



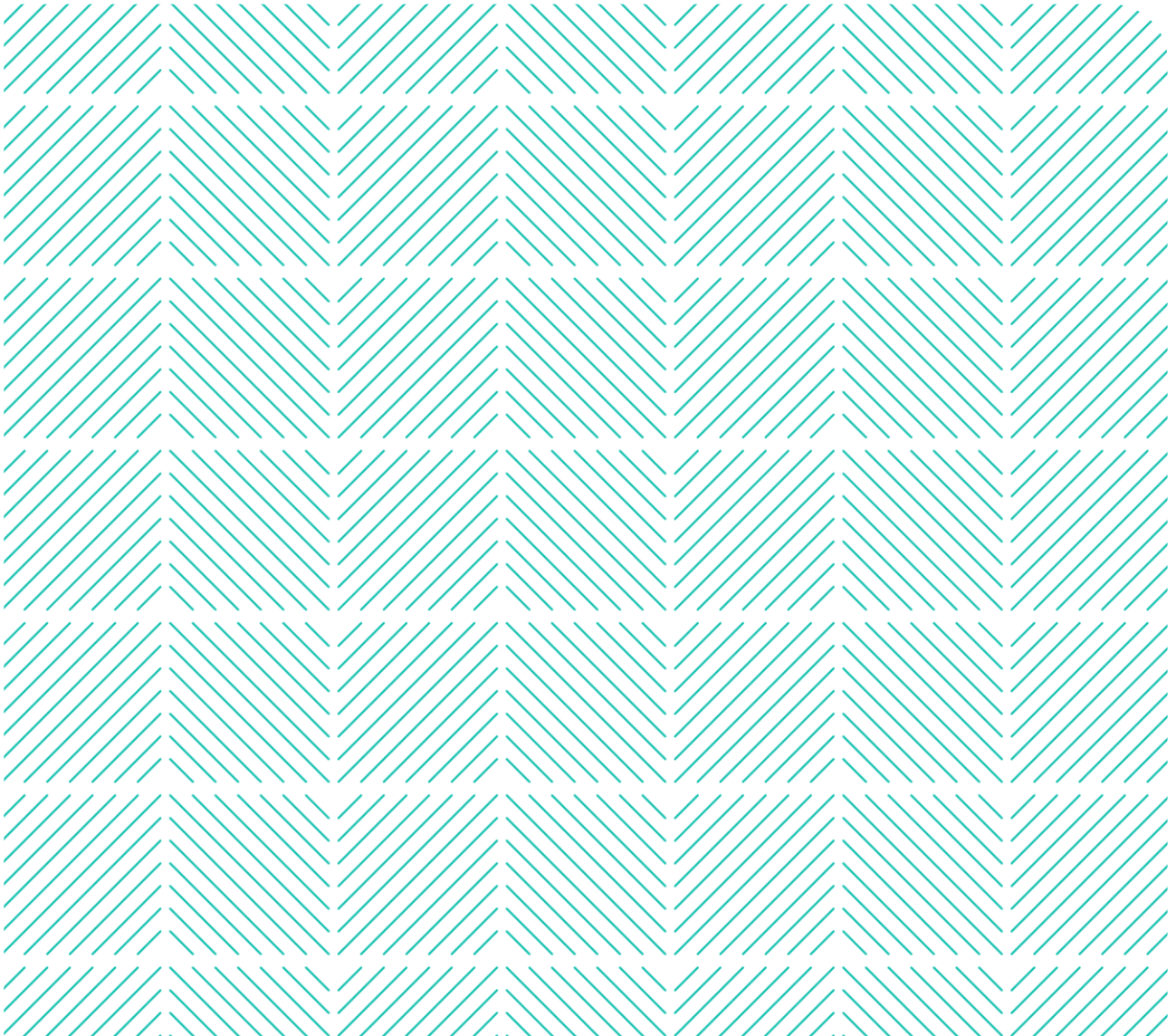
Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

4-aminotoluen

Januar 2021

Revisjon av direktiv 2019/1831/EU – Høringsutkast



Januar 2021
Arbeidstilsynet
Postboks 4720 Torgarden
7468 Trondheim

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi for 4-aminotoluen
Revisjon av direktiv 2019/1831/EU – Høringsutkast

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske
grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og
økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi
for 4-aminotoluen.

Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Fysikalske og kjemiske data	5
2.1 Forekomst og bruk	6
3. Grenseverdier	6
3.1 Nåværende grenseverdi	6
3.2 Grenseverdi fra EU	6
3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
3.4 Stoffets klassifisering	7
3.5 Biologisk overvåking	8
3.6 Andre reguleringer	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1 Anbefaling fra SCOEL	9
4.2 Kommentarer fra TEAN	9
5. Bruk og eksponering	10
5.1 Opplysning fra Produktregistret	10
5.2 Eksponering og måledokumentasjon	10
6. Vurdering	11
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkninger	11
8. Ny grenseverdi	12
Referanser	13

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til Strategi for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren.

Dette dokumentet er utarbeidet ved implementering av kommisjonsdirektiv 2019/1831/EU fastsatt 24. oktober 2019 som inneholder den 5. liste med forslag til indikative grenseverdier for 10 stoffer.

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU- kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale grenseverdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative grenseverdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). EU-kommisjonen kan også velge kriteriedokumenter fra andre vitenskapskomiteer, som ECHA sin vitenskapskomite Risk Assessment Committee (RAC). Statens arbeidsmiljøinstitutt ved toksikologisk ekspertgruppe for grenseverdier, TEAN, bidrar med toksikologiske vurderinger i dette arbeidet.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, og tilgjengelige eksponeringsdata fra virksomheter i ulike næringer fås fra eksponeringsdatabasen EXPO ved STAMI.

Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, orientering til Regelverksforum, og med påfølgende offentlig høring.

Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen om forskriftsfastsettelse av grenseverdiene.

Innledning

Dette dokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for 4-aminotoluen. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet (1), samt vurderinger og kommentarer fra toksikologisk ekspertgruppe for grenseverdier, TEAN, Statens arbeidsmiljøinstitutt (Stami).

1. Stoffets identitet

4-aminotoluen og dets molekylformel, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr.), Index-nr. og synonym er gitt i tabell 1. Strukturformler for 4-aminotoluen er vist i figur 1.

Tabell 1. 4-aminotoluen og dets identitet.

Forbindelse	Molekylformel	CAS-nr.	EINECS-nr.	Index-nr.	Synonym
4-aminotoluen	C ₇ H ₉ N	106-49-0	203-403-1	612-160-00-4	<i>p</i> -toluidine



Figur 1. Strukturformel for 4-aminotoluen.

2. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for 4-aminotoluen.

Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for 4-aminotoluen.

Kjemisk formel	C ₇ H ₉ N
Molekylvekt (g/mol)	107,15
Fysisk tilstand	Fargeløs, i fast tilstand ved romtemperatur
Smeltepunkt (°C)	43, 6
Kokepunkt (101,3 kPa, °C)	200
Flammepunkt (°C, Closed cup)	88
Tetthet (g/cm³)	0,96
Damptetthet (luft = 1):	3,9
Damptrykk (mmHg, 25 °C):	0,286
Fordelingskoeffisient n-oktanol/luft (log K_{oa})	5,91
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K_{ow})	1,39
Løselighet i vann (mg/L, 15 °C)	6,5 x10 ³
Eksplosjonsgrenser:	
Nedre (LEL):	1,1 %
Øvre (UEL):	6,6 %
Omregningsfaktor (20 °C)	1 ppm = 4,46 mg/m ³

2.1 Forekomst og bruk

4-Aminotoluen er et organisk løsemiddel og brukes blant annet i produksjonen av farger og andre organiske kjemikalier. Stoffet forekommer i tobakksrøyk.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Norge har i dag ikke grenseverdi, korttidsverdi eller anmerkning for 4-aminotoluen.

3.2 Grenseverdi fra EU

Basert på anbefalinger fra den europeiske vitenskapskomiteen, SCOELs kriteriedokument av september 2016 (1) har EU fastsatt veiledende grenseverdi. Dagens grenseverdi i EU, etter implementering av direktiv 2019/1831/EU fastsatt 24. oktober 2019 er:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):

1 ppm (4,46 mg/m³) (8 timer)

2 ppm (8,92 mg/m³) (15 min)

Anmerkning: hudopptak

3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 3.

