Salamone et al., 1981; Tsuchimoto & Matter, 1981).³⁵⁻³⁸ Nor did epichlorohydrin induce any dominant-lethal mutations in the dl assay in the mouse (Epstein et al., 1972).³⁹ The originally negative result was confirmed in detailed investigations (once intraperitoneally 5, 10 and 20 mg/kg body weight; once orally 20 and 40 mg/kg body weight; five times intraperitoneally 1 and 4 mg/kg body weight; five times orally 4 and 16 mg/kg body weight) (Šrám et al., 1976).¹⁷

Significantly increased sister chromatid exchange (SCE) frequencies were detected in the lymphocytes of 21 workers with high exposure to epichlorohydrin (4.5 years; 1.1–3.9 ppm) compared with 29 non-exposed control persons adjusted for age. Smoking was excluded as the only cause of the increase. The SCE frequency in 35 workers with low exposure (4.2–7.0 years; 0.1–0.2 ppm) was not significantly increased compared with the control persons (Cheng et al., 1999).⁴⁰

The lymphocytes of workers who were exposed to 0.4–0.86 mg/m³ (0.11–0.23 ppm) during a 12-hour shift showed no increased frequency of hprt mutations, a slight increase of micronuclei and a significant increase of SCE and high frequency cells (> 10 SCE per cell) (Hindsø-Landin et al., 1997).⁴¹

Chromosomal aberrations were observed in three studies of lymphocytes of workers occupationally exposed to concentrations of epichlorohydrin ranging from 0.5 to 5.0 mg/m³ (Kucerová et al., 1977; Šrám et al., 1980) and in one other study in which epichlorohydrin concentrations were not given (Picciano, 1979).⁴²⁻⁴⁴

Kucerová et al. (1977) found significantly increased frequencies of structural chromosomal aberrations (chromatid and chromosome breaks) in the lymphocytes of workers occupationally exposed to epichlorohydrin concentrations of 0.125 to 1.25 ppm.⁴² The workers were examined before the beginning of exposure (1.37 aberrations/cell), one year (1.91 aberrations/cell) and two years (2.69 aberrations/cell; $p < 0.001$) after the beginning of exposure.

Šrám et al. (1980) re-examined 23 of these workers after 4-year exposure (3.02 aberrations/cell) and compared them with an adjusted control group (for age, smoking and drinking habits; $n = 34$; 2.06 aberrations/cell; $p < 0.01$) and with the general population ($n = 21$; 1.33 aberrations/cell; $p < 0.01$).⁴⁴

In another study of Picciano (1979), 93 exposed persons (no concentrations specified; presumably 5 ppm TWA; age 35.8 years) and 75 control persons (age 25.2 years) were examined.⁴³ The frequencies of cells with chromatid breaks, chromosome breaks and marker chromosomes (rings, dicentric chromosomes and translocations), of severely damaged cells and of the total number of damaged cells were significantly higher ($p < 0.005$) in the exposed group than in the control group.

Miscellaneous assays

In vitro

The main adduct obtained after reaction of epichlorohydrin with 2'-deoxynucleosides in vitro is 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine, resulting from reaction of the epoxide ring of epichlorohydrine (Singh et al. 1996).⁴⁵ Another aspect of DNA interaction is the formation of interstrand DNA-crosslinks (Romano et al., 2007).⁴⁶

Sund and Kronberg (2006) incubated epichlorohydrin with adenosine, deoxyadenosin and calf thymus-DNA and demonstrated the formation of various adenosineadducts.⁴⁷ It was demonstrated that 3-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-adenine was the main metabolite. These effects may indicate a primary, direct genotoxic activity.

In vivo

In a study by Prodi et al. (1986) on the ability of epichlorohydrin to bind covalently to macromolecules, the [2- ¹⁴C]-labelled substance (6.35 micromol/kg body weight) was intraperitoneally injected into mice and rats.⁴⁸ In mice, an association of radioactivity with the purified DNA from liver, lung, kidney and stomach, which was quantitatively similar for all organs, was observed 22 hours after administration. A covalent binding index (CBI) of 23 was determined for rat liver DNA. The corresponding value for benzene was 7 and that for 1,2-33 dibromoethane was 515.

