

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for benzylbutylftalat (BBP)

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

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

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Norsk administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
4.1 Toksikokinetikk	6
4.1.1 Opptak	6
4.1.2 Metabolisme	6
4.1.3 Utskillelse.....	6
4.2 Toksikodynamikk	7
Studier gjort på mennesker.....	7
Studier gjort på dyr.....	8
4.2.1 Organtoksisitet	8
4.2.2 Gentoksisk effekt	8
4.2.3 Kreftfremkallende effekt.....	8
4.2.4 Reproduksjonsskadelig effekt	9
4.3 Vurdering	10
5. Bruk og eksponering	11
5.1 Data fra Produktregisteret	11
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	12
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder	12
6. Vurdering	12
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	13
8. Ny administrativ norm	13
9. Referanser.....	14

1. Stoffets identitet

Navn:	Benzylbutylftalat
Cas-nr:	85-68-7
EINECS nr:	201-622-7
Synonymer:	BBP, 1,2-benzendikarboksytsyre, butyl fenylmetyl ester, ftalsyre, butyl benzyl ester, n-butylbenzylftalat, butylfenylmetyl

2. Grenseverdier

2.1 Norsk administrativ norm

Det finnes ingen nåværende administrativ norm for benzylbutylftalat.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2002 ¹	8 t: 3 mg/m ³	
Sverige	AFS 2000:3 ²	8 t: 3 mg/m ³ 15 min: 5 mg/m ³	
Finland	HTP-värden 2002	ikke fastsatt	
Storbritannia	EH/2002	8 t: 5 mg/m ³	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	8 t: 5 mg/m ³ 15 min: 10 mg/m ³	
Tyskland myndighetene	TRGS 900 2003 ⁴	8 t: 3 mg/m ³	
MAK, Tyskland	MAK (DFG; 2003)	3 mg/m ³	
EU		ikke fastsatt	
NIOSH, USA	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ⁵	ikke fastsatt	
OSHA, USA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	

ACGIH, USA	ACGHI [®] 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	ikke fastsatt	
---------------	---	---------------	--

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner. Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

¹ <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

² http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³ http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas

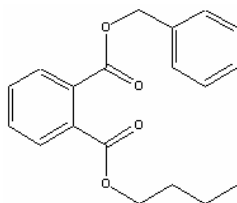
⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

3. Fysikalske og kjemiske data

Dokumentet er basert på utkast til Risikovurderingsrapport for benzylbutylphthalat i EUs program for risikovurdering av eksisterende kjemikalier [1], NTP-CERHR Expert Panel Report on benzylbutylphthalate [2], PATTYs toxicology [3] og artikler omtalt i disse. Det har vært gjort søk etter nyere publikasjoner på BBP, men det ble ikke funnet relevante toksikologiske data.

Navn:	Benzyl butylftalat
Synonymer:	1,2-benzendikarboksylysyre, butyl fenylmetyl ester, ftalsyre, butyl benzyl ester
CAS-nr:	85-68-7
EINECS-nr:	201-622-7
Molekylvekt:	312,35
Molekylformel:	C ₁₉ H ₂₀ O ₄
Molekylstruktur:	



Fysisk tilstand:	klar, oljete væske fra smeltepunkt til kokepunkt
Kokepunkt:	370 °C
Smeltepunkt:	< - 35 °C
Flammepunkt:	198 °C
Tetthet:	1,11-1,12 g/cm ³ ved 25 °C
Damptrykk ved 20 °C:	0,00004-0,00799 Pa (flere verdier i litteraturen)
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{ow}):	4,77-4,91 (Flere verdier i litteraturen)
Løselighet:	løselig i org. løsningsmidler, lett løselig i vann
Lukt og smak:	lett, karakteristisk lukt (aromatisk) og bitter smak
Omregningsfaktor (20 °C):	1 ppm = 12,98 mg/m ³