Tabell 3. Grenseverdier for 4-aminotoluen fra andre land og organisasjoner.

Land Organisasjon	Grenseverdi (8 timer)		Korttidsverdi (15 min)		Anmerkning Kommentar
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Sverige ¹	-	-	-	-	
Danmark ²	2	-			H (hudopptak) K (kreftfremkallende)
Finland ³	-	-	-	-	
Storbritannia ⁴	-	-	-	-	
Nederland ⁵	2	9			
ACGIH ⁶	2	-			Skin (hudopptak), A3*, BEI _M **

¹ Arbetsmiljöverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2015:7,

<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarde-afs-2018-1.pdf>

² At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 <https://at.dk/media/5941/c-0-1-graensevaerdilisten-2007-t.pdf>

³ Social og helsøvrdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnt skadlige, Helsingfors, 2016,

https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarde_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y

⁴ EH40 fjerde utgave, 2020, <https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

⁵ <https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen/Grenswaarden/p-Toluidine>

⁶ACGIH

ACGIH, TLVs and BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2020

*A3: Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans

**BEI_M: Biologisk grenseverdi: methemoglobin i blod: 1,5 % av hemoglobin

3.4. Stoffets klassifisering

4-aminotoluen er klassifisert og merket i henhold til CLP Annex VI (Forordning EC No 1272/2008), tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier). 4-aminotoluen er klassifisert og merket med koder i henhold til fareklasse, kategori og faresetninger, som gitt i tabell 4.

IARC (International Agency for Research on Cancer) har ikke en anbefalt klassifisering for stoffet.

Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for 4-aminotoluen.^{1,2}

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Akutt giftighet Kategori 3 Acute Tox. 3	H301	Giftig ved svelging
Akutt giftighet Kategori 3 Acute Tox. 3	H311	Giftig ved hudkontakt

Alvorlig øyeskade/ øyeirritasjon Kategori 2 Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
Sensibiliserende ved innånding eller hudkontakt, Hudsensibilisering Kategori 1 Skin Sens. 1	H317	Kan utløse en allergisk hudreaksjon
Akutt giftighet Kategori 3 Acute Tox. 3	H331	Giftig ved innånding
Kreftfremkallende egenskaper Kategori 2 Carc. 2	H351	Mistenkes for å kunne forårsake kreft
Farlig for vannmiljøet Akutt kategori 1 Aquatic Acute 1	H400	Meget giftig for liv i vann

¹ CLP ((Forordning (EC) Nr. 1272/2008), <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M259/M259.pdf>

² <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

3.5 Biologisk overvåking

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

I teorien kan dannelsen av methemoglobin brukes til biologisk overvåking. Dette krever at det gjøres analyser av blodet umiddelbart etter prøvetaking, da nivåene av methemoglobin vil endre seg ved lagring.

SCOEL har ikke fremmet et forslag til biologisk grenseverdi for 4-aminotoluen.

3.6 Andre reguleringer

Stoffer som gir stor grunn til bekymring (SVHC, substances of very high concern) føres opp på kandidatlista i Reach. Stoffene er kandidater til videre regulering. 4-aminotoluen er ikke oppført på kandidatlista.

SVHC-stoffer som er i omfattende bruk og medfører fare for eksponering av mennesker og miljø føres opp på Reach vedlegg XIV. Virksomheter som fortsatt har behov for å bruke disse stoffene må søke om autorisasjon.

Reach vedlegg XVII inneholder stoffer og stoffgrupper som gir uakseptabel risiko for helse og/eller miljø. Stoffene er helt eller delvis forbudt.

4-aminotoluen er ikke oppført på Reach vedlegg XIV (autorisasjonslista) eller vedlegg XVII (restriksjonslista).

Det europeiske kjemikaliebyrået ECHA har samlet 40 regelverk i en database med informasjon om hvordan kjemiske stoffer er regulert, og regelverk for de stoffene er søkbare: [ECHA-søk](#).

