Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

1,4-dioksan ($C_4H_8O_2$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for for 1,4-dioksan ($C_4H_8O_2$).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 12. desember 2011
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for 1,4-dioksan ($C_4H_8O_2$).

Innhold

Innhold 3

Forord 5

Innledning 6

1. Stoffets identitet 6

2. Grenseverdier 7

2.1. Nåværende administrativ norm 7

2.2. Grenseverdi fra EU 7

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner 7

2.4. Stoffets klassifisering 8

3. Fysikalske og kjemiske data 9

4. Toksikologiske data og helseeffekter 9

4.1. Toksikokinetikk 9

4.2. Akutt toksisitet 10

4.2.1 Dyreforsøk 10

4.3. Irritativ effekt 11

4.3.1 Humane data 11

4.3.2 Dyreforsøk 11

4.4. Sensibilisering 11

4.5. Toksisitet ved gjentatt eksponering 11

4.5.1 Humane data 11

4.5.2 Dyreforsøk 12

4.6. Gentoksisitet 15

4.6.1 Mutagenisitet in vitro 15

4.6.2 Mutagenisitet in vivo 15

4.6.3 Sammendrag av Mutagenisitet 16

4.7. Karsinogenisitet 17

4.7.1 Humane studier 17

4.7.2 Dyreforsøk 17

4.8. Reproduksjonstoksisitet 19

4.8.1 Fertilitet 19

4.8.2 Utviklingsmessig toksisitet 19

4.9. Anbefalinger fra SCOEL 19

4.10. Kommentarer fra TEAN 20

5. Bruk og eksponering 20

5.1. Opplysning fra Produktregistret 20

5.2. Eksponering og måledokumentasjon 21

5.2.1 EXPO- data 21

5.2.2 Prøvetakings- og analysemetode 23

6. Vurdering 23

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm 24

8. Ny administrativ norm 25

9. Referanser 26

Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på 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.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

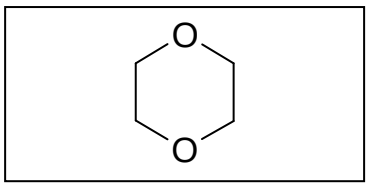
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for 1,4-dioksan. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

1. Stoffets identitet

1,4-dioksan ($C_4H_8O_2$) og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), i European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av 1,4-dioksan er vist i Figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	**1,4-dioksan ($C_4H_8O_2$)**
Synonymer	1,4-dioksacykloheksan, Dietylen dioksid, Dietylen eter, Dietylen-1,4-dioksid, dioksan, dioksyetylen eter, glykoletylen eter, 220 NE, p-dioksan, tetrahydro-1,4-dioksan, tetrahydro-p-dioksan
CAS-nr.	123-91-1
EC-nr.	204-661-8
Indeks-nr.	603-024-00-5



Figur 1. Strukturformel av 1,4-dioksan.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for 1,4-dioksan er: 5 ppm, 18 mg/m^3 med anmerkningene H (hud) og K (kreftfremkallende). "Tommelfingerregelen" som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minuttersperiode på 100 %, dvs. 10 ppm, 36 mg/m^3.

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 20 ppm, 73 mg/m^3

Ingen anmerkning

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for 1,4-dioksan fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for 1,4-dioksan fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	Arbetsmiljöverkets Författningssamling, AFS 2005:17[1]	8-timersverdi: 10 ppm, 35 mg/m^3 Korttidsverdi: 25 ppm, 90 mg/m^3	Fra 1996 Anmerkning: H (hud) og C (kreftfremkallende)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007[2]	8-timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m^3	Anmerkning: H (hud) og K (kreftfremkallende)
Finland	HTP-värden 2007[3]	8-timersverdi: 25 ppm, 91 mg/m^3 Korttidsverdi: 40 ppm, 150 mg/m^3	R-setninger: 11, 19, 36/37, 40, 66 Anmerkning: hud
Storbritannia	EH40[4]	8-timersverdi: 25 ppm, 91 mg/m^3 Korttidsverdi: 100 ppm, 366 mg/m^3	Anmerkning: Sk (hud) R-setninger: 11, 19, 36/37, 40, 66
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), 1996, Occupational exposure limits database[5]	8-timersverdi: 40 mg/m^3 Korttidsverdi: 80 mg/m^3	Anmerkning: H (hud)

ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8-timersverdi: 20 ppm, 72 mg/m^3	Anmerkning: Skin (hud) EPA-B2 IARC-2B TLV-A3 (kreftfremkallende dyr, ukjent relevans til mennesker) NTP-R (mulig kreftfremkallende)
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8-timersverdi: 1 ppm, 3,6mg/m^3	30-minutters STEL Anmerkning: C (mulig karsinogen) NIOSH-Ca EPA-B2 IARC-2B NTP-R (mulig kreftfremkallende)
Tyskland, MAK	DFG, 2010[7]	8-timersverdi: 20 ppm, 73 mg/m^3	Anmerkning: H (hud) Karsinogen kategori: 4 Graviditet risikogruppe: C Overskridelsesfaktor (topp) I(2)
Tyskland, myndighetene	BauA[8]	8-timersverdi: 20 ppm, 73 mg/m^3	Overskridelsesfaktor (topp) 2(I) H(hudopptak), Y (risiko for forplantningsevnen)

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf
[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health
hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Kjemikaliet 1,4-dioksan er klassifisert som F, R11-19 Meget brannfarlig og mulig dannelse av eksplosive peroksider; Xi, R36/37 Irriterende til øyne og luftveier; Karsinogen kategori 3, R40; Uttørring av hud, R66.

Karsinogen kategori 3, R40 støttes av EU-RAR (EU-Risk Assessment Report).

3. Fysikalske og kjemiske data

1,4-dioksan er en meget brennbar væske med smeltepunkt på 12 °C og et kokepunkt på 101 °C. Dens lukt er eterisk. Stoffet er oppløselig i vann og i de fleste organiske løsemidler. Flammepunktet av 1,4-dioksan er 11 °C og damptrykket er 4,1 kPa ved 20 °C, se tabell 3 for flere fysikalske og kjemiske data.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for 1,4-dioksan ($C_4H_8O_S$).

Molekylformel	$C_4H_8O_S$
Molekylvekt (g/mol)	**88**
Fysisk tilstand	Fargeløs væske
Smeltepunkt (°C)	12
Kokepunkt (°C)	101
Løselighet i vann **Løselighet i fett**	Lett blandbar Lett
Damptrykk (kPa, 20 °C)	4,1
Tetthet (egenvekt) (g/ml)	1,03
Flammepunkt (°C)	11
Omregningsfaktor (20 °C)	1 ppm = 3,6 mg/m^3; 1 mg/m^3= 0,28 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

Absorpsjon

Innånding og oralt inntak
Fire friske frivillige forsøkspersoner ble utsatt for 50 ppm (180 mg/m3), tilsvarende 5,4 mg/kg/kroppsvekt, 1,4-dioksan i 6 timer og blod og urin ble undersøkt (Young *et al.*, 1977). Minst 50 % 1,4-dioksan ble raskt absorbert. Radiomerket 1,4-dioksan ble raskt og nesten fullstendig absorbert etter oral og respiratorisk eksponering av rotter.

Dermalt opptak
Dermalt opptak forekommer, men det er av mindre størrelsesorden, sannsynligvis på grunn av fordamping av stoffet. I eksperimenter med Rhesus aper hvor dioksan ble påført som metanolløsning eller lotion uten okklusjon ble 2,3 og 3,4 % utskilt i urinen (Marzulli *et al.*, 1981). In-vitro studier viser at 3,2 % av en anvendt dose passerer frigjort hud ved okklusjon og kun 0,3 % når det ikke benyttes okklusjon (ECETOC, 1983).

Metabolisme
Den primære rekkefølgen i metabolismen av 1,4-dioksan, i hvert fall ved relativt lave doser, er via cytokrom P450-katalysert hydrolyse og deretter oksidasjon, til 2-(hydroksyetoksy)eddiksyre (HEAA).

