

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for klorbenzen

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og arbeidslivets parter (NHO/NI og LO). Denne revisjonen for fastsettelse av administrative normer har som mål å utarbeide normer for eller revidere normer for stoff ved implementering av kommisjonsdirektiv 2006/15/EC.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive prosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. STAMI har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet.

Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der DAT, NHO/NI og LO deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative med hovedsakelig grunnlag i kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) i denne revisjonen utarbeidet sammendrag på norsk av SCOELs kriteriedokumenter (SCOEL er EU-kommisjonens vitenskapelige komité for yrkeshygieniske grenseverdier), og ikke laget en egen toksikologisk vurdering. Sammendragene utgjør kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet. I avsnittet i kapittel 4 med betegnelsen "STAMIs kommentarer" gir TEAN sine egne korte kommentarer og begrensninger i vurderingen. Kun unntaksvis har TEAN vurdert vitenskapelige studier av nyere dato enn SCOEL-dokumentene. Studiene som SCOEL har lagt til grunn for kritisk effekt har blitt innhentet og vurdert i den grad de har vært publisert og tilgjengelige. Dette er presisert i det enkelte grunnlagsdokument.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Arbeidstilsynet.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Norsk administrativ norm.....	4
2.2 Grenseverdi fra EU.....	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	5
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra produktregisteret.....	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	8
5.3 Prøvetakings- og analysemetoder.....	8
6. Vurdering	8
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	9
8. Ny administrativ norm	9
9. Referanser.....	10

1. Stoffets identitet

Navn:	Klorbenzen, C ₆ H ₅ Cl,
Synonymer:	Phenylklorid, Monoklorbenzen
CAS-nr:	108-90-7
EINECS-nr:	270-127-6
EC-nr:	203-628-5

2. Grenseverdier

2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for klorbenzen er 10 ppm , 46 mg/m³. ”Tommefingerregelen” som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minutters periode på 100 %, dvs. 20 ppm.

2.2 Grenseverdi fra EU

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):
5 ppm, 23 mg/m³ og 15 ppm, 70 mg/m³ som korttidsverdi.

2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 10 ppm, 46 mg/m ³	År 1994
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 5 ppm, 23 mg/m ³ Kortidsverdi: 15 ppm, 70 mg/m ³	Veil. EU- norm, Svensk norm finnes ikke
Finland	Htp-värden 2005	8 timersverdi: 10 ppm, 47 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 94 mg/m ³	H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 1 ppm Kortidsverdi: 3 ppm	H
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timersverdi: 5 ppm, 23 mg/m ³ Kortidsverdi: 72 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 10 ppm, 47 mg/m ³	
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 10 ppm, 47 mg/m ³	Peak: II(2)

EU	Direktiv 2006/15/EC	8 timersverdi: 5 ppm, 23 mg/m ³ Kortidsverdi: 15 ppm, 70 mg/m ³	
NIOSH		8 timersverdi: 75 ppm, 350 mg/m ³	

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 112,56
Kjemisk formel: C₆H₅Cl
Molekylstruktur:



Fysisk tilstand: Fargeløs væske med mild aromatisk lukt. Syntetisk stoff som ikke forekommer naturlig.

Kokepunkt: 132°C
Smeltepunkt: - 45,6°C
Tetthet (20°C): 1,11 (vann=1)
Damptrykk (20°C): 1,14 kPa ved 20°C
Løselighet i vann: 0,05 g/100 ml
Damptetthet: 3,9 (luft=1)
Eksplosjonsgrenser: 1,3 – 7,1%
Lukteterskel: Ca. 0,2 ppm (1 mg/m³)
Omregningsfaktor: 4,68 mg/m³ = 1 ppm (20°C, 101 kPa)

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Opptak, metabolisme og utskillelse

Opptak av klorbenzen kan skje i luftveiene, i fordøyelsesorganene og gjennom huden.