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

4.1.1 Opptak

BBP tas hurtig opp etter oral administrasjon (80 % eller mer) [4,5]. Absorpsjonsraten for BBP over hud er ikke kjent. I et *in vivo*-forsøk på rotte viste Elsis *et al.* [6] at ca. 5 % BBP ble tatt opp hver dag, noe som førte til et opptak på ca. 30 % over syv dager. Mint og Hotchkiss [7] viste en absorpsjonsrate over menneskehud (*in vitro*) for DBP på 1,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ med okklusjon og 1,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ uten okklusjon. Tilsvarende verdier for rotte var 39,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ med okklusjon og 43,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ uten okklusjon. DBP ligner BBP mhp. molekylvekt, lengde på sidekjedder, lipofile egenskaper. Det ble ikke funnet tilsvarende data for opptak etter inhalasjon.

4.1.2 Metabolisme

BBP metaboliseres hurtig i magetarmkanal og/eller i lever av esteraser, hovedsakelig til monobutylftalat eller monobenzylftalat. Hos hunnrotter (Wistar) ble BBP også metabolisert til hippursyre. Det ble dannet større mengder av monobutylftalat enn monobenzylftalat (ca. 3:1) hos rotter [8].

4.1.3 Utskillelse

Metabolitter av BBP skilles hovedsakelig ut via gallen. Utskilte metabolitter reabsorberes fra tarmen og skilles ut via urinen. Det finnes ingen data på at BBP akkumuleres i vevet. Ved lavere doser (2-200 mg/kg kroppsvekt/dag administrert oralt) skilles mesteparten ut gjennom urinen, men ved høyere doser (2000 mg/kg kroppsvekt) utskilles kun 22 % ut via urinen og tre ganger så mye som ved lavere doser via avføring [4]. Resultatene ved 2000 mg/kg kroppsvekt indikerer en metning av opptak fra tarm ved høyere dosenivå. Det har ikke vært beregnet noe halveringstid for BBP i kroppen, men tilgjengelige data indikerer en halveringstid på mindre enn 24 timer [1].

I en human referansepopulasjon (289 personer) ble nivået av urinmetabolitter av ftalat målt [9]. Det ble funnet høye nivåer av monobutylftalat (4670 ppb, 2760 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin) og monobenzylftalat (1020 ppb, 540 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin) i urin, og kvinner i fruktbar alder hadde signifikant høyere nivå av monobutylftalat i urin enn andre kjønn/aldersgrupper. Sammenlignet med mono-2-etylheksylftalate (67 ppb, 192 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin), hovedmetabolitten til di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP), var nivået av monobutylftalat og monobenzylftalat signifikant høyere.

4.2 Toksikodynamikk

Studier gjort på mennesker

Det har vært gjort flere epidemiologiske studier på arbeidstakere som har arbeidet med PVC, og som blant annet har vært eksponert for BBP. Alle disse studiene er imidlertid gjort på arbeidsplasser med blandingseksponering og kan derfor ikke benyttes til å vurdere BBPs toksiske effekt.

I en av disse studiene [10] ble helsetilstanden til 147 arbeidstakere (87 kvinner og 60 menn) som arbeidet med produksjon av kunstig skinn og film basert på PVC resiner. Arbeidstakerne var eksponert for ftalater, hovedsakelig dibutylftalat (DBP) og høyere alkylftalater og periodevis BBP, dioktylftalat og diisooktylftalat. Eksponeringstiden varierte fra 0,5 til mer enn 10 år, mens konsentrasjonen i arbeidssonen strakk seg fra 1,7 til 66 mg/m³. Det ble rapportert om moderat toksisk polynevritt, hvor frekvens og grad økte med økende eksponeringstid. Det ble også funnet redusert eksitabilitet av vestibulær- og luktreseptorer. Siden eksponeringen for BBP kun var periodisk og det meste av eksponeringen var for DBP og høyere alkylftalater, gir ikke studien noen informasjon om BBPs toksiske effekt.