Det kan også finne sted en oksidasjon av den ubrutte ringen sted slik at det produseres 1,4-dioksan-2-on, som er i likevekt med HEAA (Woo, 1977a, b).

I rotter er det klart at det er begrenset kapasitet for metabolisering av 1,4-dioksan til HEAA. En enkelt oral dose på 10 mg/kg kroppsvekt til rotter ble raskt metabolisert og utskilt (som HEAA) via urinen, mens en enkelt oral dose på 1000 mg eller gjentatt administrasjon av høye doser mettet omsetningen, hvilket resulterte i en redusert utskillelse av HEAA i urinen og økt 1,4-dioksan i utåndingsluften (Dietz *et al.*, 1982, Reitz *et al.*, 1990, Young *et al.*, 1978). Ved slike doser blir i tillegg en alternativ nedbrytningsvei av betydning, nemlig hydroksylering fulgt av oksidasjon, med dannelse av den reaktive metabolitten 2-hydroksyetoksyacetaldehyd (HEA). I toksisitetsstudier (se nedenfor), ble morfologiske og biokjemiske endringer sett ved eksponeringskonsentrasjoner som førte til slik metning av nedbrytningssystemet. HEA antas å være den reaktive metabolitten som er ansvarlig for noen av de viktigste toksiske egenskaper av 1,4-dioksan, inkludert karsinogenitet på forsøksdyr (se nedenfor). Gjentatte høye eksponeringer for 1,4-dioksan induserer cytokrom P450-oksidasjon i rottelever (Young *et al.*, 1978).

Utskillelse
Forsøkspersoner som ble eksponert for 180 mg/m^3 1,4-dioksan i et kammer under dynamiske luftsirkulasjonsvilkår i 6 timer eliminerte 99,3 % av den administrerte dioksan via urinen som ß-(hydroksyetoksy)eddiksyre (HEAA). Plasmakonsentrasjonen av 1,4-dioksan falt lineært, og utskillelsen var ikke mettet ved 50 ppm. Halveringstiden (t1/2) for plasmautskillelsen var 59 minutter (Young *et al.*, 1977). En fysiologisk basert farmakokinetisk (PB-PK) modell indikerer at dioksan også kan utskilles i morsmelk (Fisher *et al.*, 1997).

Hos rotter ble 1,4-dioksan raskt utskilt i urinen, hovedmetabolitter var 2-(hydroksyetoksy)eddiksyre (HEAA) og 1,4-dioksan-2-on (Woo *et al.*, 1977a, 1977b). Avhengig av pH er disse to metabolitter i kjemisk likevekt. Ved lav pH er likevekten forskjøvet mot 1,4-dioksan-2-on.

4.2. Akutt toksisitet

4.2.1 Dyreforsøk

Den orale LD_{50} verdien for 1,4-dioksan hos rotter var mellom 5170 og 7339 mg/kg kroppsvekt. Tegn på forgiftning etter oral administrasjon til rotter, mus og marsvin inkluderte nedsatt bevissthet, koma, irritasjon av mage-tarm slimhinnen og skader på lever og nyrer (Laug *et al.*, 1939; Nelson, 1951, Smyth *et al.*, 1941). Hos kaniner ble det observert en doserelatert narkotisk effekt (Nelson, 1951).
Den dermale LD_{50} ble rapportert å være 7855 mg/kg kroppsvekt for kaniner. Ingen toksiske effekter ble angitt.

Hva angår innånding så var LC_{50} henholdsvis 46000-52 000 mg/m^3 for rotter og 36 700 mg/m^3 for mus. Rotter viste tegn på dyspné, apati, nedsatt bevissthet, slimhinneirritasjon (øyne, luftveier), tap av øyelokk-refleks, uflidd pels, vaklende gange og hjertedilatasjon og etter obduksjon ble det påvist hemoragisk erosjon av slimhinnene i magen og blodtilblandet innhold i magesekken og i tarmene (BASF AG, 1980).

Akutte neurotropiske effekter av 1,4-dioksan ble undersøkt. Undertrykkelse av toniske kramper i rotter etter elektrosjokk ble sett ved konsentrasjoner ≥ 6800 mg/m^3 og oral administrasjon av 1050 mg/kg kroppsvekt førte til en senkning av dopamin og serotonin nivåene i hypotalamus, og av serotonin i medulla oblongata (Frantik *et al.*, 1994).

4.3. Irritativ effekt

4.3.1 Humane data

Ved konsentrasjoner ≥ 1000 mg/m^3 ble det rapportert om irritasjon i øyne, nese og hals (EU RAR, 2002). I en inhalasjonsstudie (eksponering over 6 timer) av fire friske frivillige forsøkspersoner rapporterte Young *et al.* (1977) øyeirritasjon ved 50 ppm (180 mg/m^3 [feil i opprinnelig dokument]). Irritasjon av øynene var en utbredt klage under hele eksponeringen. Oppfattelsen av lukten av dioksan ble redusert med tiden. To av forsøkspersonene kunne ikke oppfatte lukten etter henholdsvis 4 og 5 timer i kammeret, mens de to andre forsøkspersonene fortsatt kunne registrere lukt på slutten av eksponeringsperioden. Forsøkspersonen som først mistet evnen til å oppfatte lukten av dioksan hadde også den høyeste blodplasmakonsentrasjon av dioksan. Ingen andre symptomer eller plager ble registrert i denne studien.

4.3.2 Dyreforsøk

Hud

Når ufortynnet 1,4-dioksan ble påført kaninhud under okklusjon i 1-15 minutter førte dette til et svak erytem og flassdannelse eller fortykkelse som ikke var fullstendig reversibel innen 8 dager (BASF, 1973, Zeller og Kühlem, 1998a). For rotter og mus var den laveste irritative konsentrasjon 80 % (ingen ytterligere informasjon er tilgjengelig, Sekizawa *et al.*, 1994).

Øyne

Øyeirritasjon (sløring av hornhinnen, rødme av konjunktiva og lett til alvorlig chemosis) som ikke var fullstendig reversibel innen 8 dager ble funnet etter drypping av 0,05 ml i kaninøyne (BASF, 1973, Zeller og Kühlem, 1998b).

Luftveier

I studier, med mangelfull dokumentasjon, ble det funnet irritasjon i luftveiene hos rotter, mus og marsvin ved konsentrasjoner som antagelig var høyere enn 1000 ppm (EU RAR, 2002).

Konklusjon: eksponering for 1,4-dioksan medfører irritasjon av øyne og luftveier, men kun mulig irritasjon av huden.

4.4. Sensibilisering

Et negativt resultat ble oppnådd i et maksimeringsforsøk med marsvin i henhold til OECD retningslinjer. Men det er rapportert en positiv human lappeprøve hos en mann som utviklet dermatitt etter daglig dypping i et løsningsmiddel som innholdt 1,4-dioksan (Fregert, 1974).

4.5. Toksisitet ved gjentatt eksponering

4.5.1 Humane data

Innånding
I en kasuistikk ble det beskrevet at en 21-år gamle arbeider hadde vært utsatt for 1,4-dioksan i en uke i konsentrasjoner fra 720 mg/m3 til 2340 mg/m^3. Dessuten hadde han gjentatte ganger dyppet hendene i et kar med flytende 1,4-dioksan. Mannen hadde tidligere vært alkoholiker. Hans symptomer var smerter i øvre del av abdomen, hypertensjon og nevrologiske symptomer. Etter en uke på sykehus døde mannen av nyresvikt. Obduksjonen viste renal cortical nekrose med alvorlig interstitiell blødning. Alvorlig centrilobar nekrose ble funnet i leveren. Hjernen viste tegn på demyelinisering og delvis tap av nervefibervev (Johnstone 1959). Lignende symptomer ble observert i fem pasienter som døde etter 1,4-dioksan eksponering (Barber 1934).

