



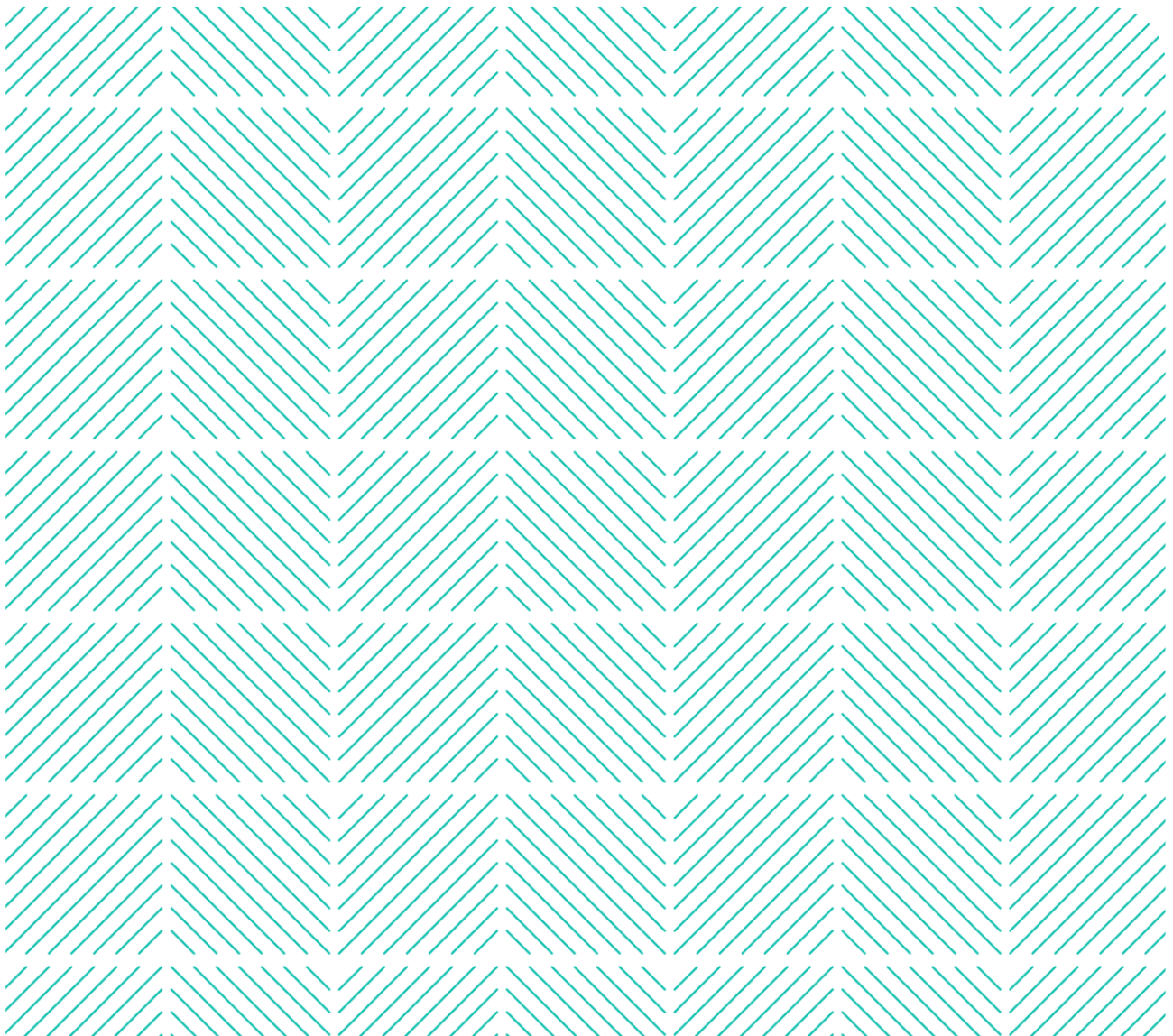
Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser (beregnet som As)

Mai 2021

Revisjon av direktiv 2019/983/EU



Mai 2021
Arbeidstilsynet
Postboks 4720 Torgarden
7468 Trondheim

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi for arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser
(beregnet som As)
Revisjon av direktiv 2019/983/EU

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi for arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser
(beregnet som As)

Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Fysikalske og kjemiske data	6
2.1 Forekomst og bruk	6
3. Grenseverdier	7
3.1 Nåværende grenseverdi	7
3.2 Grenseverdi fra EU	7
3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	8
3.4 Stoffets klassifisering	9
3.5 Biologisk overvåking	9
3.6 Andre reguleringer	10
4. Toksikologiske data og helseeffekter	10
4.1 Anbefaling fra RAC	10
4.2 Kommentarer fra TEAN	10
5. Bruk og eksponering	14
5.1 Opplysning fra Produktregistret	15
5.2 Eksponering og måledokumentasjon	15
6. Vurdering	17
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og ny anmerkning	18
8. Ny grenseverdi og anmerkning	19
Referanser	20

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 direktiv 2019/983/EU fastsatt 5. juni 2019, og er den tredje endringen av karsinogen-mutagen-direktivet 2004/37/EC om vern av arbeidstakere mot risiko ved å være utsatt for kreftfremkallende eller arvestoffskadelige stoffer (arbeidsmiljødirektivet). EU har som mål å fastsette juridisk bindende grenseverdier for 50 kreftfremkallende stoff gjennom fire endringsdirektiv til karsinogen-mutagen-direktivet. Når bindende grenseverdier er vedtatt i EU må medlemslandene/EØS-landene innføre samme verdi eller lavere. De bindende grenseverdiene tar hensyn til tekniske, økonomiske vurderinger i tillegg til de helsebaserte vurderingene.