I en annen studie [11] ble en eventuell sammenheng mellom eksponering for ftalater i arbeidsatmosfæren og symptomer fra det perifere nervesystem og andre kliniske symptomer undersøkt. Studien inkluderte 54 eksponerte mannlige arbeidstakere som bearbeidet PVC (varmebehandling) ved produksjon av tynn plastfilm og golvbelegg. Studien inkluderte også en referansegruppe på 5 ueksponerte mannlige arbeidstakere. Arbeidstakerne var eksponert for ftalatene BBP, DEHP og di-isodecylftalat. Arbeidstakerne ble delt inn i tre grupper basert på et gjennomsnittlig eksponeringsnivå for ftalater (totalt) på 0,1, 0,2 eller 0,7 mg/m³. Gjennomsnittlig eksponeringstid var 8 år. Ingen av arbeidstakerne rapporterte om symptomer som kunne indikere arbeidsrelatert obstruktiv lungesykdom. Lungefunksjonstester viste en signifikant redusert vitalkapasitet og FVC₁ (forsert ekspiratorisk volum i løpet av et sekund) med økende alder, men det ble ikke funnet noen sammenheng med eksponeringsnivået. Av de biokjemiske parametrene som ble testet, var immunoglobulin A i serum økt hos arbeidstakere som hadde høy ftalat-eksponering siste året.

Man har vurdert mulige effekter av BBP i bedrifter som produserer PVC-produkter, men det kan ikke trekkes konklusjoner pga. blandingseksponering [12].

BBPs irritative effekt er undersøkt hos mennesker (lappetest, n = 200) og det ble konkludert med at BBP verken forårsaker primær irritasjon eller sensibilisering etter eksponering for uførtynnet BBP på 24 timer, tre ganger i uken i fem uker [13].

Studier gjort på dyr

4.2.1 Organtoksisitet

Akutt toksisitet

BBPs akutte toksisitet er lav, både etter oral [13, 14] og dermal [15] administrasjon av BBP. Det ble ikke funnet studier som har vist akutt toksisitet etter inhalasjon av BBP. Symptomer på akutt toksisitet er redusert appetitt, vekttap, redusert aktivitet, apati, leukocytose, kollaps og død.

Irritativ effekt

I studien til Hammond og medarbeidere [13] ble det ikke observert irritativ effekt på hud. To eldre studier har rapportert om moderat irritativ effekt på hud. Den første studien ga lite informasjon om forsøket [16] og i den andre var administrasjonsveien intradermal, som ikke er en relevant eksponeringsvei for mennesker [17]. I en studie gjort på kanin ble det rapportert om en lett irritativ effekt på øye etter eksponering for 0,1 ml ufortynnet BBP [13]. Det ble ikke funnet data på irritativ effekt i respirasjonssystemet.

Effekt på lever og nyre

Flere studier har vist en tydelig toksisk effekt på lever og nyre hos rotte fra ca. 381 mg/kg kroppsvekt/dag, som økt organvekt, peroksisomproliferasjon og vevsskader [13,18,19].

4.2.2 Gentoksisk effekt

Det har i all hovedsak vært rapportert negative funn fra studier som har vært gjort med hensyn på gentoksisk effekt av BBP. BBP viste ingen gentoksisk effekt i forsøk gjort på stammer av prokaryoten *Salmonella typhimurium* [18]. *In vitro*-studier på celler fra pattedyr (lymfoceller fra mus og eggceller fra kinesisk hamster) har verken vist mutasjoner, søsterkromatidutbyttinger eller kromosomavvik [18,20]. I et celletransformasjonsstudie gjort på embryonalceller fra Syrian hamster var resultatet negativt i forsøket som gikk over 24 timer, men positivt ved 2,5 og 10 µg/ml i forsøket som gikk over 7 dager [21]. *In vivo*-forsøk induiserte ikke kjønnsbundne recessive letale mutasjoner i *Drosophila melanogaster* [22], dominante letale mutasjoner hos mus [23] eller micronucleus hos rotter [24].