Hud
En 47 år gammel kvinnelige laboratorietekniker utviklet inflammatoriske hudforandringer, som eksemlignende forandringer svarende til armer og ansikt etter hudeksponering for 1,4-dioksan i flere uker i (Sonneck, 1964).

4.5.2 Dyreforsøk

Innånding
Wistar-rotter ble eksponert for 400 mg (111 ppm) 1,4-dioksan damp/m^3 i 7 timer/dag, fem dager i uka i tilsammen 2 år (tilsvarende 108 mg/kg kroppsvekt/dag). Ingen signifikante eksponeringsrelaterte effekter ble funnet svarende til kliniske tegn, hematologi eller organvekt (Kociba *et al.* 1974; Torkelson *et al.*, 1974). Ingen organtoksisitet og ingen svulstdannelser ble observert. Ytterlige detaljer fra denne studien er beskrevet under avsnittet Karsinogenisitet.

Oralt inntak
Studier med eksponering for 1,4-dioksan i drikkevann er oppsummert i tabell 2. Det inkluderer også longitudinelle studier av karsinogenisitet. I en longitudinell studie av rotter ble det påvist doseavhengig, men ikke statistisk signifikant, spongiose i leveren ved den laveste testdose på 0,02 % (Yamazaki *et al.*, 1994). Dette er i overensstemmelse med funn i andre longitudinelle studier av rotter, der mer alvorlige leverskadelige effekter, som levernekrose har blitt påvist ved eksponering for ca 0,1 %, mens lavere eksponering ikke ga effekter (Japan Bioassay Research Center, 1998, Kociba *et al.*, 1974). Andre målorganer var nyrene (tubulær degenerasjon og nyrevekt) og nesen (ondartede svulster, adenokarsinom). Den samlede NOAEL, basert på leverskader, kan anses å være 0,01 % (tilsvarende 10 mg/kg kroppsvekt/dag).

Spesielle undersøkelser
Sprague Dawley hanrotter fikk 10 eller 1000 mg 1,4-dioksan/kg kroppsvekt/dag fra drikkevann i 11 uker (Stott *et al.*, 1981). 7 dager før avlivning fikk rottene [6-3H] thymidin. 1,4-dioksan var cytotoksisk for levervev ved 1000 mg/kg kroppsvekt, noe som vistes ved en økning i lever- og kroppsvekt ratioen og en signifikant økning i leverens DNA syntese målt ved [6-3H]-thymidin inkorporasjon, ledsaget av en minimal grad av hepatocellulært ødem. NOAEL verdien for levercytotoksisitet er 10 mg/kg kroppsvekt.

Tabell 4. Studier med tilsetning av 1,4-dioksan i drikkevann.

Art	Varighet	Dose	Effekt	NOAEL	Referanse
Rotter F344/DuCrj 10M, 10K	13 uker	0, 0.064, 0.16, 0.4, 1, 2.5 % (M: 60, 150, 330, 760, 1900 mg/ kg kroppsvekt K: 100, 200, 430, 870, 2010 mg/ kg kroppsvekt	≥ 0,16 %: nyrer K: vekt↑ nesehule, luftrør, lever, nyre, hjerne M, F: ikke-neoplastiske lesjoner	0,064 %	Japan Bioassay Research Center, 1998
Rotter Sherman 60M, 60K	716 dager	0, 0.01, 0.1, 1 % M: 0, 9.6, 94, 1015 mg/kg kroppsvekt F: 0, 19, 148, 1599 mg/kg kroppsvekt	≥ 0.1- %: nyre: degenerasjon + nekrose av tubulær epitel, lever: degenerasjons nekrose, regenerering ≥ 1 %, F: kroppsvekt ↓, overlevelse ↓ lever: vekt↑, karsinomer (10/66), kolangiomer (2/66), nese: plateepitel karsinom (2/66)	0,01 %	Kociba *et al.*, 1974
Rotte F344/DuCrj 50 M 50 K	104 uker	0, 0.02, 0.1, 0.5 % M: 0, 16, 81, 398 mg/kg kroppsvekt F: 0, 21, 103, 514 mg/kg kroppsvekt	≥ 0.02 % lever M: spongiose (dose-relatert, ikke statistisk signifikant ved 0.02 %) ≥ 0.1 % lever: M: vekt↑, M, K: hyperplasi og spongiose ≥ 0.5% lever M,K: adenom og karsinom nese M,F: maligne neoplasmer hud M: mesoteliom, fibrom melkekjertel, M,F: fibroadenom, adenom	< 0.02 %	Yamazaki *et al.*, 1994
Rotte Osborne-Mendel 35 M 35K	110 uker	0, 0.5, 1 % M: 0, 240, 530 mg/kg kroppsvekt F: 0, 350, 640 mg/kg kroppsvekt	≥ 0.5 % nese M, F: plateepitel karcinomer (M: 0/33, 12/33, 16/34, K: 0/34, 10/35, 8/35) lever K: hepatocellulære adenomer (0/31, 10/33, 11/32), M, K: cytomegali nyre M,K: tubulær degenerajson mage M, K: ulcerasjon	< 0.5 %	NCI, 1978

Art	Varighet	Dose	Effekt	NOAEL	Referanse
Mus Crj: BDF1 10 M, 10 K	13 uker	0.064, 0.16, 0.4, 1, 2.5 % (M: 100, 260, 580, 920, 1830 F: 170, 410, 920, 1710, 2700 mg/ kg kroppsvekt)	≥ 0,16 %: nesehule, luftrør, lunge, lever K: ikke-neoplastisk lesjon ≥ 0,4 %: nesehule, luftrør, lunge, lever M: ikke-neoplastisk lesjon ≥ 1 %: nyre, lunge K: vekt↑ 2,5 %: lunge M: vekt↑		
Mus B6C3F1 50 M 50K	90 uker	0, 0.5, 1 % M: 0, 720, 830 mg/ kg kroppsvekt F: 0, 380, 860 mg/ kg kroppsvekt	≥ 0.5 %: lever M,K: hepatisk cytomegali karsinom luftveier M,K: lungebetennelse, rhinitis nese K: adenokreft (1/50) 1 %: nese M: adenokarsinom (1/50)	<	NCI, 1978
Mus Crf: BDF_1 50 M 50K	104 uker	0, 0.05, 0.2, 0.8 % M: 0, 66, 250, 770 mg/ kg kroppsvekt F: 0,77, 320, 1070 mg/ kg kroppsvekt	≥ 0.05 %: lever K: adenom og karsinom ≥ 0.2 %: nese M,F: lesjoner i nesehule lunge K: vekt↑ testes M: nedsatt mineralisering 0,8 %: nese M: esthesioneuroepiteliom (1/50) nese K: adenokarsinom (1/50)	<	Yamazaki en al., 1994

M : hanndyr

F : hunndyr

4.6. Gentoksisitet

4.6.1 Mutagenisitet in vitro

Bakterielle tester og gjærtester
Bakterielle tester med Salmonella typhimurium i forskjellige teststammer (blant dem TA 98, 100, 1535, 1537) var negative med og uten metabolsk aktivering (Haworth *et al.*, 1983, EU-RAR, 2002). En aneuploid test med Saccharomyces cerevisiae var negativ (Zimmermann *et al.,* 1985) og en DNA reparasjonstest av E.coli var likeledes negativ.

Tester på pattedyr
1,4-dioksan induserte ikke genmutasjon (HPGRT Locus) eller kromosom avvik i CHO-celler (BASF, 1991, Galloway *et al.*, 1987). Indikatortester som uprogrammert DNA-syntese og alkalisk elueringsanalyse utført på rotte hepatocytter ga negative resultater (Goldsworthy *et al.*, 1991, Sina et al., 1983). En søster kromatid utvekslingstest i CHO-celler var positiv uten, og negativ med, metabolsk aktivering (Galloway et al., 1987). En alkalisk elueringstest for enstrenget DNA-brudd var kun positiv i rotte hepatocytter ved cytotoksiske konsentrasjoner (Sina *et al.*, 1983). En celletransformasjonstest med Balb/3T3 celler uten metabolsk aktivering var positiv (Sheu *et al.*, 1988), mens en annen test (både med og uten metabolsk aktivering) ga negative resultater (Mikrobiological Associates, 1980a /b).