In another study in rats by Hindsø-Landin et al. (1999), a quantitatively similar binding to the DNA of various organs was detected 6 and 24 hours after intraperitoneal injection of [2-3H]epichlorohydrin (0.97 µmol/kg body weight), and N7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine was identified as the main DNA adduct.⁴⁹ A CBI value of 0.6 was determined. A CBI value of 2 was found by the same working group for the chemically less reactive propylene oxide. This discrepancy was attributed to a relatively more rapid elimination of epichlorohydrin).

The DNA adduct 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine (vs.) was detected at a concentration of 0.8–7.1 adducts/109 nucleotides in the lymphocytes of workers who were classified as exposed to epichlorohydrin on account of the fact that they worked in an epichlorohydrin-processing plant (Pina et al., 2000).⁵⁰ No details are available about the level of exposure. This adduct was not found in non-exposed control persons.

Mechanistic considerations

Epichlorohydrin is a direct acting genotoxic substance which induces genetic damage in most bacterial and mammalian tests *in vitro* or *in vivo*, not requiring the presence of a metabolic activation system. Epichlorohydrin forms DNA adducts although the exact nature of the interaction with the DNA is not completely elucidated.

The Subcommittee is of the opinion that stochastic genotoxic mechanisms underly carcinogenicity of epichlorohydrin.⁵¹

Recommendation

The Subcommittee concludes that stochastic genotoxic mechanisms underly carcinogenicity.

For regulatory standard setting the Subcommittee recommends health-based occupational cancer risk values (HBC-OCRVs) to be calculated.

References

- 1 Epichlorohydrin. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1999; 71 Pt 2: 603-628.
- 2 European Parliament and Council. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 . 2008.
- 3 Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. SZW lijst van kankerverwekkende, mutagene, en voor de voortplanting giftige stoffen. 2014: Nr 1758.

- 4 Health Council of The Netherlands. Epichlorohydrin (1-chloro-2,3-epoxypropane): Health-based
calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of The Netherlands; 2000:
Publication no. 2000/10 OSH.
- 5 Ausschuss für Gefahrstoffe. Epichlorhydrin. 2012.
- 6 Giri AK. Genetic toxicology of epichlorohydrin: a review. *Mutat Res* 1997; 386(1): 25-38.
- 7 Greim H. Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Toxicologisch-arbeitsmedizinische begründungen von
MAK-Werten, Loseblattsammlung, 36. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH, Verlag
Weinheim; 2003.
- 8 Kolman A, Chovanec M, Osterman-Golkar S. Genotoxic effects of ethylene oxide, propylene oxide and
epichlorohydrin in humans: update review (1990-2001). *Mutat Res* 2002; 512(2-3): 173-194.
- 9 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC. Epichlorohydrin. 2011: SCOEL/SUM/169.
- 10 Amacher DE, Zelljadt I. Mutagenic activity of some clastogenic chemicals at the hypoxanthine guanine
phosphoribosyl transferase locus of Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1984; 136(2): 137-145.
- 11 Jotz MM, Mitchell AD. Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine
kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. In: de Serres FJ AJ, editor. Evaluation of Short-Term Tests
for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
Amsterdam: Elsevier; 1981: 580-590.
- 12 Knaap AG, Voogd CE, Kramers PG. Comparison of the mutagenic potency of 2-chloroethanol, 2-
bromoethanol, 1,2-epoxybutane, epichlorohydrin and glycidaldehyde in *Klebsiella pneumoniae*, *Drosophila*
melanogaster and L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 1982; 101(3): 199-208.
- 13 Gupta RS, Goldstein S. Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF DipR)
system. In: de Serres FJ, Ashby J, editors. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the
International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). Amsterdam: Elsevier; 1981:
614-625.
- 14 Perocco P, Rocchi P, Ferreri AM, Capucci A. Toxic, DNA-damaging and mutagenic activity of
epichlorohydrin on human cells cultured in vitro. *Tumori* 1983; 69(3): 191-194.
- 15 Vogel E, Lee WR, Schatel A, Wurgler F. Mutagenicity of selected chemicals in *Drosophila* in comparative
chemical genesis. *Environ Sci Res* 1981; 24: 175-256.
- 16 Wurgler FF, Graf U. Mutagenic activity of 10 coded compounds in the *Drosophila* sex-linked recessive
lethal assay. In: de Serres FJ, Ashby J, editors. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of
the International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). Amsterdam: Elsevier;
1981: 666-672.
- 17 Sram RJ, Cerna M, Kucerova M. The genetic risk of epichlorohydrin as related to the occupational
exposure. *Biol Zbl* 1976; 95: 451-462.
- 18 Rossi AM, Migliore L, Barale R, Loprieno N. In vivo and in vitro mutagenicity studies of a possible
carcinogen, trichloroethylene, and its two stabilizers, epichlorohydrin and 1,2-epoxybutane. *Teratog*
Carcinog Mutagen 1983; 3(1): 75-87.
- 19 Hellmer L, Bolcsfoldi G. An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. II.
In vivo results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat Res* 1992; 272(2): 161-173.
-