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

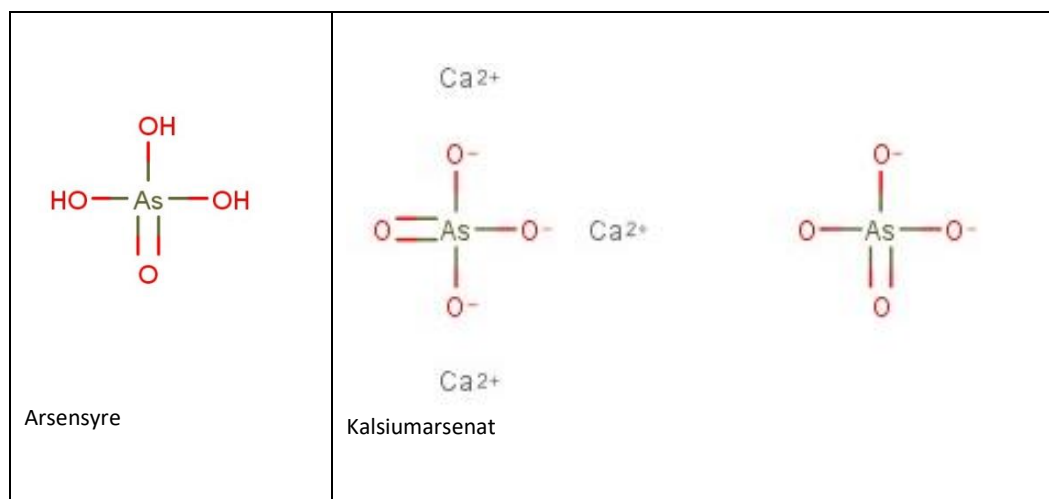
Dette dokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for arsensyre og dets uorganiske salter samt uorganiske arsenforbindelse (beregnet som As). Et unntak er arsenhydrid som er angitt med egen grenseverdi. Innholdet bygger spesielt på anbefaling fra Risk Assessment Committee (RAC) ved det European Chemicals Agency (ECHA) for arsensyre og dets uorganiske salter [1], samt vurderinger og kommentarer fra toksikologisk ekspertgruppe for grenseverdier, TEAN, Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI).

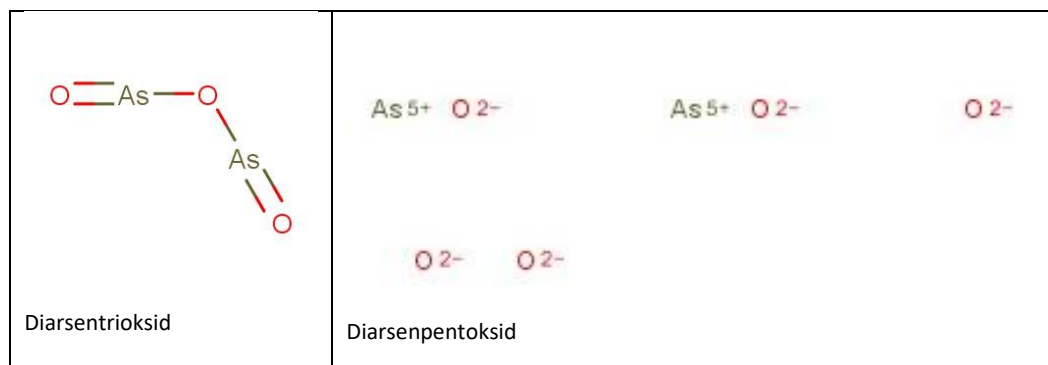
1. Stoffets identitet

Arsensyre danner mange salter. Arsensyre og noen av dets salter samt eksempler på andre viktige uorganiske arsenforbindelser er gitt i tabell 1. sammen med tilhørende molekylformel, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.). Strukturformler av et utvalg av forbindelsene er vist i figur 1.

Tabell 1. Arsensyre, noen arsensalter og andre viktige uorganiske arsenforbindelser og deres identitet.

Kjemisk navn	Arsensyre	Kalsiumarsenat	Blyarsenat	Diarsen-trioksid	Diarsen-pentoksid
Molekylformel	H ₃ AsO ₄	Ca ₃ (AsO ₄) ₂	Pb ₃ (AsO ₄) ₂	As ₂ O ₃	As ₂ O ₅
Synonymer	-	-	-	Arsenikk, Arsentrioksid	-
CAS-nr.	7778-39-4	7778-44-1	7784-40-9	1327-53-3	1303-38-2
EC-nr.	231-901-9	231-904-5	232-064-2	215-481-4	215-116-9





Figur 1. Strukturformel for arsensyre, kalsiumarsenat, diarsentrioxid og diarsenpentoxid. (ECHA)

2. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for arsensyre, noen av dets salter og uorganiske arsenforbindelser.

Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for arsensyre, noen av dets uorganiske salter og uorganiske arsenforbindelser. For data for øvrige uorganiske arsenforbindelser vises det til RAC [1]

Kjemisk formel	H ₃ AsO ₄ ¹	Ca ₃ (AsO ₄) ₂ ²	Pb ₃ (AsO ₄) ₂ ²	As ₂ O ₃ ²	As ₂ O ₅ ²
Molekylvekt (g/mol)	141,94	398,08	-	197,8	229,8
Fysisk tilstand	Klar fargeløs væske	Fargeløse krystaller eller hvitt pulver	Hvitt pulver	Fargeløse krystaller	
Smeltepunkt (°C)	-30		Dekomponerer ved 720 °C	312,5	Dekomponerer ved 315 °C
Kokepunkt (101,3 kPa) (°C)	Frigjør vann ved 160 °C og danner arsenpentoxid			465	
Tetthet (20°C) (g/cm ³)	2,2	3,620	-	3,738	4,320
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{ow})	3,14		-2,490	-0,130	-
Løselighet i vann (25 °C) (g/L)	590	Tungt løselig i vann	Tungt løselig i vann	37 (20 °C)	1500 (16°C)
Omregningsfaktor (20°C)	1 ppm = 5,90 mg/m ³				

¹ Data fra TEAN

² Data fra RAC [1]

2.1 Forekomst og bruk

Arsen forekommer naturlig i en rekke mineraler. Det vanligste mineralet er arsenopyritt (FeAsS) som blant annet finnes i vulkanmasser. Den viktigste naturlige kilden til arsen i atmosfæren er vulkansk aktivitet.