4.6.2 Mutagenisitet in vivo

Flere mikronukleus-tester (MNT) ble utført. Flertallet av MNT ga negative resultater. Mirkova, 1994, fant reproduserbare positive resultater i beinmargmålinger med C57BL mus, men ikke med BALB/c mus. Dette indikerer en stamme-spesifikk aktivitet for 1,4-dioksan, selv om en senere analyse utført med C57BL mus ga negative resultater (Tinwell og Ashby, 1994). Ganske høye doser av 1,4-dioksan (mer enn 2 g/kg) var nødvendige for å gi detekterbar genotoksisk aktivitet i leveren (Morita *et al.*, 1998), den biologiskesignifikans av dette positive resultatet er tvilsomt.

En dominant letal assay i mannlige mus ble negativ etter en enkelt i.p. (intraperitonal) injeksjon. Konsepsjonsraten, det gjennomsnittlige antall implantasjoner, prosentandel av levende fostre og mutagenisitetsindeksen var uendret (BASF, 1977). Ved høye doser ble det oppnådd positive resultater i en kjønns-koblet recessiv letal test i Drosophila melanogaster (bananflue) (Yoon *et al.*, 1985).

Verken en enkelt applikasjon av 1000 mg/kg kroppsvekt, tilførsel av 1 % 1,4-dioksan i drikkevann i 2 uker eller 2 % 1,4-dioksan i 1 uke, fremkalte uprogrammert DNA-syntese i primære rotte hepatocytter. Negative resultater for uprogrammert DNA syntese ble også funnet hos rotter i nasale luftveis-epitelceller (nasoturbinate eller maxilloturbinate) etter tilførsel av 1 % 1,4-dioksan i drikkevann i 8 dager eller etter tilførsel av 1 % i drikkevann i 8 dager med ytterligere administrasjon via ventrikkel sonde av en enkelt dose på opp til 1000 mg/kg kroppsvekt 1,4-dioksan (Goldsworthy *et al.*, 1991). I en alkalisk elueringstest induserte 1,4-dioksan brudd på enkeltstrenget DNA i leverceller, særlig ved doser høyere enn 2500 mg/kg (Kitchin og Brown, 1990). Ingen DNA alkylering eller økt hepatisk DNA reparasjon ble observert hos rotter etter gjentatte doseringer med nokså giftige doser av 1,4-dioksan (se ovenfor; Stott *et al.*, 1981). Tabell 5 viser et sammendrag av in vivo gentoksisitetstester.

Tabell 5. *In vivo* Gentoksisitet av 1,4-dioksan.

Test system	Endepunkt	Dose (asministrasjon)*	Resultat	Referanse
Mus	Dominerende dødelig test	2500 ml/kg kroppsvekt	-	BASF, (1977)
Drosofila	Kjønnsbestemt recessiv dødelig	50 mg/ml (injeksjon)	- (+ høye doseringer)	Yoon *et al.*, (1985)
SD rotte lever	DNA skade	1000 mg/kg (oral)	-	Stott *et al.*, (1981)
SD rotte lever	DNA skade	2550 mg/kg (oral)	'+' "+" <1> <compound> KC @CO	Kitchin og Brown, (1990)
SD rotte lever	DNA reparasjon	1000 mg/kg kroppsvekt (oral)	-	Stott *et al.*, (1981)
F344 rotte lever	DNA reparasjon	1000 mg/kg (oral)	-	Goldsworthy *et al.*, (1991)
F344 rotte nesehule	DNA reparasjon	1000 mg/kg kroppsvekt (oral)	-	Goldsworthy *et al.*, (1991)
B6C3F1 mus beinmarg	Micronuclei	4000 mg/kg kroppsvekt (i.p.)	-	McFee *et al.*, (1994)
C57BL6 mus beinmarg	Micronuclei	900 mg/kg kroppsvekt (oral)	+	Mirkova (1994)
BALB/c mus beinmarg	Micronuclei	5000 mg/kg kroppsvekt (oral)	-	Mirkova (1994)
C57BL6	Micronuclei	3600 mg/kg kroppsvekt (oral)	-	Tinwell *et al.*, (1994)
CBA mus beinmarg	Micronuclei	1800 mg/kg kroppsvekt (oral)	-	Tinwell *et al.*, (1994)
CD-1 mus perifert blod	Micronuclei	3200 mg/kg kroppsvekt (i.p.)	-	Morita, og Hayashi (1998)
CD-1 mus perifert blod	Micronuclei	3000 mg/kg kroppsvekt (oral	-	Morita und Hayashi (1998)
CD-1 mus lever	Micronuclei	2000 mg/kg (orale)	+	Morita og Hayashi (1998)

**: Den høyeste brukte dosen i studier med negativt resultat og den laveste effektive dosen i studier* med positive resultater

4.6.3 Sammendrag av Mutagenisitet

In vitro genotoxicity tests of 1,4 -dioxane were negative, with the exception of one positive sister chromatid exchange assay.*In vitro* gentoksisitet tester av 1,4-dioksan var negative, med unntak av én positiv søster kromatid utveksling assay. Flertallet av *in vivo* assays var likeledes negative. Positive resultater ble for det meste oppnådd med høye konsentrasjoner. Da micronuclei i beinmarg fra mus også kan bli påvirket av ikke-gentoksiske mekanismer (defekt genetiske reparasjon, feil enukleasjon eller differensiering av erytrocytter etter økt erytropoese, forstyrrelse i det mitotiske apparat) regnes 1,4-dioksan basert på den totale vekt av bevisene enten som ikke gentoksisk eller som meget svakt gentoksisk. Dette støttes videre av fraværet av DNA-addukter ved hepatotoksiske doser.

4.7. Karsinogenisitet

4.7.1 Humane studier

Noen få epidemiologiske undersøkelser er tilgjengelige, men disse har begrenset validitet på grunn av et relativt lite antall deltakere i studiene. I en tverrsnittsstudie fant en at 74 arbeidstakere (mellom 32 og 62 år gamle) som var ansatt i 1,4-dioksan produksjon var eksponert for konsentrasjoner av 1,4-dioksan konsentrasjoner i størrelsesorden opp til 54 mg/m^3, eksponeringstiden var på 3 til 41 år. Gruppen viste ingen tegn på lever- eller nyreskader, og det var ikke høyere dødelighet av kreft i gruppen enn i befolkningen for øvrig. Hos seks arbeidere som ble sammenlignet med ikke-eksponerte kontroller ble det ikke påvist økt forekomst av kromosomavvik i lymfocytter (Thiess *et al.*, 1976).

I en mortalitets studie gjennomført på 165 arbeidstakere som var ansatt fra en måned til ti år eller mer i 1,4-dioksan produksjon og eksponert (ikke kontinuerlig) for 1,4-dioksan konsentrasjoner under 90 mg/m^3 fantes ingen signifikant forskjell i de samlede observerte kreftdødsfall sammenlignet med det forventede antall (Buffler *et al.*, 1978).

Undersøkelser av 80 menn med en potensiell eksponering for 1,4-dioksan i størrelsesorden 0,18 til 184 mg/m^3 viste ingen tegn til 1,4-dioksan relaterte helseeffekter (NIOSH, 1977).

4.7.2 Dyreforsøk

Innånding
Wistar-rotter ble eksponert for 400 mg (111 ppm) 1,4-dioksan damp/m^3 i 7 timer/dag, fem dager i uken i til sammen 2 år (tilsvarende 105 mg/kg kroppsvekt/dag) (Torkelson *et al* ., 1974). Som påpekt av forfatteren ble det <u>ikke</u> påvist 1,4-dioksan karakteristiske nese- og leversvulster, som det ellers er observert etter oral administrasjon, og forekomsten av alle observerte tumorer så ut til ikke å være relatert til eksponering. Denne studien angir ingen NOAEL verdi.