Systemiske effekter på lever og nyrer samt hematologiske effekter antas å skyldes dannelse av epoksid. Ved lik eksponering for så lave konsentrasjoner av klorbenzen som normalt er på en arbeidsplass, gir det en intern dose for klorbenzen som er nokså lik hos mus, rotter og mennesker (Csanady og Filser, 2001). Det neste trinn i metabolismen er inaktivering av epoksidet ved epoksid-hydrolase. Det er demonstrert at denne prosessen skjer raskere hos mennesker enn hos gnagere (Lorenz m.fl, 1984; Guenther og Luo, 2001). Det skulle tilsi at klorbenzen er mindre toksisk for mennesker enn for gnagere. Men det skjer videre metabolisme av det dannede klorbenzen-dihydrodiol, til 4-klorkatekol, der de toksikologiske konsekvenser ikke er klarlagt. Siden katekoler er reaktive og at de dannes med høyere hastighet i mennesker enn hos gnagere, brukes passende sikkerhetsfaktor for å justere for artsforskjeller ved fastsettelsen av grenseverdi.

Hud

Hudopptak av 2212 mg/kg over 24 timer var ikke dødelig for kaniner (Kinkead og Leahy, 1987) Utover dette er det ikke presentert data om hudopptak i SCOEL-dokumentet.

Akutt toksisitet

Dyreforsøk har avdekket lav akutt toksisitet. CNS effekter oppstår ved høye konsentrasjoner.

Subakutt, subkroniske og kroniske effekter er karakterisert ved hematologiske effekter og effekter på lever og nyrer. Hos mus som ble eksponert for 21 ppm (100 mg/m³) i 7 timer hver dag i tre måneder ble det observert tegn på benmargskader (Zub, 1978). Øket vekt på lever og nyreskader ble observert hos rotter ved 75 ppm (330 mg/m³), 7 t/d, 5 d/uke i 24 uker (Dilley og Lewis, 1978). Nyreskader hos rotter ble observert ved 75 ppm (350 mg/m³) og nedsatt lever - og nyrevekt ved 250 ppm (1170 mg/m³) ved eksponering i 24 uker (Skinner et al, 1977).

I ett forsøk over 93 dager med hunder (Knapp et al., 1979) som ble gitt doser på 0, 27,25, 54,5 og 272,5 mg/kg kroppsvekt/dag i fem dager/uke, døde 4 av 8 dyr ved dose 272,5 mg/kg kroppsvekt/dag, og en serie av biokjemiske og hematologiske forandringer ble observert. Den laveste dose uten påvist effekt var 27.25 mg/kg kroppsvekt/dag - NOAEL.

Gentoksisitet

Klorbenzen viste ikke gentoksisitet i noen av flere in-vivo forsøk (Litton Bionetics, 1976; Valencia, 1982; Brusick, 1986 abstract). Det ble observert dose-relatert positiv reaksjon i in vitro genmutasjons celleforsøk, både med og uten metabolsk aktivering (McGregor et al, 1988).

Kreft

I et studium ble det påvist godartet forandringer i lever ved dose 120 mg/kg/day (NTP, 1985). SCOEL anser ikke dette som indikasjon på at klorbenzen er kreftfremkallende.

Reproduksjon og fertilitet

I et to-generasjon/inhalasjon/reproduksjons studie med rotter, viste eksponering ved 50, 150, or 450 ppm (6 t/dag; 7 dager/uke) ingen skadelige effekter for reproduksjon eller fruktbarheten hos han eller hunkjønn (Nair et al, 1987). Vektforandringer i nyrer og lever og histopatologiske forandringer) ble observert hos Fo and F1 generasjonen av hanrotter ved 150 or 450 ppm. LOAEL – 50 ppm.

Humane studier

Frivillige har blitt eksponert for klorbenzen. CNS og irritasjonssymptomer ble registrert ved 60 ppm (282 mg/m³) ved sju timers eksponering (Ogata et al, 1991). Ingen effekt ble observert ved 12 ppm (55 mg/m³). Utover dette er det ikke rapportert om humane studier.

SCOEL's anbefaling av grenseverdi.