Arsen finnes i grunnvann, sjøvann, overflatevann fra naturlige kilder, men også på grunn av utslipp fra forurensende aktivitet eller arsenholdige avfallsprodukter.

Arsen finnes i trykkimpregnert trevirke som er innsatt med kobber, krom og arsen-salter (CCA). Blyakkumulatorer og messing er også store bruksområder for arsen.

Arsentrioksid (arsenikk) er et biprodukt i kobbersmelteverk og også i andre smelteverk for bly, kobolt og gull. Sammen med svovel frigjøres det under røsteprossen og ender som slaggavfall som kan ha svært høyt innhold av arsenetrioksid.

Elementært arsen blir brukt i produksjon av legeringer, spesielt sammen med bly og kobber. Det er utstrakt bruk av galliumarsenid i produksjon av halvledere og i elektronikkindustrien. Solceller, lysdioder og lasere er eksempler på produkter. Mange trådløse elektroniske produktene inneholder galliumarsenid som mobiltelefoner, GPS-navigasjonssystemer mm.

Arsentrioksid brukes i glassproduksjon og inngår også i produksjon av enkelte fargestoffer.

I tidligere tider inneholdt pesticider uorganiske arsenforbindelser, blant annet blyarsenat, mens det nå er de mindre giftige organiske arsenforbindelsene som er i bruk. Arsensyre inngår imidlertid fremdeles i noen ugressmiddel.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge med anmerkninger for arsensyre og dets salter samt uorganiske arsenforbindelser (unntatt arsenhydrid) (beregnet som As) er:

0,01 mg/m³ med anmerkning K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)

Denne grenseverdien ble revidert og fastlagt som administrativ norm i 1984 med anmerkning K og senere forskriftsfestet i 2013 i den da nye forskrift om tiltaks- og grenseverdier.

3.2 Grenseverdi fra EU

EU har fastsatt bindende grenseverdi. Dagens grenseverdi i EU, etter implementering av direktiv 2019/983/EU fastsatt 5. juni 2019 (tredje endring av karsinogen-mutagen-direktivet 2004/37/EC) er:

BOELV (Binding Occupational Exposure Limit Value): 0,01 mg/m³ (inhalerbar fraksjon)

Kobbersmelteverksindustrien har fått en overgangsperiode på 4 år, som innebærer at grenseverdien vil gjelde fra 11. juli 2023.

3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

Tabell 3. Grenseverdier for arsensyre og dets uorganiske salter 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		0,01			Inhalerbar fraksjon C (kreftfremkallende) Gjelder gruppe casnr 7440-38-2 : Arsen og uorganiske arsenforbindelser (unntatt arsenhydrid) (innført 2020)
Danmark ²		0,01			K (kreftfremkallende) Gjelder gruppe casnr. 7440-38-2: Arsen og uorganiske arsenforbindelser; beregnet som As (Innført 1996) Calciumarsenat (casnr 7778-44-1): 1 mg/m3 (ingen merknad)
Finland ³		0,01			Arsen og dets uorganiske forbindelser: arsen (7740-38-2) Arsenpentoksid (1303-28-2) Arsensyre og dets salter Arsentrioksid (1327-53-3) Arsenhydrid (7784-42-1) Natriumarsenat (7784-46-5) Beregnet som As
Storbritannia ⁴		0,1			Carc (kreftfremkallende) Arsen and arsenforbindelser unntatt arsinhydrid (beregnet som As)
Nederland ⁵		0,0028			C (kreftfremkallende) (innført 2015) Arsensyre og alle andre uorganiske arsenforbindelser som ikke er nevnt spesifikt i databasen (beregnet som As)
Tyskland, MAK ⁷		Ingen verdi			Carc cat 1 (Bekreftet kreftfremkallende for mennesker) Muta cat 3A H (hudoptak, med unntak av metallisk As og Galliumarsenid (GaAs))
ACGIH, USA ⁸		0,01			A1 (Bekreftet kreftfremkallende for mennesker) BEI (biologisk grenseverdi) Arsenog uorganiske arsenkomponenter (som As) (innført 1990)

¹ Arbetsmiljöverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2018:1, Endringsforskrift 2020:6,

<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/andringsforeskrift/afs-2020-6.pdf>

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

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2016,

http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y

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

⁵ SER (Social and Economic Council) <https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen/Grenswaarden>

⁶ Baul, <https://www.baua.de/DE/Aufgaben/Geschaefsfuehrung-von-Ausschuessen/AGS/Luftgrenzwerte.html>

⁷ DGUV (German Research Foundation) List of MAK and BAT Values 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527826889>

⁸ ACGIH TLVs and BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2020.

3.4. Stoffets klassifisering

Arsensyre og dets salter 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).

Arsensyre og dets salter med unntak av noen salter som er spesifisert er klassifisert og merket med koder i henhold til fareklasse, kategori og faresetninger, som gitt i tabell 4.

Diarsentrioksid og diarsenpentoksid har tilsvarende klassifisering og merking som gitt i tabell 4.

Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for arsensyre og dets salter med unntak av salter spesifisert i CLP Annex VI samt diarsentrioksid og diarsenpentoksid ¹ Det vises til informasjon om klassifisering, merkekode og faresetning spesifisert for hver enkelt arsenforbindelse i RAC [1].

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Kreftfremkallende egenskap Kategori 1 A <i>Carc. 1 A</i>	H350	Kan forårsake kreft
Akutt giftighet Kategori 3 <i>Acute Tox.3</i>	H331	Giftig ved innånding
Akutt giftighet Kategori 3 <i>Acute Tox.3</i>	H301	Giftig ved svelging
Farlig for vannmiljøet Akutt kategori 1 <i>Aquatic Acute 1</i>	H400	Meget giftig for liv i vann
Farlig for vannmiljøet Kronisk kategori 1 <i>Aquatic Chronic 1</i>	H410	Meget giftig, med langtidsvirkning, 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/brief-profile/-/briefprofile/100.029.001>

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).