- 20 Cassidy SL, Dix KM, Jenkins T. Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch Toxicol* 1983; 53(1): 71-78.
- 21 Topham JC. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat Res* 1980; 74(5): 379-387.
- 22 Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G. Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res* 1988; 203(3): 155-176.
- 23 Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen* 1981; 3(1): 11-32.
- 24 Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 1983; 113(5): 357-391.
- 25 Asita A. A comparative study of the clastogenic activity of ethylating agents. *Mutagenesis* 1989; 4(6): 432-436.
- 26 Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC. Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberration/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: de Serres FJ, Ashby J, editors. *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1)*. Amsterdam: Elsevier; 1981: 551-559.
- 27 Holzer J, Voss B, Karroum S, Hildmann H, Wilhelm M. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated nasal mucosa cells of humans and rats assessed by the alkaline comet assay. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71(13-14): 936-946.
- 28 Nesnow S, Agarwal SC, Lambert GR, Early K, Gupta RC. Interspecies sensitivity to chemical carcinogens. In: Amato RD, Slaga TJ, Farland WH, Henry C, editors. *Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 374 Relevance of Animal Studies to the Evaluation of Human Cancer Risk (proceedings of a Symposium held December 5-8, 1990 in Austin, Texas)*. New York: Wiley-Liss; 1992:
- 29 Carbone P, Barbata G, Margiotta G, Tomasiono A, Granata G. Low epichlorohydrin concentrations induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes 'in vitro'. *Caryologia* 1981; 34: 261-266.
- 30 Norppa H, Hemminki K, Sorsa M, Vainio H. Effect of monosubstituted epoxides on chromosome aberrations and SCE in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1981; 91(3): 243-250.
- 31 White AD. In vitro induction of SCE in human lymphocytes by epichlorohydrin with and without metabolic activation. *Mutat Res* 1980; 78(2): 171-176.
- 32 Kucerova M, Polivkova Z. Banding technique used for the detection of chromosomal aberrations induced by radiation and alkylating agents TEPA and epichlorohydrin. *Mutat Res* 1976; 34(2): 279-290.
- 33 Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA. In vivo SCE analysis of 20 coded compounds. In: de Serres FJ, Ashby J, editors. *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1)*. Amsterdam: Elsevier; 1981: 673-681.
-