I tillegg til regelverk for grenseverdi og klassifisering som er omtalt i dette dokumentet, kan man søke andre gjeldende regelverk for 4-aminotoluen her: [4-aminotoluen](#)

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Anbefaling fra SCOEL

SCOEL (1) anbefaler følgende grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning:

8-timers TWA: 1 ppm

Korttidsverdi (STEL) (15-min): 2 ppm

Anmerkning: Hudopptak

4.2 Kommentarer fra TEAN

SCOEL-dokumentet (1) er fra 2016 og er basert på ACGIH (2001), ECB (2000), Greim (2004), Henschler (1990), NLM (1991,2005,2006) og OECF/SIDS (2005).

Det er søkt i PubMed, men bortsett fra en artikkel (Dunnick et al 2017)(2), har dette ikke gitt nyere informasjon som er av betydning for vurderingen av 4-aminotoluen.

4-Aminotoluen er et organisk løsemiddel og brukes blant annet i produksjonen av farger og andre organiske kjemikalier. Stoffet forekommer i tobakksrøyk.

Toksikokinetikk:

Stoffet tas opp i kroppen via inhalasjon, hud, øyne og fra mave og tarm der det absorberes svært lett.

Helseeffekter:

Dannelse av methemoglobin er den kritiske effekten av eksponering for 4-aminotoluen. Dannelsen av methemoglobin vil hemme transporten av oksygen rundt i kroppen. Avhengig av konsentrasjonen kan methemoglobin ha alvorlige helseeffekter på menneske.

Hvorvidt stoffet gir økt risiko for sensibilisering ved eksponering hos mennesker er ikke kjent.

Ingen hud- eller slimhinne irritasjon er påvist, men stoffet er vist å kunne irritere øynene i dyrestudier.

Gentoksisitet og karsinogenisitet:

Det er ikke mulig å trekke noen konklusjon om hvorvidt stoffet gir en økt kreftisiko ved eksponering hos mennesker, men det er rapportert tilfeller av blærekreft hos menneske. I mangel av moderne studier har SCOEL ikke sett seg i stand til å vurdere stoffet med hensyn på karsinogenisitet. Det er kommet nyere studier i gnagere som finner at stoffet er levertoksisk, der mekanismen kan være aktivering av Nrf2-pathway og med oppregulering av antioksydantgener, men også påvirkning av proteiner som er overrepresentert i kreft. Studiet er viktig for den videre forståelsen av om stoffet er karsinogent (Dunnick JK et al, 2017) (2). Stoffet er ikke funnet å være mutagent eller gentoksisk i de fleste *in vitro* tester med bakterielle eller i testsystemer som også inkluderer pattedyrceller. *In vivo* databasen er begrenset, men stoffet kan ha et svakt gentoksisk potensiale *in vivo*.

Reproduksjon:

Det foreligger ikke nok data for å kunne si noe om mulige negative reproduktive utfall hos mennesker og dyr.

Biologisk monitorering:

Stoffet kan monitoreres i plasma eller urin.

Hudanmerkning:

SCOELs vurderer hudabsorpsjon av 4-aminotoluen som signifikant og baserer dette på analogien til isomeren 2-aminotoluen. SCOEL anbefaler derfor en hudanmerkning.

Kritisk effekt:

4-aminotoluens kritiske helseeffekt er dannelse av methemoglobin. Stoffet er vist å være halvparten så potent ved methemoglobininduksjon som anilin. SCOEL har anbefalt en grenseverdi for anilin på 2 ppm, men på grunn av bruk av usikkerhetsfaktorer er grenseverdien for 4-aminotoluen satt til halvparten av det som er tilfelle for anilin. SCOEL anbefaler dermed en 8-timers grenseverdi på 1 ppm med en 15-min korttidsverdi på 2 ppm.

TEANSs vurdering:

Norge har ingen grenseverdi for dette stoffet. TEAN har ingen bemerkninger til SCOELs vurdering, og anbefaler at det innføres en grenseverdi, korttidsverdi og hudanmerkning for 4-aminotoluen.

5. Bruk og eksponering

I følge TEAN er 4-Aminotoluen et organisk løsemiddel og brukes blant annet i produksjonen av farger og andre organiske kjemikalier. Stoffet forekommer i tobakksrøyk.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Det foreligger ikke data fra produktregisteret for 4-aminotoulen.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO-data

Det foreligger ikke eksponeringsdata for 4-aminotoluen i STAMIs eksponeringsdatadata EXPO.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 8 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av 4-aminotoluen presentert.