RAC har fastslått at det ikke finnes nødvendig datagrunnlag for å sette en biologisk grenseverdi, men foreslår en biologisk veiledende verdi for arsen i urin:

10 µg As/l urin (tatt ved slutten av arbeidsskiftet etter en arbeidsuke) som summen av As³⁺, As⁵⁺ og MMA og DMA *.

* fra næringsmiddelkilder, spesielt sjømat, kan ha betydelig innvirkning på totalnivået av MMA (monometylarsensyre) og DMA (dimetylarsensyre)

Det er angitt at denne biologisk veiledende grenseverdien vil bli oppdatert når mer data blir tilgjengelig for nivåene av As³⁺ og As⁵⁺ blant befolkningen i Europa.

3.6 Andre reguleringer

Arsensyre, kalsiumarsenat, blyhydrogenarsenat, triblydiarsenat, diarsentrioksid og diarsenpentoksid er identifisert som stoffer med svært betenkelige egenskaper (SVHC) og står på EUs kandidatliste. Stoffene på kandidatlista er kandidater for videre regulering. Leverandører av kjemikalier og produkter som inneholder stoffer på kandidatlista har informasjonsplikt til sine kunder og til det europeiske kjemikaliebyrået ECHA [8].

Arsensyre, diarsenpentoksid og diarsentrioksid er ført opp på listen over stoffer med krav til autorisasjon (Reach, vedlegg XIV) [9] Det er ikke tillatt å bruke stoffene på denne lista hvis ikke EU-kommisjonen, etter omfattende søknad fra virksomhetene, har godkjent hver enkelt bruk av stoffet.

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 gruppen arsenforbindelser her: [Arsenforbindelser \(både uorganiske og organiske\)](#)

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Anbefaling fra RAC

På bakgrunn av manglende datagrunnlag har RAC ikke anbefalt en helsebasert grenseverdi i arbeidsatmosfæren for arsensyre og dets uorganiske salter, se RAC-dokument [1]. RAC har fremmet forslag om en veiledende biologisk grenseverdi som beskrevet i 3.5.

4.2 Kommentarer fra TEAN

Grunnlag for bindende grenseverdi for arsensyre og dets uorganiske salter

Arsensyre (H₃AsO₄) og dets uorganiske salter oppfyller kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende, kategori 1A i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008 og er derfor definert som kreftfremkallende stoff i henhold til direktiv 2004/37/EC

Grunnlagsdokument:

Endringsdirektivet (EU) 2019/983 henviser ikke til noen spesifikke grunnlagsdokumenter for sin fastsettelse av bindende grenseverdi for arsensyre og dets uorganiske salter. I en konsekvensanalyse av arsensyre og dets uorganiske salter utført for EU i 2018 som grunnlag for endringsdirektivet [3], benyttes RAC (2017) [1] som grunnlagsdokument.

I tillegg til RAC (2017) har TEAN gjennomgått følgende litteratur:

- DECOS (2012) [2].
- MAK (1995 [4], 2002 [5], 2015 [6])
- SCOEL/SUM/193, 2014 (foreligger kun som utkast).

Kreftklassifisering:

IARC: Gruppe 1 «Arsenic and inorganic arsenic compounds» (Kreftfremkallende for mennesker).

SCOEL: Gruppe B (Genotoksisk karsinogen, men usikkerhet knyttet til eventuell terskel eller ikke-terskel basert mekanisme).

NTP (2016): «Known to be a human carcinogen» [7]

Akutteffekter

Ved oralt inntak kan høye doser av uorganisk arsen gi symptomer fra mave-tarmtraktus, påvirke hjerte-kar- og sentralnervesystemet. Et svært høyt inntak kan føre til død. Om man overlever kan eksponeringen gi benmargsdepresjon, nedbrytning av de røde blodlegemene (hemolyse), forstørret lever og skader i det perifere og sentrale nervesystem. Minimum dødelig dose for menneske er estimert til å ligge i området 1 til 3 mg As (kg/dag).

Dyreforsøk har vist at den femverdige forbindelsen er mer toksisk enn den treverdige, og at de uorganiske forbindelsene er mer toksiske enn de organiske.

Karsinogenisitet og mekanismer

Det er omtrent 40 salter som utgår fra arsensyre der natrium-, kalsium- og jernsaltene er de mest relevante. Det vanligste mineralet er arsenopyritt (FeAsS) som blant annet finnes i vulkanmasser. Den kritiske effekten av arsensyre og dets uorganiske salter, som legges til grunn for å fastsette en grenseverdi, er stoffenes kreftfremkallende egenskaper.

Arsensyre og dets uorganiske salter er genotoksisk, men antas at disse virker via indirekte mekanismer som i seg selv er ikke-stokastiske. Det betyr at det i prinsippet er en terskel ved svært lav eksponering, men at denne terskelen ikke lar seg bestemme. Så til tross for at det mest sannsynlig er en terskel et sted, velger en gjerne å bruke en kvantitativ dose-respons tilnærming (ikke-lineær). Derfor har hverken SCOEL (2013) eller RAC (2017) foreslått en konkret grenseverdi for stoffene.

Reduksjon fra femverdige til treverdige arsenforbindelser kan skje non-enzymatisk via glutation eller enzymatisk og arsen og dets metabolitter utskilles i stor grad i urinen og i mindre grad via faeces eller negler/hår.