I motsetning til de negative resultatene fra *in vitro*-forsøk og fra *Drosophila*, ga BBP positiv respons i to *in vivo*-studier på mus [18]. I benmargceller fra mus ble det vist en svak positiv effekt på søsterkromatidutbyttinger (hvor det ikke ble kjørt et bekreftende forsøk), i tillegg til at det ble rapportert om kromosomavvik etter 17 timer med høyeste dose (5000 mg BBP/kg kroppsvekt/dag). Sistnevnte funn var negativt ved alle doser etter 36 timer.

Studiene gir ikke holdepunkter for at BBP har en gentoksisk effekt.

4.2.3 Kreftfremkallende effekt

BBP har vært testet med hensyn på karsinogen effekt i et forsøk gjort på mus [14] og tre forsøk på rotter [14,18,25]. BBP ble administrert oralt i alle forsøkene.

I studien fra 1982 [14] ble 50 F344/N rotter og B₆C₃F₁ mus av hvert kjønn gitt 6 000 eller 12 000 ppm BBP over 28 og 103 uker. Det ble ikke funnet økt insidens av tumorer hos mus. Det ble rapportert økt insidens av mononukleær celleleukemi hos hannrotter ved 12 000 ppm. Til tross for høyere eksponering, ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økt insidens av mononukleær celleleukemi i to senere studier med samme rotterase/type, se nedenfor, [18,25]. Mononukleær celleleukemi er en tumortype som oppstår med høy rate i ueksponerte rotter av rasen F344.

I en senere NTP-studie [18] fikk grupper på 60 hannrotter (F344/N) 0, 3 000, 6 000, eller 12 000 ppm BBP (120, 240 eller 500 mg BBP/kg kroppsvekt) gjennom fôret over 2 år, mens hunnrotter av samme rase fikk 6 000, 12 000 og 24 000 ppm BBP (300, 600 eller 1200 mg BBP/kg kroppsvekt). Det ble rapportert om økt insidens av godartet tumor i bukspyttkjertelen hos hannrotter og hunnrotter (kun marginalt) etter eksponering for 500 mg BBP/kg kroppsvekt, men ikke i en tilsvarende studie med diettbegrensninger [25]. Videre ble det rapportert om økt insidens av forbigående epitelial hyperplasi i urinblæren hos hunnrotter i den konvensjonelle studien, mens det i diett-restriksjonsstudiet ble observert økt antall blærekarzinomer hos hunnrotter etter 32 måneder. I sistnevnte studier var ikke historisk kontroll tilgjengelig. Fra den 2-årige studien ble det konkludert med at resultatene ga noe holdepunkt for karsinogen aktivitet av BBP hos hannrotter, mens de ga tvetydige bevis for karsinogen effekt hos hunnrotter. Mekanismen for tumorer i bukspyttkjertel og urinblære, og dermed dens relevans for mennesker, er ikke kjent

IARC [26,27] har gjort en vurdering av BBPs kreftfremkallende effekt basert på disse studiene og konkluderte med at *"there is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of butyl benzyl phthalate. There is limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of butyl benzyl phthalate"*. BBP ble derfor plassert i gruppe 3 (*"not classifiable as to its carcinogenicity to humans"*).

4.2.4 Reproduksjonsskadelig effekt

Det ble ikke funnet epidemiologiske studier eller forsøk gjort på mennesker med hensyn på BBPs reproduksjonsskadelige effekt. Kun studiene som har vist effekter ved de laveste nivåene er beskrevet nedenfor.

I en NTP-studie [18] ble grupper á 15 hannrotter (F344/N) gjennom dietten eksponert for 20, 200 eller 2200 mg/kg kroppsvekt/dag i 10 dager eller 30, 60, 180, 550 eller 1660 mg BBP/kg kroppsvekt/dag i 26 uker. I studien hvor rottene ble eksponert over **10 dager** ga høyeste eksponering redusert kroppsvekt, vektøkning og matinntak. Ved samme dose ble det også rapportert om effekter på testikler (degenerering og redusert vekt) og lavere fertilitet, mens det ikke ble funnet signifikante forskjeller i kulldata i gruppene som ble eksponert for 20 og 200 mg/kg kroppsvekt/dag sammenlignet med kontrollgruppen. Konsentrasjonen av sædceller i bitestikkel var signifikant lavere i gruppene som ble eksponert for 200 og 2200 mg/kg kroppsvekt/dag sammenlignet med kontrollgruppen og basert på denne effekten ble det konkludert med en NOAEL på 20 mg BBP/kg kroppsvekt/dag. Det ble rapportert om de samme effektene i studien hvor rottene ble eksponert over **26 uker**, men da ved 1660 mg BBP/kg kroppsvekt/dag.