Oral eksponering - rotter
Karsinogenitetsstudiene med tumorinsidens etter oral administrasjon av 1,4-dioksan er vist i tabell 6.

Tabell 6. Studier som viser tumorforekomst etter oral 1,4-dioksan-administrasjon.

Studie	Tumorforekomster	Referanse
Sherman-rotter 60 M, 60 K 0, 0,01, 0,1, 1 % 716 dager	Lever (0, 0.01, 0.1, 1 %) karsinom: 0, 0, 0, 12/66 kolangiom: 0, 0, 0, 2/66 Nese (0, 0.01, 0.1, 1 %) plateepitel karsinom: 0, 0, 0, 3/66	Kociba *et al.*, (1974)
F344/DuCrj rotter 50 M, 50 K 0, 0.02, 0.1, 0.5 % 104 uker	Nese (0, 0.02, 0.1, 0.5 %) plateepitel karsinom: M: 0/50, 0/50, 0/50, 3/50 K: 0/50, 0/50, 0/50, 7/50 andre tumorer: M: 0/50, 0/50, 0/50, 4/50 K: 0/50, 0/50, 0/50, 1/50 Lever (0, 0.02, 0.1, 0.5 %) adenom: M: 0/50, 2/50, 4/49, 24/50 K: 1/50, 0/50, 5/50, 38/50	Yamazaki *et al.*,(1994), Japan Bioassay research senter, 1998c

	Karsinom: M: 0/50, 0/50, 0/50, 14/50 K: 0/50, 0/50, 0/50, 10/50	
Osborne-Mendelrotter 35 M, 35 K 0, 0.5, 1 % 110 uker	Nese (0, 0.5, 1 %) plateepitel karsinom: M: 0/33, 12/33, 16/34 F: 0/34, 10/35, 8/35 Lever (0, 0.5, 1 %) adenom: K: 0/31, 10/33, 11/32	NCI, (1978)
B6C3F mus 50 M, 50 K 0, 0.5, 1 % 110 uker	Lever (0, 0.5, 1 %) adenom og kreft: M: 8/49, 19/50, 28/47 F: 0/50, 21/48, 35/37 Nese (0, 0.5, 1 %) adenokarsinom: M: 0, 0, 1, K: 0, 1, 0	NCI, (1978)
Crj: BDF1-mus 50 M, 50 K 0.05, 0.2, 0.8 % 104 W	Lever (0, 0.05, 0.2, 0.8 %) kreft: M: 15/50, 20/50, 23/50, 36/50 K: 0/50, 6/50, 30/50, 45/50 Nese (0, 0.05, 0.2, 0.8 %) estesionevroepiteliom: 0, 0, 0, 2 (1M, 1K)	Yamazaki *et al.*,(1994), Japan Bioassay research center, (1998c)

De ikke-neoplastiske lesjonene som er sett etter gjentatte eksponeringer for 1,4-dioksan i lave doser utviklet seg til hepatocellulære adenomer og karsinomer i rotter og mus og til nasale plate-epitel-karsinomer i rotter ved høyere konsentrasjoner. Leversvulster ble observert med ca ≥ 0,5 % høyere innsidens hos rotter og mus. Neoplastiske neselesjoner ble observert med ≥ 0,5 % hos rotter.

Spesielle undersøkelser

I en leverfoci assay viste 1,4-dioksan et klart positiv resultat (Lundberg *et al.*, 1987), mens en hud papillom test hos mus med en enkelt dose av 1,4-dioksan var negativ (Bull *et al.*, 1986). 1,4-dioksan har egenskaper som svulst promoter, men ikke som initiator. Ingen peroksisomal proliferasjonsaktivitet ble observert etter doser med 1,4 dioksan (1 % og 2 % i drikkevann for 5 dager i to ulike studier) (Goldsworthy *et al.*, 1991, TSCAT, 1989). Forfatterne konkluderer med at reparasjons-induserende DNA adduktordannelse og peroksimal proliferasjon i leveren ikke synes å være involvert i 1,4-dioksan tumordannelse av leversvulster, da det kvantitative forholdet mellom indusert cellespredning og tumordannende potensial fortsatt er etablert.

Konklusjon på karsinogenisitet

Lever adenomer og karsinomer er sett hos rotter og mus etter oral administrasjon av 1,4-dioksan. I rotter ble det i tillegg også sett nasale adenomer og karsinomer. De tilgjengelige data indikerer en ikke-gentoksisk mekanisme. Det har blitt foreslått at de nasale svulster som er observert i orale doseringsstudier skyldes inspirasjon av vann i nesehulen ved eksponering fra drikkeflasker (høye doser påføres direkte på nesevevet) og derav påfølgende cytotoksisitet. Dioksan ble vist å fungere som en svulst promoter i rottelever og ved musehud karsinogenisitet tester.

Den nåværende klassifisering som kategori 3 karsinogen (R40) støttes av EU-RAR. For både lever og nasale svulster, anses cytotoksiske effekter og organskade å være involvert, hvilket er gjenstand for ikke-lineær kinetikk, hvilket igjen impliserer en terskelverdi. IARC (1999) konkluderte med at det er utilstrekkelig bevis på kreftfremkallende egenskaperav 1,4-dioksan hos mennesker og at det er tilstrekkelig bevis på kreftfremkallende egenskaper av 1,4-dioksan på forsøksdyr, og klassifiserte 1,4-dioksan som et gruppe 2B karsinogen (mulig kreftfremkallende for mennesker).

4.8. Reproduksjonstoksisitet

4.8.1 Fertilitet

Nedsatt mineralisering i testis av CRJ:BDF1 mus ble observert i en karsinogenitetsstudie ved en dose på 250 mg/kg kroppsvekt/dag (Yamazaki *et al.*, 1994; Japan bioassay Research Center, 1998). I ytterlige 13-ukers orale studier samt i orale og kroniske innåndings toksisitets / karsinogenitetsstudier ble det ikke observert histopatologiske effekter i reproduktive organer hos mus og rotter.

4.8.2 Utviklingsmessig toksisitet

Grupper av 17-20 drektige Sprague-Dawley rotter fikk 0, 0,25, 0.5 og 1.0 ml 1,4-dioksan/kg kroppsvekt i vann via ventrikkel sonde gjennom dag 6-15 av svangerskapet. Dyrene ble avlivet på dag 21 av svangerskapet (Giavini *et al.,* 1985). Hunrottene som fikk 1 ml/kg kroppsvekt viste en noe mindre vektøkning under behandlingen, en tendens som fortsatte inn i andre fase av svangerskapet. Dette kan skyldes redusert inntak av mat, noe som særlig er fremtredende de første to dagene av behandlingen. Men en toksisk effekt av løsemidlet kunne ikke utelukkes. Antall implantasjoner og levende fostre var ikke forskjelling fra kontroller. Frekvensen av større misdannelser holdt seg innenfor normale grenser for alle grupper, og ingen avvik ble funnet i forhold til mindre anomaliteter og varianter sammenliknet med kontrollgruppen. På høyeste dosenivå ble en vesentlig utviklingshemning funnet i sternumområdet. Det var ingen indikasjon på teratogene effekter. Forfatteren fastslo, at foster retardasjonen kunne tilskrives den maternelle toksisitet. NOAEL i denne studien for maternell- og embryotoksisitet kan fastsettes til 0,5 ml/kg kroppsvekt, tilsvarende 517 mg/kg kroppsvekt.