Den underliggende mekanismen for stoffenes genotoksiske egenskaper er at stoffene blant annet kan bindes til thiol-gruppene i proteiner, noe som kan føre til inhibering av enzymer som reparerer DNA. Arsenforbindelsene danner ikke reaktive oksygen forbindelser direkte men kan inhibere rengjøringsceller slik at reaktivt oksygen dannes («inhibit scavenging systems for reactive oxygen»). Dette fører til en økning av reaktive oksygen forbindelser som igjen kan gi DNA skade. Epigenetiske skader fra stoffene er også mulig via påvirkning av DNA-metyltransferase. Dette kan påvirke DNA reparasjon etter DNA-metylering av gener som koder for DNA-reparasjonszymer.

Disse effektene bekreftes med resultater fra dyrestudier som viser at arsenitt er et transgenerasjons-karsinogen, der DNA-metyleringen kan være tilstede gjennom mange cellegenerasjoner og med co-karsinogenisitet.

Arsensyre og dets uorganiske salter kan føre til kreft i flere organer, men i arbeidssammenheng er det lungekreft som er mest relevant, der røyking vil bidra til en tilleggseksponering på grunn av innholdet av arsenholdige forbindelser.

Latenstiden kan være inntil 35 år. De siste årene er det også beskrevet nevropati og nedsatt nerveledningshastighet, men også Raynauds fenomen (karskade i hånden) etter yrkeseksponering.

Etter eksponering av mennesker og forsøksdyr for arsensyre og dets uorganiske salter i drikkevann viser studier at stoffene kan føre til kreft i hud, lunge, urinblære og nyre.

Arsensyre og dets uorganiske salter tas i stor utstrekning opp via luftveiene. Opptak gjennom hud er godt dokumentert, men av kvantitativt mindre viktighet.

Kreftundersøkelser hos mennesker:

Studier av populasjoner med yrkeseksponering, særlig i forbindelse med inhalasjon, har vist økt risiko for særlig lungekreft i smelteindustrien, blant arbeidere som produserer pesticider og gruvarbeidere. De epidemiologiske og eksperimentelle data anses ikke tilstrekkelige som grunnlag for å fastsette en grenseverdi.

Eksperimentelle kreftundersøkelser *in vivo* og *in vitro*:

En rekke studier på ulike dyrearter er utført ved oral og intratracheal administrasjon. Økt risiko for svulster i lunge, lever, mave- og tarmtraktus og hud er vist. Etter eksponering i fosterlivet er det påvist lungekreft og godartete/ondartete svulster i eggstokkene hos hunnmus men også forstadier til kreft i livmoren. Hanmus utviklet økt risiko for god/ondartete svulster i lever etter å ha blitt påvirket i fosterlivet.

I flere studier har initierende, promotorende eller co-carcinogen aktivitet blitt vist i urin blære, hud, kvinnelige kjønnsorganer, nyre, lunge, lever og skjoldbruskkjertel etter eksponering for uorganiske eller organiske metabolitter av arsenikk i drikkevann eller gjennom transplacental eksponering hos dyr.

Uorganisk arsen induserer ikke punktmutasjon i bakterie- eller pattedyrceller, men kromosomavvik, påvirkning av metylering og reparasjon av DNA er vist, samt induksjon av celleproliferasjon, celletransformasjon og promotering av svulster.

Økt antall micronuclei, kromosom avvik og utveksling av genetisk informasjon mellom to søsterkromatider i eggstokkceller hos hamster er vist etter eksponering for dimetylarsinsyre (DMA^V) og monometylarsonsyre (MMA^V).

In vitro studier med lymfocytter og fibroblaster fra menneske viser genotoksiske effekter av arsen slik som åpningen av den doble spiralstrukturen til DNA, DNA brudd, oksidative forandringer.

Andre helseeffekter:

Eksponering for stoffene kan føre til hudforandringer som hyperkeratose (fortykkelse av hudens hornlag) og pigmentforandringer. Oral eksponering kan forekomme gjennom kontaminert drikkevann og næringsmidler slik som fisk og skalldyr. Er eksponeringen høy kan dette gi hypertensjon (høyt blodtrykk) og hjerte-karsykdom, diabetes, skader i nervesystemet samt «blackfoot disease» (et gangren). Når det gjelder fosterskadelige effekter, kan høy eksponering være forbundet med økt aborthyppighet, redusert fostervekst, premature fødsler samt gi muligheter for medfødte misdannelser. Dyrestudier har vist påvirkning av immunsystemet.

Biomonitorering:

MAK (1995 [4] og 2002 [5]) har estimert at 8 timers TWA eksponering for $0,01 \text{ mg/m}^3$ resulterer i arsenikk verdier (summen av As^{3+} , As^{5+} , metylerte metabolitter av uorganisk arsen slik som MMA^V og DMA^V) i urinen på $50 \text{ } \mu\text{g/l}$, mens $0,05 \text{ mg/m}^3$ og $0,1 \text{ mg/m}^3$ gir hhv $90 \text{ } \mu\text{g/l}$ og $130 \text{ } \mu\text{g/l}$.

RAC (2017) konkluderer med at en biologisk grenseverdi (BLV) ikke kan fastsettes på grunn av manglende datagrunnlag, mens en biologisk veiledende verdi (BGV) på $10 \text{ } \mu\text{g/L}$ kan foreslås for totalsummen av As^{3+} , As^{5+} , samt metabolittene DMA and MMA.

Kreftrisiko og dose-respons sammenheng:

Om man tar all tilgjengelig informasjon i betraktning slik som yrkeseksponering og inntak av uorganisk arsenikk gjennom mat og drikke, samt mekanistiske data så kan en mulig terskelverdi for arsenikk-indusert lungekreft via inhalasjon støttes (Lewis, 2015; referert i RAC, 2017). Lewis og medforfattere (2015) foretok en «poolet» analyse der de brukte kumulativ eksponering og rapportert standardisert mortalitetsrate (SMR). Kalkulert NOAEL konsentrasjon i den generelle befolkning i USA ble estimert til $1,28 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hva angår luftbåren arsenikk og dødelighet av kreft i luftveiene, kom de samme forfatterne frem til en LOAEL for den generelle befolkning på $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$.