- 34 Rossi AM, Migliore L, Lascialfari D, Sbrana I, Loprieno N, Tortoreto M et al. Genotoxicity, metabolism 20
and blood kinetics of epichlorohydrin in mice. *Mutat Res* 1983; 118(3): 213-226.
- 35 Asita AO, Hayashi M, Kodama Y, Matsuoka A, Suzuki T, Sofuni T. Micronucleated reticulocyte induction
by ethylating agents in mice. *Mutat Res* 1992; 271(1): 29-37.
- 36 Kirkhart B. Micronucleus test on 21 compounds. In: de Serres FJ, Ashby J, editors. Evaluation of Short-
Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program (Progress in Mutation 25
Research, Vol. 1). Amsterdam: Elsevier; 1981: 698-704.
- 37 Salamone MF, Heddle JA, Katz M. Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay.
In: de Serres FJ, Ashby J, editors. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the
International Collaborative Program (Progress in Mutation Research, Vol. 1). Amsterdam: Elsevier; 1981:
689-697.
- 38 Tsuchimoto T, Matter BE. Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: de Serres FJ, Ashby J,
editors. Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program
(Progress in Mutation Research, Vol. 1). Amsterdam: Elsevier; 1981: 705-711.
- 39 Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal
assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 23(2): 288-325.
- 40 Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide,
glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch
Toxicol* 1999; 73(4-5): 282-287.
- 41 Hindsö-Landin H., Grummt T, Laurent C, Tates A. Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin
by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutat Res* 1997; 381(2): 217-226.
- 42 Kucerova M, Zhurkov VS, Polivkova Z, Ivanova JE. Mutagenic effect of epichlorohydrin. II. Analysis of 41
chromosomal aberrations in lymphocytes of persons occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat Res*
1977; 48(3-4): 355-360.
- 43 Picciano D. Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. *Mutat Res* 1979; 1
66(2): 169-173.
- 44 Sram RJ, Zudova Z, Kuleshov NP. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers
occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat Res* 1980; 70(1): 115-120.
- 45 Singh US, Secker-SaMuelian K, Solomon JJ. Reaction of epichlorohydrin with 2' deoxynucleotides:
characterization of adducts. *Chem Biol Interact* 1996; 99 (1-3): 109-128.
- 46 Romano KP, Newman AG, Zahran RW, Millard JT. DNA interstrand cross-linking by epichlorohydrin.
Chem Res Toxicol 2007; 20(5): 832-838.
- 47 Sund P, Kronberg L. Reaction of epichlorohydrin with adenosine, 2'-deoxyadenosine and calf thymus DNA:
identification of adducts. *Bioorg Chem* 2006; 34(3): 115-130.
- 48 Prodi G, Arfellini G, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M. Interaction of halocompounds with nucleic acids.
Toxicol Pathol 1986; 14(4): 438-444.
- 49 Hindsö-Landin H., Segerback D, Damberg C, Osterman-Golkar S. Adducts with haemoglobin and with
DNA in epichlorohydrin-exposed rats. *Chem Biol Interact* 1999; 117(1): 49-64.
-

- 50 Plna K, Osterman-Golkar S, Nogradi E, Segerback D. 32P-post-labelling of 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine in white blood cells of workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Carcinogenesis* 2000; 21(2): 275-280.
- 51 Health Council of the Netherlands. Guideline to the classification of carcinogenic compounds. The Hague, The Netherlands: 2010: Publication no. A10/07E.

The Subcommittee

- R.A. Woutersen, *chairman*
Toxicologic Pathologist, TNO Innovation for Life, Zeist; Professor of Translational Toxicology, Wageningen University and Research Centre
- J. van Benthem
Genetic Toxicologist, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven
- P.J. Boogaard
Toxicologist, Shell International BV, The Hague
- G.J. Mulder
Emeritus Professor of Toxicology, Leiden University, Leiden
- M.J.M. Nivard
Molecular Biologist and Genetic Toxicologist, Leiden University Medical Center, Leiden
- dr. G.M.H. Swaen
Epidemiologist, Maastricht University, Maastricht
- E.J.J. van Zoelen
Professor of Cell Biology, Radboud University Nijmegen, Nijmegen
- G.B. van der Voet, *scientific secretary*
Health Council of The Netherlands, The Hague

Date meeting: September 04, 2014

Carcinogenic classification of substances by the Committee

The Committee expresses its conclusions in the form of standard phrases:

Category	Judgement of the Committee (GR _{GHS})	Comparable with EU Category	
		67/548/EEC before 12/16/2008	EC No 1272/2008 as from 12/16/2008
1A	The compound is known to be carcinogenic to humans. <ul style="list-style-type: none"> • It acts by a stochastic genotoxic mechanism. • It acts by a non-stochastic genotoxic mechanism. • It acts by a non-genotoxic mechanism. • Its potential genotoxicity has been insufficiently investigated. Therefore, it is unclear whether the compound is genotoxic. 	1	1A
1B	The compound is presumed to be as carcinogenic to humans. <ul style="list-style-type: none"> • It acts by a stochastic genotoxic mechanism. • It acts by a non-stochastic genotoxic mechanism. • It acts by a non-genotoxic mechanism. • Its potential genotoxicity has been insufficiently investigated. Therefore, it is unclear whether the compound is genotoxic. 	2	1B
2	The compound is suspected to be carcinogenic to man.	3	2
(3)	The available data are insufficient to evaluate the carcinogenic properties of the compound.	not applicable	not applicable
(4)	The compound is probably not carcinogenic to man.	not applicable	not applicable

Source: Health Council of the Netherlands. Guidelines to the classification of carcinogenic compounds. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. A10/07E.¹⁷