I et to-generasjonsstudie som nylig ble utført [28] ble Sprague Dawley rotter av begge kjønn eksponert for 0, 750, 3750 eller 11 250 ppm BBP via dietten, tilsvarende ca. 0, 50, 250 eller 750 mg BBP/kg kroppsvekt/dag. For **F₀-generasjonen** ble det rapportert om signifikant

vektøkning av lever og nyre og redusert vekt av eggstokker og livmor ved 750 mg BBP/kg kroppsvekt/dag. **Avkommet (F₁)** hadde en signifikant, doserelatert redusert anogenital avstand (AGD) fra 250 mg/kg kroppsvekt/dag. Ved 750 mg/kg kroppsvekt/dag ble det ved siden av redusert kroppsvekt per kull, rapportert om en signifikant økning av hannrotter med en eller flere brystvorter/areoaler. Etter dieavvenning ble det ved samme dose også rapportert om en redusert økning i kroppsvekt, organvekt (kjønnsorganer, tymus, milt). Foreldre i den høyeste eksponeringsgruppen hadde signifikant lavere parrings- og fertilitetsindices, mens antall implantatseter per kull, totalt antall unger per kull og gjennomsnittlig antall levende unger per kull på postnatal dag 0 og 4 var redusert sammenlignet med kontrollgruppen. Videre var konsentrasjonen av sædceller i bitestiklene og % av motile sædceller redusert, i tillegg til at det ble funnet histopatologiske endringer i testikkel/bitestikkel. Det ble også for **F₂-generasjonen** rapportert om signifikant redusert AGD fra 250 mg/kg kroppsvekt/dag hos hannrotter. Det ble ellers rapportert om mange av de samme effektene som for F₁-generasjonen ved 750 mg/kg kroppsvekt/dag.

I et annet to-generasjonsstudie [29] ble rottene (Sprague Dawley) eksponert for 0, 20, 100 og 500 mg BBP/kg kroppsvekt/dag ved magesonde. Hos **foreldre-generasjonen (F₀)** ble det ved 100 og 500 mg BBP/kg kroppsvekt/dag observert generelle toksiske effekter (spyttavsondring, redusert vektøkning og økt vekt av lever og nyre) og redusert vekt av eggstokker. Det ble ikke funnet en signifikant reduksjon i matinntaket, doserelaterte endringer i østrossykel eller fertilitet hos hunnrotter, makroskopiske/mikroskopiske endringer i reproduksjonssystemet, eller signifikante forskjeller i sædcellenes konsentrasjon eller motilitet. **F₁-generasjonen** hadde redusert fødselsvekt for begge kjønn i gruppene som ble eksponert for 100 og 500 mg/kg kroppsvekt/dag. Levedyktigheten var ikke påvirket. Ved høyeste dose ble det også rapportert om redusert AGD hos hannavkom og økt AGD hos hunnavkom. Det ble rapportert om makroskopiske og mikroskopiske endringer i testikkel og redusert serumnivå av testosteron i hannavkom etter puberteten i gruppen som var eksponert for 500 mg/kg kroppsvekt/dag. Forfatterne konkluderte med en NOAEL-verdi på 20 mg/kg kroppsvekt/dag for reproduksjonstoksiske effekter på både foreldre og avkom.