De tilgjengelige data tillater likevel ikke å sette en grenseverdi, men man kan forutsette en lineær dose-respons sammenheng ved lave doser og kreftutvikling som det kritiske endepunkt.

DECOS (2012) utførte en kvantitativ risikovurdering basert på data fra epidemiologiske studier ved Anaconda koppersmelteverk (Lubin et al 2000) og, basert på 40 år i arbeidslivet (8t/dag, 5 dager/uken), fant DECOS en økt lungekreft dødelighetsrisiko på $1,4 \times 10^{-4}$ per $\mu\text{g As}/\text{m}^3$. DECOS regnet ut at eksponering for

- $28 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ i 40 år vil resultere i 4 ekstra kreft tilfeller per 1000 (4×10^{-3})

- $0,28 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ i 40 år vil resultere i 4 ekstra kreft tilfeller per 100 000 (4×10^{-6})

Tabellen under er hentet fra RAC (2017) og er beregnet ut fra estimatene til DECOS (2012) og gjelder ekstra livslang risiko (opp til 89 år) for kreft ved 40 års yrkeseksponering for uorganisk As.

Eksponering for uorganisk arsen - inhalerbar fraksjon ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Økt lunge kreft risiko blant EU arbeidere
10	1,4 : 1000 ($1,4 \times 10^{-3}$)
5	7,1 : 10 000 ($7,1 \times 10^{-4}$)
2,5	3,6 : 10 000 ($3,6 \times 10^{-4}$)
1	1,4 : 10 000 ($1,4 \times 10^{-4}$)
0,5	7,0 : 100 000 (7×10^{-5})
0,25	3,6 : 100 000 ($3,6 \times 10^{-5}$)
0,1	1,4 : 100 000 ($1,4 \times 10^{-5}$)
0,01	1,4 : 1000 000 ($1,4 \times 10^{-6}$)

Tabellen angir et estimat på antall ekstra krefttilfeller ved ulike eksponeringsnivåer av uorganisk As ved en 8 timers arbeidsdag og 40 år med eksponering.

Hud-opptaket av uorganiske forbindelser ved yrkesmessige eksponering er basert på data fra den generelle befolkning. Ved en 8 timers arbeidsdag/5 dager i uke med 40 års eksponering finner man ekstra lungekreft dødelighets risiko på $6,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g As}$ (kg/dag), som absorpsjon gjennom hud.

MAK (2015) [6] utarbeidet et eget dokument for vurdering av hud-opptak av arsen og dens uorganiske arsenforbindelser. Der vektlegger MAK at det ikke kan estimeres en sikker nedre konsentrasjon for hudeksponering, slik at en økt kreftfremkallende risiko vil oppstå selv ved lave mengder som tas opp gjennom huden.

Hudopptak er vist for pentavalente arsenforbindelser, og på grunn av analogi forventes også hudopptak av trivalente arsenforbindelser

Omfanget av hudopptaket avhenger av stoffets løselighet, som medfører at de uorganiske arsenforbindelsene allikevel bør få en hudanmerkning med unntak av metallisk arsen og galliumarsenid, som begge har veldig dårlig oppløselighet i vann.

TEANs vurdering:

TEAN er enige med RAC og DECOS om at det på grunn av manglende datagrunnlag ikke lar seg gjøre å fastsette en rent helsebasert grenseverdi for arsensyre og dets uorganiske salter. I EUs endringsdirektiv av 2018 fastsettes likevel en bindende grenseverdi for stoffene på 0,01 mg/m³ (inhalerbar fraksjon). Norge har samme grenseverdi, men angitt som totalstøv. I henhold til RAC og DECOS sine utregninger, vil denne grenseverdien gi en ekstra risiko for kreft som tilsvarer 1,4 : 1000 (1,4 x10⁻³).

Ettersom det meste av absorbert uorganisk arsen og ulike metabolitter utskilles gjennom urinveiene er biologisk monitorering av stoffenes metabolitter i urin den beste metoden å overvåke eksponering av arbeidstakere på. Dette er også begrunnet i den korte halveringstiden i blod. Metabolitter kan også finnes i negl- og hårprøver, men metoden for å analysere dette på kan gi problemer blant annet på grunn av kontaminering og mangel på standardiserte analyseprosedyrer. TEAN støtter seg til RACs vurdering om biologisk monitorering av urinen og påpeker at toksikokinetikken for arsensyre og dets uorganiske salter tilsier at urinprøver for biomonitorering bør samles inn mot slutten av arbeidsuken.

Det er godt kjent at stoffene kan absorberes gjennom huden selv om opptaket er lavt sammenliknet med andre opptaksveier. SCOEL mener generelt at en hudnotasjon bør være på sin plass hvis hudopptaket bidrar til 10 % eller mer av det totale opptaket. Det lave opptaket av arsen og dets forbindelser gjennom hud tilsier imidlertid at hudanmerkning ikke skulle være nødvendig. Men med bakgrunn i den vurderingen MAK (2015) gjør, så vil TEAN være av den oppfatning at enhver eksponering for hud vil medføre økt risiko for kreftdannelse. Derfor kan den ekstra sikkerheten en hudanmerkning medfører forsvares, til tross det lave opptaket gjennom huden.

TEAN anbefaler derfor hudanmerkning og at anmerkningen for kreftfremkallende egenskap beholdes for arsensyre og dets uorganiske salter.

5. Bruk og eksponering

Arbeidstakere kan bli eksponert for arsen i forbindelse med gruvedrift av mineraler hvor arsen er til stede. Dette er særlig sulfidholdige mineraler, eks i gruver med utvinning av kobber, men også ved utvinning av andre mineraler. I Norge har vi ikke kobbergruver, men gruvedrift på andre mineraler, der eksponering for arsen antas å forekomme. Norge har heller ikke smelteverk for kobber. Utsatte arbeidstakere her i landet kan være de som jobber med fremstilling av halvledere basert på galliumarsen, eller jobber i elektronikkindustrien der galliumarsen blir benyttet. Arbeidstakere i bygg- og anleggsbransjen og i avfallsbransjen som håndterer CCA-impregnert treverk kan bli eksponert. Eksponering for arsen skjer også gjennom sveiserøyk, blant annet ved sveising på legeringer med arsen. De som sveiser eller utfører annet varmt arbeid på skipsskrog innsatt med arsenholdige grohemmende midler vil være utsatt. Se også kapittel 2.1 om forekomst og bruk av arsen.