4.9. Anbefalinger fra SCOEL

Torkelson *et al.* (1974) fant ingen tegn på toksisitet, inkludert karsinogenisitet, i en 2 års inhalasjonsstudie av rotter ved et eksponeringsnivå på 400 mg/m³ (111 ppm). 1,4 - dioksan har vist seg å være kreftfremkallende i flere drikkevannsstudier av rotter, mus og marsvin. Målorganene har hovedsakelig vært lever og nesehuler. Mekanismen ser ut til å være ikke-gentoksisk, og involverer metning av en metabolismevei og en økt framvekst (favoriserer) av alternativ metabolismevei som produserer den reaktive, cytotoksiske metabolitt 2-hydroksyetoksyacetaldehyd. Studier av frivillige eksponert for 50 ppm (180 mg/m^3) 1,4-dioksan indikerte nesten total utskillelse av inhalert dose som HEAA, uten antydning til metning av metabolismen (Young *et al.*, 1977). Humane epidemiologiske studier viste ikke tegn på lever- eller nyreskader, eller andre kliniske effekter knyttet til eksponering for 1,4 - dioksan, men antall undersøkte personer og eksponeringen var lav (Thiess *et al.* 1976; Buffler *et al.* 1978). Den generelle dødsraten og kreftdødeligheten var ikke signifikant økt i forhold til kontroller. Den gjennomsnittlige eksponering for 1,4 - dioksan var henholdsvis 54 mg/m³ og 90 mg/m³. Irritasjon i øyet hos frivillige forsøkspersoner ble sett ved konsentrasjon på 180 mg/m³ (50 ppm) i eksperimentelle settinger (Young *et al.*, 1977).

På grunnlag av studiet til Torkelson *et al.* (1974) som ikke rapporterte effekter hos rotter med livslang eksponering for 400 mg/m^3 (111 ppm), og behovet for å unngå øyeirritasjon (sett hos frivillige ved 50 ppm; 180 mg/m^3) er en TWA på 20 ppm (73 mg/m³) foreslått. Det er ikke nok grunnlag for et forslag om en STEL.

Ved den anbefalte TWA for 1,4-dioksan forutsettes ingen vanskeligheter med luftmåling.

4.10. Kommentarer fra TEAN

Grenseverdien som anbefales i SCOEL dokumentet sammenfaller med grenseverdier satt av The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), (TWA/TVG 20 ppm (8 timers dag, 40 timers uke). Behovet for å unngå øyeirritasjon er den effekten som tillegges mest vekt av SCOEL ved foreslåtte grenseverdi (OEL).

Korttidsverdi (STEL) basert på retningslinjene til SCOEL, se SCOEL metodebeskrivelse nedenfor. Der det står følgende: " Målet med STEL (korttidsverdi) er å forebygge helseskader og andre uønskede effekter (f.eks irritasjon, nedsatt oppmerksomhet, nedsatt evne til selvstendig redning, ubehag) på grunn av toppeksponering som ikke vil bli kontrollert med en 8 timers TWA grense". For 1,4-dioksan, med øyeirritasjon som den kristiske effekt, er behovet for korttidsverdi tilstede, men SCOEL anser imidlertid at datagrunnlaget, som inkluderer korttidseksponering, er utilstrekkelig for å kunne foreslå for korttidsverdi (STEL). Studiet som benyttes i denne sammenheng, har kun 6 timers eksponering.

Data fra nyere publiserte studier, 2004 til juni 2010, endrer ikke i vesentlig grad på de vurderinger som er gjort i SCOEL dokumentet. En studie av Sweeney et al. fra 2008 tilfører imidlertid ny viten rundt kinetikken knyttet til omsetningen av 1,4-dioksan.

5. Bruk og eksponering

1,4-dioksan brukes som løsemiddel i produksjonen av lakk, beis, rengjørings- og vaskemidler, lim, kosmetikk, deodoranter, emulsjoner og poleringsmidler, i papirproduksjon, som utvinningsmedium for animalske og vegetabilske oljer, laboratoriekjemikalie (eluent i kromatografi), kassetter, plast og gummi, samt i insektmidler og plantevernmidler (BASF informasjon; HSDB, 1996; Grant Chemicals, 1977). Videre blir det brukt som stabilisator i 1,1,1-trikloretan; denne bruken er imidlertid redusert betydelig som følge av restriksjoner på bruk av ozonnedbrytende stoffer (Grant Chemicals, 1977). 1,4-dioksan er en del av katalysatorene i for eksempel polymerisering av vinylklorid til polyvinylklorid. Det er ikke helt klart i hvilken grad 1,4-dioksan for tiden benyttes som løsemiddel i sluttprodukter.

I Europa blir 1,4-dioksan for øyeblikket kun produsert ved et produksjonssted. Produksjonsvolumet i 1997 ble anslått til 2000-2500 tonn med en eksport utenfor EU på 575 tonn (Industry, 1998). Det er ingen opplysninger om importvolumet av 1,4-dioksan inn i EU.

I 1995 var produksjonskapasiteten for kjente produsenter og det samlede produksjonsvolum i verden anslått til å være henholdsvis 8000 t/år og 10 000 t/år (BASF informasjon). Samlet sett er den verdensomspennende produksjon av 1,4-dioksan synkende på grunn av endret forbruksmønster. 1,4-dioksan produseres vanligvis i et lukket system ved en syre-katalysert ringslutning av dietylen glykol i et (Weber, 1975, Dittus, 1966, BASF informasjon).

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av 1,4-dioksan i 19 deklareringspliktige produkter. Siden alle produktene har maksimal mengde mindre enn 0,4 tonn er disse unntatt offentligheten.

1,4-dioksan inngår i produksjon av ulike produkter, blir brukt i trykking, malerarbeid, i agenturhandel, i hotell- og restaurantvirksomhet samt til privat anvendelse.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer, bransjekoder og til hvilke produkter med produkttypekode hydrogensulfid brukes ut over informasjon gitt her.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1 EXPO- data

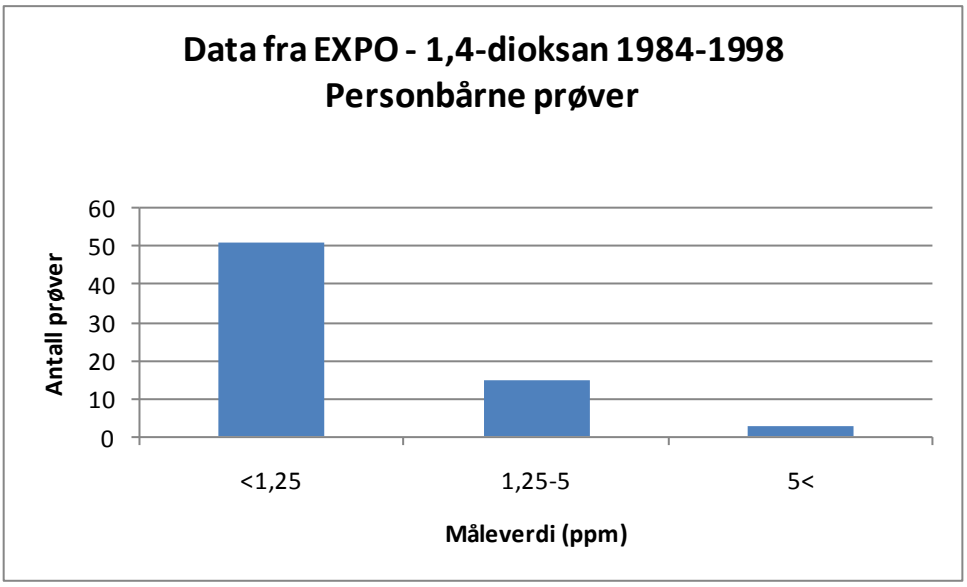
Rapporterte målinger av 1,4-dioksan er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Målinger tatt av 1,4-dioksan fra EXPO for perioden 1984-1998 er presentert i Figurene 2 og 3. Det er totalt 85 prøver hvor flest av disse (69) er personbårne prøver. Målingene er utført i produksjonshall, lakkeringsrom, verksted, trykkeri og rom generelt, samt laboratorium. Alle stasjonære og de aller fleste personbårne målinger er utført under normale arbeidsforhold.