Studie	Dose i mg/kg kroppsvekt/dag					
	20	50	200	250	500	750
Fertilitet						
Tyl <i>et al.</i> [28]				NOAEL		LOAEL
NTP [18] (10 uker)	NOAEL		LOAEL			
Utviklingstoksisitet						
Tyl <i>et al.</i> [28]		NOAEL		LOAEL		

Tabell 1 Oversikt over NOAEL og LOAEL i studiene som har vist reproduksjonsskadelige effekter ved de laveste nivåene.

4.3 Vurdering

BBPs toksiske effekt har hovedsakelig vært undersøkt på rotter og da ved oral administrasjon. Det finnes studier som har vært gjort på arbeidstakere som har vært eksponert for en blanding av ftalater, men disse studiene har en svært begrenset verdi i vurderingen av BBPs toksiske effekt.

Kritisk effekt etter eksponering for BBP er reproduksjonsskadelig effekt. Det foreligger ingen epidemiologiske undersøkelser for denne effekten. De studiene som har vært gjort har med få unntak vært gjort på rotter og resultatene fra disse gir sterke holdepunkter for at BBP og dets metabolitter både har en negativ effekt på fertilitet og en utviklingstoksisk effekt. Ved høye BBP konsentrasjoner har det vært rapportert om redusert fertilitet, i tillegg til maternell toksisitet. Hovedeffekten som er rapportert for effekt på fertilitet er redusert relativ testikkelvekt, skade på testikkel, bitestikkel, prostatakjertel, sædblære og redusert konsentrasjon av sædceller i bitestikkel. I forsøk gjort med BBP eller dets metabolitter har utviklingstoksisiteten vist seg som dødfødsler, avkom med redusert forstervekt og misdannelser. Mekanismen bak disse effektene er ikke kjent. Maternell toksisitet har vist seg som redusert vektøkning og økt levervekt, med påfølgende redusert matinntak.

Flere studier har rapportert at oral administrasjon av BBP forårsaker utviklingstoksisk effekt hos rotter. Tyl *et al.* [28] rapporterte om en doseavhengig reduksjon i AGD fra 250 mg/kg kroppsvekt/dag både i F₁- og F₂-generasjon i et to-generasjonsstudie. NOAEL i studien var 50 mg/kg kroppsvekt/dag for avkommet. Det er hevdet at reduksjon i AGD ved fødsel og brystvorteliknende areoler hos hannrotter er de mest følsomme indikatorer for antiandrogen aktivitet [30], og disse endepunktene er nå inkludert i revidert OECD 416 guidelines dokument "Two Generation Reproduction Toxicity Study". Redusert AGD ble også rapportert av Nagao *et al.* [29] ved 500 mg/kg kroppsvekt/dag. For negativ effekt på fertilitet er det rapportert om redusert konsentrasjon av sædceller i bitestikkel hos rotte fra 200 mg BBP/kg kroppsvekt/dag. NOAEL-verdien i studien var 20 mg/kg kroppsvekt/dag [18]. Denne effekten er også vist i andre studier. "No effect-level" for rotter for reproduksjonsskadelig effekt ligger mellom 20 og 200 mg/kg kroppsvekt/dag.

Sett sammen med mangelen på gentoksiske effekter finnes det ikke holdepunkter for å si at BBP har en karsinogen effekt. Det er ikke vist at BBP har en sensibiliserende effekt.

5. Bruk og eksponering

Gruppen ftalater består av mange forskjellige stoffer, og brukes særlig for å mykne plasstoffet polyvinylklorid (PVC). Myk PVC blir brukt i gulvbelegg, tapet, plastfilm, maling, lim, tetningsmidler og bilpleieprodukter for å nevne noen. Ftalater brukes også i maling og andre bygningsprodukter, i produkter for overflatebehandling av lær og klær, samt i kosmetikk, særlig negleprodukter. Ftalater i myk PVC og andre plastprodukter er ikke kjemisk bundet, og eksponering for ftalater forekommer både under produksjon av de rene stoffene og i fremstilling og håndtering av produkter som inneholder ftalater.