Tabell 8. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av 4-aminotoluen.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Silika gel adsorbent rør (1) eller	GC-FID (Gasskromatografi-flammeionisasjonsdetektor) ¹ GC-NPD (Gasskromatografi-nitrogen-fosfor detektor) ¹	1) NIOSH 2002 ¹ 2) OSHA 73 ²

Tredelt filterkassett bestående av to glass fiber filtre impregnert med svovelsyre som er separert av en mellomring (2)	GC-ECD (Gasskromatografi-electron-capture detektor) ²	
---	--	--

¹NIOSH 2002 (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2002.pdf>)

²OSHA 73 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org073/org073.html>)

Kommentar:

OSHA metode nr. 73 er fullvalidert med hensyn på 4-aminotoluen, mens NIOSH metode 2002 ikke er validert med hensyn på 4-aminotoluen. NIOSH metode nr. 2002 er imidlertid fullvalidert med hensyn på 2-aminotoluen som er en isomer av 4-aminotoluen.

6. Vurdering

4-aminotoluens kritiske helseeffekt er dannelse av methemoglobin som hemmer transport av oksygen i kroppen. Avhengig av konsentrasjonen kan methemoglobin ha alvorlige helseeffekter på menneske. 4-aminotoluen er vist å være halvparten så potent ved methemoglobininduksjon som anilin. SCOEL har anbefalt en grenseverdi for anilin på 2 ppm, men på grunn av bruk av usikkerhetsfaktorer er grenseverdien for 4-aminotoluen satt til halvparten av det som er tilfelle for anilin. SCOEL anbefaler dermed en 8-timers grenseverdi på 1 ppm og en 15-minutters korttidsverdi på 2 ppm.

SCOEL vurderer hudabsorpsjon av 4-aminotoluen som signifikant og anbefaler derfor en hudenmerking.

TEAN har ingen bemerkninger til SCOELs vurdering, og anbefaler at det innføres en grenseverdi, korttidsverdi og hudenmerking for 4-aminotoluen.

Da det ikke foreligger data fra produktregisteret eller eksponeringsdata fra EXPO, kan Arbeidstilsynet ikke se at det er nødvendig å ta tekniske eller økonomiske hensyn ved fastsettelse av grenseverdi for 4-aminotoluen.

Arbeidstilsynet anbefaler derfor at grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning settes lik de veiledende verdiene og anmerkning fra EU som også er den samme som anbefalingen fra SCOEL og TEAN.

Da stoffet er klassifisert som Carc 2 anbefaler vi også at det innføres en anmerkning K (stoffer som skal betraktes som kreftfremkallende).

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkninger

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjonen for 4-aminotoluen, forslås det ny veiledende grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning for 4-aminotoluen.

Grenseverdi, korttidsverdi og anmerkninger for 4-aminotoluen:

- Grenseverdi (8-timers TWA): 1 ppm (4,5 mg/m³)
- Korttidsverdi (15 minutter): 2 ppm (8,9 mg/m³)

Anmerkninger: H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden), K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende), S (korttidsverdi er en verdi for gjennomsnittskonsentrasjonen av et kjemisk stoff i pustesonen til en arbeidstaker som ikke skal overskrides i en fastsatt referanseperiode. Referanseperioden er 15 minutter hvis ikke annet er oppgitt) og E (EU har en veiledende grenseverdi for stoffet).

8. Ny grenseverdi

Dette kapitlet utarbeides etter at ASD har fastsatt den nye grenseverdien – altså etter drøftingene med partene, høringen og endelig forslag fra Arbeidstilsynet.

Referanser

1. SCOEL/REC/145 4-Aminotoluene (p-Toluidine) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4370eaa9-0d39-11e7-8a35-01aa75ed71a1>
2. Dunnick JK et al. Hepatic transcriptomic alterations for *N,N*-Dimethyl-*p*-toluidine (DMPT) and *p*-Toluidine after 5-day exposure in rats. Arch Toxicol 2017;91(4):1685-96.

www.arbeidstilsynet.no