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Data fra Produktregisteret er innhentet fra januar 2020, og inneholder opplysninger om mengde og bruk av arsen i deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av arsen i 44 deklareringspliktige produkter utgjør totalt 0,024 tonn.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om produktkode, produkttype (< 4 produkter) og netto mengde (<0,4 tonn) for arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser.

5.2. Eksposering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO-data

Rapporterte målinger av arsen er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av arsen registrert i EXPO som er vurdert er utført i perioden 2000-2018. Resultatene viser totalt 3100 prøver oppgitt med konsentrasjonsangivelse mg/m³.

2700 prøver er tatt med prøvetakingstid > 4 timer. Av disse er kun 5 prøver over eller lik grenseverdien på 0,01 mg/m³ (totalstøv).

Tabell 7. Oversikt over næringer hvor det er foretatt målinger av arsen i perioden 2000- 2018 og måleresultater for disse målingene. Næringer hvor det er registrert færre enn 4 virksomheter og færre enn 40 målinger er utelatt fra tabellen. GV = grenseverdi. Uthevede tall: viser måleresultater fra prøver med prøvetakingstid fra 4-8 timer.

Næringskode	Antall virksomheter	Antall Prøver	Gj.snitt mg/m ³	Andel > GV	Andel < GV	Andel > ¼ GV og < GV	Andel < 1/4 GV
20 Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	5	47	0,0006	0 %	100 %	0 %	100 %
24 Produksjon av metaller	18 (20 avd.) 21 (23 avd.)	375 549	0,0005 0,0005		100 % 99,6 %		99 % 99 %
25 Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	83 (84 avd.) 98 (99 avd.)	518 662	0,0006 0,0008		100 % 99,7 %	1,7 %	98 % 97 %
27 Produksjon av elektrisk utstyr	9 (11 avd.) 9 (11 avd.)	114 142	0,001 0,0013	0,9%	100 %	3,5 %	96 %

28 Produksjon av maskiner og utstyr til generell bruk, ikke nevnt annet sted	33 38 (39 avd.)	226 269	0,0007 0,0009	0,4 %	100 %	0,9 %	99 %
29 Produksjon av motorvogner og tilhengere	15 15	75 85	0,0005 0,0005	0 %	100 %	1,3 %	99 %
30 Produksjon av andre transportmidler	12 14	258 288	0,001 0,0021	0,4 %	100 %	11 %	89%
31 Produksjon av møbler	5	44	0,0005				
33 Reparasjon og installasjon av maskiner og utstyr	32 (33 avd.) 34(35 avd.)	238 354	0,0009 0,0038	0 %	100 %	2,1 %	98 %
38 Innsamling, behandling, disponering og gjenvinning av avfall	10 (12 avd.) 13 (16 avd.)	82 138	0,0005 0,0006	0 %	100 %	0 %	100 %
45 Handel med og reparasjon av motorvogner	10 (12 avd) 12 (14 avd.)	49 77	0,0006 0,0007	0 %	100 %	2,0 %	98 %
46 Agentur-og engroshandel, unntatt med motorvogner	5	39	0,0006				
84 Offentlig administrasjon og forsvar, og trygdeordninger underlagt offentlig forvaltning	9(10 avd.)	85	0,0016				
85 Undervisning	14 (15 avd.)	38	0,0018				

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 8 er anbefalte metoder for analyser av arsensyre og dets salter samt uorganiske arsenforbindelser presentert.

Tabell 8. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av arsensyre og dets salter, og uorganiske arsenforbindelser (beregnet som As)

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
3-delt 25mm/37mm plastkassett med 5.0 µm PVC filter, luftgjennomstrømnings-hastighet 2L/min Inhalerbar fraksjon: GSP/CIS kassett med 37 mm PVC filter, 5,0 µm porestørrelse. Luftgjennomstrømningshastighet 3,5L/min IOM prøvetaker med 25 mm PVC filter, 5,0 µm porestørrelse. Luftgjennomstrømningshastighet 2,0L/min	ICP-OES ¹ eller ICP-MS ²	NIOSH-metode 7304 ³

¹Induktivt koblet plasma atomemisjonspektrometri (ICP-OES)

²Induktivt koblet plasma massespektrometri (ICP-MS)

³ NIOSH metode 7304: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7304.pdf>

Kommentar

Hvilken prøvemethode som velges avhenger av i hvilken fraksjon arsen befinner seg. Ved måling av sveiserøyk vil for eksempel arsen befinne seg i respirabel fraksjon. Denne fraksjonen (i motsetning til grovere fraksjoner) fanges lett opp av 3-delt 25mm/37mm plastkassett med 5.0 µm PVC filter (luftgjennomstrømnings-hastighet 2L/min), som man ofte bruker ved måling av sveiserøyk. Dersom arsen befinner seg i en grovere fraksjon må det brukes kassetter beregnet for å samle opp inhalerbar fraksjon.

6. Vurdering

Flere uorganiske arsenforbindelser er oppført på EU's kandidatliste for videre regulering på grunn av svært betenkelige egenskaper. Arsensyre, diarsenpentoksid og diarsentrioksid er underlagt strenge restriksjoner gjennom REACH med krav til godkjenning av bruken i den enkelte virksomhet, se for øvrig kapittel 3.6.