Både personbårne og stasjonære prøver er utført ved alle de ulike arbeidsstedene, slik at det er ikke preferanse på personbårne målinger i de arbeidssteder hvor eksponeringen er antatt størst eller arbeidsforholdene dårligere enn normalt. De personbårne prøvene tillegges mest vekt da disse gir best bilde av yrkeshygieniske eksponeringer.

Resultater fra målinger er vist i Figurene 2 og 3, for henholdsvis personbårne og stasjonære prøver. Måleresultatene er fremstilt i tre intervaller: måleverdi < ¼ ADN (¼ av administrativ norm lik 5 ppm eller 18 mg/m^3 er 1,25 ppm), måleverdi > ¼ ADN eller lik ADN samt måleverdi > ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

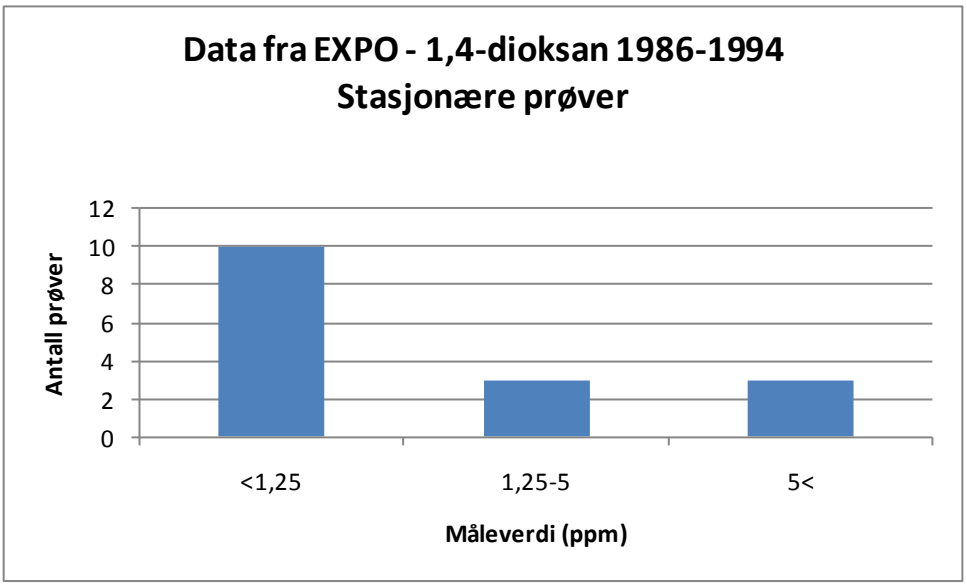
Resultatene fra 1,4-dioksan (personbårne prøver) i Figur 2 viser at 3 prøver ligger høyere enn dagens administrative norm. De fleste prøver (51) gir en eksponering som er mindre enn ¼ av administrativ norm. Videre viser resultatene at 15 prøver har konsentrasjoner høyere enn eller lik ¼ av ADN, men lavere enn administrativ norm.



Figur 2. Personbårne prøver av 1,4-dioksan, dokumentasjon fra EXPO. Prøvetakingstid 38-495 minutter.

Arbeidstakere som arbeider i verksted med spincoating var høyest eksponert for 1,4-dioksan. Måledata (personbårne prøver) viser at de 3 eksponeringsverdiene over administrativ norm er i størrelsesorden 5-6,99 ppm. De fleste målinger som ligger i intervallet fra ¼ av administrativ norm til administrativ norm er målt til ca. 4 ppm, og dette er også arbeid utført med spincoating. I tillegg, under kjøring av fleksotrykk (3,68 ppm). Derimot blir man minst eksponert for 1,4-dioksan under produksjon og tapping av asfaltlim (0,03 ppm) samt sprøytelakk, madrassliming og avfetting (0,2-1,8 ppm).

Resultatene fra 1,4-dioksan (stasjonære prøver) gitt i Figur 3 viser at 3 målinger gir eksponering som er høyere enn dagens administrative norm (5 ppm, 18 mg/m^3). De fleste prøvene (10) ligger under ¼ av administrativ norm og 3 prøver ligger høyere enn ¼ ADN, men fortsatt under administrativ norm.



Figur 3. Stasjonære prøver av 1,4-dioksan, dokumentasjon fra EXPO. Prøvetakingstid 10-270 minutter.

For stasjonære prøver er arbeidstakere som jobber med kjøring av fleksotrykk mest eksponert (10,2-15,9 ppm) for 1,4-dioksan, og det innebærer eksponering langt over administrativ norm.

Det gjøres oppmerksom på at EXPO-målingene er mer enn 10 år gamle og det må derfor tas forbehold om at forholdene kan ha endret seg siden prøvetakingen foregikk, og at dataene ikke fullt ut beskriver dagens situasjon.

5.2.2 Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 7 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av 1,4-dioksan presentert.

Tabell 7. Metoder for prøvetaking og analyse av 1,4-dioksan.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi m/FID[1]	NIOSH metode 1602[2] OSHA metode 07[3]

[1]FID: Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)
[2] www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154
[3] www.osha.gov/dts/sltc/methods /toc.html

6. Vurdering

Eksponering for 1,4-dioksan medfører irritasjon av øyne og luftveier. Behovet for å unngå øyeirritasjon er den effekten som tillegges mest vekt av SCOEL ved anbefalt grenseverdi (OEL) dvs. 20 ppm (8-timers dag, 40-timers uke). Imidlertid, 1,4-dioksan er klassifisert som irriterende til øyne og luftveier og mistenkes for å gi kreft, og det er derfor grunnlag for å beholde administrativ norm på dagens verdi.

Målet med korttidsverdi basert på retningslinjene til SCOEL er å forebygge helseskader og andre uønskede effekter (for eksempel irritasjon, nedsatt oppmerksomhet, nedsatt evne til selvstendig redning, ubehag) forårsaket av toppeksponering som ikke vil bli kontrollert med en 8-timers TWA grense. For 1,4-dioksan, med øyeirritasjon som den kritiske effekt, er behovet for korttidsverdi til stede.

Dagens administrative norm har vært i effekt siden 1981, og måledata av 1,4-dioksan fra EXPO viser at stoffet er brukt til ulike typer produksjon ved 17 forskjellige bedrifter, men mengdene av stoffet er små. Måleresultatene viser flest verdier under en fjerdedel av dagens administrative norm, noen periodiske målinger, men også verdier over dagens administrativ norm (se kapittel 5.2.1) for spesielle arbeidsprosesser. Det er verdier som ligger over akseptert overskridelse av normen i en 15-minuttersperiode på 100 % (10 ppm, 36 mg/m^3). For å ta høyde for toppeksponeringer som kan forekomme, anbefales innføring av korttidsverdi.

Nyere litteratur (Sweeney *et al.*, 2008) gir et nytt bidrag til kinetiske effekter knyttet til omsetningen av 1,4-dioksan. I likhet med funn fra studier på rotte var konsentrasjonen av 1,4-dioksan i blod gjennom inhalering svært følsom til ventilasjonshastighet og konsentrasjonen av eksponeringen.

Karsinogen kategori 3, R40 støttes av EU-RAR (EU-Risk Assessment Report). Likeledes klassifiserer IARC 1,4-dioksan som karsinogen gruppe 2B: mulig kreftfremkallende for mennesker basert på tilstrekkelig toksikologisk bevis på kreftfremkallende egenskaper av 1,4-dioksan på forsøksdyr. På grunnlag av IARC klassifisering og EU-RAR anbefales det å opprettholde dagens norm med anmerkning K (kreftfremkallende).

1,4-dioksan kan gi mulig irritasjon av hud vist ved inflammatoriske hudforandringer, og anmerkning H (hudopptak) anbefales.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Det er ikke grunnlag for å anta at den eksisterende administrative norm på 5 ppm (18 mg/m^3) har medført spesielle tekniske og økonomiske belastninger for berørte virksomheter den tid dagens administrative norm har eksistert. Kreftfremkallende egenskaper hos 1,4-dioksan vektlegges og at arbeidstakere skal utsettes for lavest mulig konsentrasjon av farlig stoff.