Leverforandring funnet i studien av reproduksjonstoksisitet (Nair et al, 1987) legger SCOEL til grunn som kritisk effekt i vurderingen av grenseverdi. Studien har LOAEL (Lowest Observed Adverse Effekt Level) på 50 ppm. SCOEL bruker sikkerhetsfaktor 10 for å kompensere for intra – og interspeciforskjeller i metaboliseringen av stoffet, som gir 5 ppm, som anbefales som grenseverdi for 8 timers eksponering. SCOEL foreslår en korttidsverdi (15 min.) på 15 ppm (70 mg/m³) p.g.a. irritasjonseffekter.

SCOEL mener det ikke er nødvendig med hudanmerking for klorbenzen etter som dødelig dose for kaniner er over 2000 mg/kg.

Behovet for hudenmerking er basert på risiko for akutt dødelighet som følge av hudopptak. Evt. andre helseeffekter som følge av hudopptak er ikke tatt i betraktning. Grunnlaget for vurderingen av hudenmerkningen er mangelfullt. Det må også sies at det ikke er noen standard metodikk eller kriterier for bestemmelse og vurdering av hudgjennomtrengingsevnen for stoffer.

Dyreforsøk har vist lav akutt toksisitet fra klorbenzen. Ifølge SCOEL-dokumentet medfører høye doser effekter på sentralnervesystemet, men dette er ikke nærmere dokumentert i SCOEL-dokumentet.

SCOEL mener at klorbenzen under normale forhold ikke representerer noen risiko for gentoksiske effekter eller kreftfremkallende virkning.

5. Bruk og eksponering

Klorbenzen eksisterer ikke naturlig, men det bioakkumuleres i fisk og alger. Stoffet produseres ved klorinering av benzen, og det har tradisjonelt vært brukt til syntese av klorinerte pesticider. Det har også inngått i produksjonen av fenol og enkelte organiske fargestoffer. Produksjonsmengden i EU er i overkant av 100.000 tonn pr år, men den er nedadgående.

5.1 Data fra produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2005) viser at klorbenzen inngår i totalt 27 deklarasjoner med til sammen 0,3 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret, kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter klorbenzen inngår ut over det som er angitt nedenfor.

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor klorbenzen benyttes

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,3
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	0,03
50	Vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer	0,04
85	Helsetjenester	0,12

Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder klorbenzen

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,3

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Det finnes svært få (3) luftprøver på klorbenzen i STAMIs EXPO-database. Alle disse prøvene er 15-20 år gamle og er tatt i forbindelse med destillasjon og annen bruk av veiolje. Nivåene ble her målt til 2 og 29 ppm. Den tredje prøven ble tatt i samband med laboratoriearbeid i 1993 og viste svært lav verdi (0,1 ppm). Prøvetakingstiden var 1-3 timer, og alle prøvene var personlige. På grunn av at disse målingene er få og gamle, har vi valgt å ikke tillegge dem vesentlig vekt.

5.3 Prøvetakings- og analysemetoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi	NIOSH metode 1003, OSHA metode 07

6. Vurdering

Kritisk effekt etter inhalasjon av klorbenzen er lever- og nyreskade. Det er også registrert hematologiske effekter i dyreforsøk. I frivillige forsøk på mennesker er det registrert CNS-effekter og irritative effekter. I den dokumentasjon som er undersøkt fremkommer det ikke data som indikerer at normal, yrkesmessig eksponering for klorbenzen har gentoksisk eller kreftfremkallende effekt.

SCOEL konkluderer med at merknad om Hudopptak ikke er nødvendig ettersom hudeksponering med mer enn 2000 mg/kg kroppsvekt ikke var dødelig i forsøk med kaniner.

Innføring av en korttidsverdi gjøres for å forhindre irritative effekter.

De administrative normene i Norge inneholder ikke noe system for korttidsverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren. I stedet brukes den såkalte "tommelfingerregelen" for overskridelser i perioder på opptil 15 minutter. Listen over administrative normer har siden den først ble publisert i 1978 inneholdt "tommelfingerregelen" og takverdier. Korttidsverdier har vært diskutert siden 80-tallet og tidlig på 80-tallet var det et ønske fra begge partene at det skulle innføres korttidsverdier. Man kom imidlertid aldri til enighet i saken blant annet fordi definisjonen av korttidsverdier var vanskelig.