Arsensyre og dets salter er alle klassifisert som kreftfremkallende for mennesker og er i CLP klassifisert i kategori 1 A (kan forårsake kreft) og av IARC i gruppe 1 (tilstrekkelig bevis for karsinogenitet hos mennesker). Forbindelsene er akutt giftige ved inhalasjon og svelging. Viktigste opptaksvei i yrkessammenheng er inhalasjon. Hudopptak er begrenset, men kan bidra til økt risiko for kreft. Kritisk effekt for grenseverdien er kreft som kan oppstå i flere organer, men i arbeidssammenheng er det lungekreft som er mest relevant, der røyking vil bidra til en tilleggseksponering på grunn av innholdet av arsenholdige forbindelser.

EU har fastsatt en bindende grenseverdi på 0,01 mg/m³ som er lik dagens grenseverdi i Norge, men med den forskjellen at ny grenseverdi omfatter inhalerbar fraksjon, ikke som totalstøv. I praksis innebærer det en noe strengere grenseverdi dersom arsen befinner seg i den grove fraksjonen av støvet. Når arsen forekommer i sveiserøyk, som er respirabelt støv, utgjør det ingen eller marginal forskjell fra dagens grenseverdi. I følge TEAN vil grenseverdien på 0,01 mg/m³ (inhalerbar fraksjon) tilsvare en ekstra risiko for kreft på 1,4 :1000.

Arbeidstilsynet vurderer dette som en relativt høy restrisiko og foreslår derfor at denne grenseverdien halveres til 0,005 mg/m³. Restrisiko vil da være 7,1 ekstra tilfeller av lungekreft pr 10 000 arbeidstakere, som livslang risiko (opptil 89 år) ved 40 års yrkeseksponering.

Det foreligger ikke opplysninger som tilsier at en lavere grenseverdi vil medføre tekniske eller økonomiske konsekvenser for berørte bransjer. Data fra EXPO-databasen viser at svært få prøver er målt til over dagens grenseverdi. Av 3100 prøver er 2700 målt over en periode på 4 timer, hvorav kun 5 (0,19%) ligger over grenseverdien. De fleste prøveresultatene (over 90 %) ligger langt under ¼ av grenseverdien.

Biologisk monitorering av arsen i urin er vurdert av RAC [1] og TEAN til å være en god metode for å overvåke arbeidstakernes eksponering for uorganisk arsen. Arbeidstilsynet er enig i at biologisk monitorering kan være en egnet metode til å overvåke eksponering for uorganisk arsen hos arbeidstakere. Det kan være hensiktsmessig med en biologisk veiledende grenseverdi i tillegg til en grenseverdi for å overvåke og redusere eksponeringen for uorganisk arsen, men ikke som erstatning for en grenseverdi. Arbeidstilsynet vil imidlertid avvente med å innføre en biologisk veiledende grenseverdi da det må avklares om det er nødvendig med regelverkendringer før dette gjøres, samt hvordan slike grenseverdier skal følges opp.

TEAN anbefaler en hudenmerkning, selv om opptaket av arsen gjennom hud er lavt. TEAN støtter seg her til en vurdering av MAK (2015) som fastslår at det ikke kan beregnes en sikker nedre konsentrasjonsgrense for hudeksponering som ikke bidrar til økt kreftrisiko. Arbeidstilsynet støtter innføring av hudenmerkning.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og ny anmerkning

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon for arsensyre og dets salter samt uorganiske arsenforbindelser, og etter en avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn), forslås at dagens grenseverdi halveres og angis som inhalerbar fraksjon. Det foreslås at hele denne gruppen av arsenforbindelser fortsatt betraktes som kreftfremkallende med anmerkning K og at anmerkning for hudopptak, H innføres.

Forslag til ny grenseverdi og anmerkning for arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser (unntatt arsenhydrid) (beregnet som As):

Grenseverdi (8-timers TWA): 0,005 mg/m³, inhalerbar fraksjon

Anmerkning: K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)

H (Kjemikalier som kan tas opp gjennom huden)

G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi for stoffet)

8. Ny grenseverdi og anmerkning

På grunnlag av drøftinger med partene og høringsuttalelser ble ny grenseverdi for arsensyre og dets salter, samt uorganiske arsenforbindelser fastsatt til:

Grenseverdi (8-timers TWA): 0,005 mg/m³, inhalerbar fraksjon

Anmerkninger: K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)

H (Kjemikalier som kan tas opp gjennom huden) og

G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi og/eller anmerkning for stoffet)

Referanser

1. ECHA (2017) Committee for Risk Assessment RAC- Opinion on Arsenic acid and its inorganic salts. ECHA/RAC/A77-O-0000001412-86-148/F
https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/opinion_arsenic_en.pdf/dd3eb795-108e-5d3a-6847-dddccc021a9dc
2. Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS). 2012. Arsenic and inorganic arsenic compounds - Health-based recommendation on occupational exposure limits.
<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2012/12/11/arsenic-and-inorganic-arsenic-compounds-health-based-calculated-occupational-cancer-risk-values>
3. EU Publications (2018). Third study on collecting most recent information for a certain number of substances with the view to analyse the health, socio-economic and environmental impacts in connection with possible amendments of Directive 2004/37/EC (Ref: VC/2017/0011). Final report for inorganic arsenic compounds incl. arsenic acid and its salts
<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/21236498-d8f7-11e9-9c4e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-143912378>
4. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety
© 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA
Arsenic trioxide [BAT Value Documentation, 1995]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418>
5. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety
© 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA
Arsenic and inorganic arsenic compounds (with the exception of arsenic hydride and its salts) [BAT Value Documentation, 2002/2005]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb744038e0004>
6. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety
© 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA
Arsenic and its inorganic compounds (with the exception of arsine) [MAK Value Documentation, Supplement 2015]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb744038vere5817>
7. NTP (National Toxicology Program) (2016). 14th Report on Carcinogens. Arsenic and Inorganic Arsenic Compounds <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles//arsenic.pdf>
8. Stoffer på kandidatlista, <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>
9. Stoffer på autorisasjonslista, <https://echa.europa.eu/authorisation-list>

www.arbeidstilsynet.no