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon og en avveiing mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn), forslås administrative norm å forbli på dagens nivå, korttidsverdi innføres og at anmerkningene hudopptak (H) og kreftfremkallende (K) opprettholdes.

Forslag til ny administrativ norm:

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 18 mg/m^3

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 36 mg/m^3

Anmerkning: H (hudopptak) og K (kreftfremkallende)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for 1,4-dioksan fastsatt til:

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 18 mg/m^3

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 36 mg/m^3

Anmerkning: H (hudopptak) og K (kreftfremkallende)

9. Referanser

Barber, H (1934) Hemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxane poisoning. Guy's Hosp. Rep. 84, 267-280.

BASF (1973), Ergebnis der Gewebetoxikologischen Vorprüfung. Unpublished report of BASF AG, 04-05-1973.

BASF (1977), Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen, XXV/431, 21-03-1977.

BASF (1980) Akutes Inhalationsrisiko -Inhalations-Risiko-Test (Ratte). Prüfung auf ein akutes Inhalationsrisiko (Ratte). Unpublished report of Gewerbehygiene und Toxikologie, Ludwigshafen, 29-12-1980.

BASF (1991) Abteilung Toxikologie, unveroeffentliche Untersuchungen, 79/471, 10-08-1991.

Buffler, PA, Wood SM, Suarez L, Kilian DJ (1978) Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. J. of Occup. Med., 20, 255-259.

Bull, RJ, Robinson M, Laurie RD (1986) Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. Environ. Health Persp. 68, 11-17.

Dietz FK, Stott WT, Ramsey JC (1982) Nonlinear pharmacokinetics and their impact on toxicology: illustrated with dioxane. Drug Metab Rev 13(6), 963-981

Dittus (1966). Cited in: BUA, (1991) 1,4 Dixane, BUA Report 80.

European Commission (2002) European Union risk assessment report: 1,4-Dioxane, EUR 1983 EN, 1-129

Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R, Gearhart J (1997) Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. Am Ind. Hyg. Assoc. 58, 425-431

Frantik E, Hornychova M, Horvath M (1994) Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. Environ. Res. 66, 173-185.

Fregert, S. (1974) Allergic contact dermatitis from dioxane in a solvent for cleaning metal parts. Contact Dermatitis Newsletter, 15, 438.

Galloway, SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells; evaluations of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutag. 10 (Suppl.10),1-175).

Giavini, E, Vismara C, Broccia ML (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol. Letters 26, 85-88.

Goldsworthy, TL, Monticello TM, Morgan KT, Bermudez E, Wilson DM, Jäckh R, Butterwort BE (1991) Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. Arch. Toxicol 65, 1-9.

Grant Chemicals; 1977; Commerical Specification.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagenesis (Suppl.1), 3-142.

Industry, 1998, Letter from industry 13 May 1998.

Japan Bioassay Research Center (1998) Thirteen-week studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water studies). Kanagawa, Japan

Johnstone, RT (1959) Death due to dioxane? A.M.A. Arch. Ind. Health, 20, 445-447.

Kitchin, KT, Brown JL (1990) Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen ? Cancer Lett. 53, 67-71.

Kociba, RJ, McCollister SB, Park C, Torkelson TR, Gehring PJ (1974) 1,4-Dioxane. 1. Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol. App1. Pharmacol. 30, 275-286.

Laug, EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard G (1939) The toxicology of some glycols and derivatives. J. Ind. Hyg. Toxicol. 21, 173-201.

Lundberg I, Ekdahl M, Kronevi T, Lidums V, Lundberg S (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. Cancer Letters 36, 29-33.

Marzulli FN, Anjo DM, Maibach HI (1981) In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. Fd Cosmet Toxicol 19, 743-747

McFee AF, Abbott MG, Gulati DK, Shelby MD (1994) Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. Mutation Res. 322, 145-148.

Microbiological Associates (1980) Activity of T1561 in the in vitro mammalian cell transformation assay in the presence of exogenous metabolic activation. Confidential Report. June 1980.

Mirkova, ET (1994) Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutation Res. 322, 142-144.

Morita T, Hayashi M (1998) 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. Env. Mol. Mut. 32, 269-280

Nelson N (1951) Solvent toxicity with particular reference to certain octyl alcohols and dioxanes. Med. Bull. 11, 226-238.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1977) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to dioxane; US Department of Health, Education and Welfare; Public Health Service Center for Disease Control.

NCI (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, Pb-285 711. Department of Health, Education and Welfare. DHEW publication no. (NIH) 78-1330.

Reitz RH, McCroskey PS, Park CN, Andersen ME, Gargas ML (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. Toxicol Appl Pharmacol 105, 37-54

Sekizawa J, Yasuhara K, Suyama Y, Yamanaka S, Tobe M, Nishimura M (1994) A simple method for screening assessment of skin and eye irritation. J. Toxicol. Sc. 19, 25-35

Sheu CW, Moreland FM, Keun LJ, Dunkel VC (1988) In vitro BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. Environ. Mol. Mutag. 11, 41-48

Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. Mutation Res. 113, 357-391

Smyth, HF, Seaton J, Fischer L (1941) J. Ind. Hyg. Toxicol., 23, 259-268.

Sonneck HJ (1964), Kontaktekzem durch Dioxan in überwiegender lineärer Anordnung. Dermatol. Wschr., 1, 24-27.

Stott WT, Quast JF, Watanabe PG (1981) Differentiation of the mechanism of carcinogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 60, 287-300.

Sweeney LM, Thrall KD, Poet TS, Corley RA, Weber TJ, Locey BJ, Clarkson J, Sager S, Gargas ML.: Physiologically based pharmacokinetic modeling of 1,4-Dioxane in rats, mice, and humans. Toxicol Sci. 2008, 101(1):32-50.

Tinwell H, Ashby J (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. Mutation Res. 322, 148-150.

Thiess AM, Tress E, Fleig I (1976) Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse von Dioxan-exponierten Mitarbeitern. Arbeitsmed Sozialmed. Präventivmed. 11(2), 36-46.

Torkelson TR, Leong BKJ, Kociba RJ, Richter WA, Gehring PJ (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 30, 287-298

TSCAT (1989). OTS0000719, New Doc. I.D. FYI-OTS-1089-0719, 17.10.1989, Dow Chemical Co., D004057, 0158-0179.

Weber, 1975. Dioxane: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie: 4. Auflage Bd. 10, S. 151-154, Verlag Chemie, Weinheim 1975.

Woo Y, Arcos JC, Argus MF, Griffin GW, Nishitama K (1977a), Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 299, 283-287.

Woo Y, Arcos JC, Argus MF (1977b) Metabolism in vivo of dioxane: identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. Biochemical Phamacology 26, 1535-1538

Yamazaki K, Ohno H, Asakura M, Narumi A, Ohbaysahi H, Fujita H, Ohnishi M, Katagiri T, Senoh H, Yamanouchi K, Nakayama E, Yamamoto S, Noguchi T, Nagano K, Enomoto M, Sakabe H (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice – Drinking studies. Proceedings Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occcupational Health. 22-24 July, 1993 Kobe.

Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis esting in Drosophila. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxiciology program. Environmental Mutagenesis 7, 349-367.

Young JK, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. J. Toxicology and Environmental Health 3, 507-520.

Zeller and Kühlem (1998a), Report on the study of acute dermal irritation/corrosion of 1,4-dioxan in the rabbit. ZHT test substance No.: XXII/377. Unpublished test report of BASF Aktiengesellschaft. Department of Toxicology. Ludwigshafen. Translation and reprint from the original German report dated May 4, 1973.

Zeller and Kühlem (1998b), Report on the study of acute eye irritation of 1,4-dioxan in the rabbit. ZHT test substance No.: XXII/377. Unpublished test report of BASF Aktiengesellschaft. Department of Toxicology. Ludwigshafen. Translation and reprint from the original German report dated May 4, 1973.

Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, athyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in Saccharomyces cerevisiae. Mutation Research, 149, 339-351.