Spørsmålet om korttidsverdier har siden dukket opp ved flere anledninger, blant annet ved innføringen av kjemikalieforskriften og kommisjonsdirektiv 2000/39/EF. I EUs kommisjonsdirektiv 2000/39/EF, som var det første grenseverdidirektivet hjemlet i direktivet om kjemisk agens, fremgår det at det skal etableres et system for korttidsverdier for stoffer der helseeffekter kan oppstå fra eksponering over kort tid. I dette direktivet ble det innført korttidsverdier for en rekke stoffer.

Arbeidstilsynet har gjenopptatt spørsmålet om korttidsverdier. I brev av 20.06.2003 ble STAMI anmodet om å igangsette et forprosjekt for en innføring og fastsettelse av korttidsverdier i veiledningen for Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære. Arbeidstilsynet har mottatt deres vurdering og denne vil bli tatt med i utviklingen av den fremtidige normstrategi.

TEAN sier følgende om korttidsverdier generelt i sitt brev datert 17.01.2005 med kommentarer til høringsuttalelsen:

"Når kritisk effekt for en norm (8 timer) er irritasjon eller en annen akutt effekt, bør en eventuell korttidsnorm ikke overskride 8-timersnormen. Dersom kritisk effekt ikke er irritasjon eller annen akutt effekt, men det aktuelle stoff likevel har en irritasjonseffekt eller annen akutt effekt, kan en tenke seg en relevant korttidsnorm som er høyere enn 8-timersnormen. Tidsintervallet som en korttidsverdi bør gjelde for, kan være f.eks. 15 minutter."

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for klorbenzen:

8 timersverdi: 5 ppm, 23 mg/m³
Korttidsverdi: 15 ppm, 70 mg/m³

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for klorbenzen fastsatt til:

5 ppm, 23 mg/m³.

9. Referanser

Brusick, D.J. (1986). Genotoxicity of hexachlorobenzene and other chlorinated benzenes. IARC Sci. Publ. 40(77), 393-397 (abstract).

Csanady GA, Filser JG: The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. Arch Toxicol. 74, 663-672, 2001.

Dilley, J.V. and Lewis, T.R. (1978). Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 327 (abstract, NIOSH report 210-76-0126).

Guenther TM, Luo G: Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allybenzene analogs. Toxicology. 160, 47-58, 2001.

Jongerius, O. and Jongeneelen, F.J (1992). Criteria document for an occupational exposure limit for chlorobenzene.

Kluwe, W.M., Dill, G., Persing, R. and Peters, A. (1985). Toxic responses to acute, subchronic and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. J. Toxicol. Environ. Health. 15, 745-767.

Kinhead ER, Leahy HF (1987) Evaluation of the acute toxicity of selected groundwater contaminants. Harry G. Armstrong Aerospace Med Res Lab (technical report) AAMRL-TR (US), ISS AAMRL-TR-87-021

Litton-Bionetics (1976). Mutagenicity evaluation of monochlorobenzene. Report No. 75-231 to Rohm and Haas, Bristol.

Nair, R.S., Barter, J.A., Schroeder, R.E., Knezevich, A. and Stack, C.R. (1987). A twogeneration reproduction study with monochlorobenzene vapour in rats. Fund. Appl. Toxicol. 9 678-686.

NTP (1985). Toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US Dept of Health and Human Services. NTP, technical report series no 261.

Ogata, M., Taguchi, T., Hirato, N., Shimada, Y. and Nakae, S. (1991). Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to chlorobenzene. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63, 121

Skinner, W.A., Newell, G.W., Dilley, J.V. (1977). Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Final Report prepared for the Division of Biochemical and Behavioural Sciences, NIOSH, Cincinnati, Ohio.

Valencia, R. (1982). Drosophila sex-linked recessive lethal test on monochlorobenzene. Report from the University of Wisconsin, Madison, WI to Bioassay System Corporation, Woburn.

Zub, M. (1978). Reactivity of the white blood cell system to toxic actions of benzene and its derivatives. *Acta Biol. Cracoviensia* 21, 163-217.