5.1 Data fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2001) viser at benzylybutylftalat inngår i 61 deklarasjoner (177 produkter), med til sammen 15,4 tonn. I tabellene under oppgis bransjer og produkter der benzylybutylftalat brukes og inngår. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter benzylybutylftalat inngår, men bruken svarer til det som nevnes innledningsvis i kapittel 5.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		15,4
35.11	Bygging og reparasjon av fartøyer	1,1
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	3,4
45.441	Malerarbeid	4,1

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor benzylbutylftalat benyttes.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		15,4
M0500	Maling (lakk)	1,2
M0599	Andre malinger og lakker	5,4

Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder benzylbutylftalat.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Det finnes ingen måledokumentasjon for benzylbutylftalat i STAMIs database EXPO (2002), og vi har heller ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetaking: OVS-Tenax, O104 eller på membranfilter (metoden er under utarbeidelse ved Statens Strålskyddsinstitut), N 5020.

Analysemetode: Gasskromatografi/flamme ionisasjons detektorer

OVS-Tenax = OSHA Versatile Sampler, kommersielt tilgjengelig prøvetaker med en kombinasjon av filter og absorbent.

O 104 henviser til metode i OSHA Analytical Methods Manual, OSHA, Salt Lake City, Utah, USA:
<http://www.osha-slc.gov/dts/sltc/methods/index.html>

N 5020 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle benzylbutylftalat med direktevisende utstyr.

6. Vurdering

Kritisk effekt etter eksponering for BBP er reproduksjonsskade.

De aller fleste studiene har vært gjort på rotter, og resultatene fra disse gir sterke holdepunkter for at BBP og dets metabolitter både har en negativ effekt på fertilitet og en utviklingstoksisk

effekt. Ved høye BBP konsentrasjoner har det vært rapportert om redusert fertilitet. Hovedeffekten er redusert relativ testikkelvekt, skade på testikkel, bitestikkel, prostatakjertel, sædblære og redusert konsentrasjon av sædceller i bitestikkel. I forsøk gjort med BBP eller dets metabolitter har utviklingstoksiciteten vist seg som dødfødsler, redusert forstervekt og misdannelser.

I studien til Tyl *et al.* [28] ble det vist negativ effekt på fertilitet hos rotter ved 200 mg/kg kroppsvekt/dag. NOAEL for studien var 20 mg/kg kroppsvekt/dag. I samme studie ble det vist en utviklingstoksisk effekt med LOAEL-verdi 250 mg/kg kroppsvekt/dag. NOAEL for studien var 50 mg/kg kroppsvekt/dag.

Det foreligger sterke holdepunkter for at BBP og dets metabolitter både har en negativ effekt på forplantning og en utviklingstoksisk effekt, og vi anser disse til dels irreversible skadene som svært alvorlige. Det finnes ingen epidemiologiske undersøkelser for denne effekten, men vi mener allikevel at det er grunnlag for at BBP får anmerkningen R for reproduksjonsskadelig effekt.

Det er ikke funnet noen humane inhalasjonsstudier som kan brukes for å vurdere BBPs toksiske effekt alene. Eksponeringsstudier har vært gjort på arbeidstakere som har arbeidet med PVC, men siden disse arbeidstakerne har vært utsatt for en blandingseksponering, er disse studiene av en svært begrenset verdi.

Det er ikke funnet studier som tyder på at BBP forårsaker verken primær irritasjon eller sensibilisering etter eksponering for ufortynnet BBP.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har ikke eksponeringsdata for benzybutylftalat, og har dermed ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene. På bakgrunn av at det foreligger sterke holdepunkter for at BBP og dets metabolitter både har en negativ effekt på forplantning og en utviklingstoksisk effekt, foreslår vi følgende administrative norm for benzybutylftalat:

1 mg/m³, med anmerkningen R (reproduksjonsskadelig).

8. Ny administrativ norm

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

1 mg/m³, med anmerkningen R (reproduksjonsskadelig).

9. Referanser

1. Risikovurderingsrapport for benzylbutylftalat i EUs program for risikovurdering av eksisterende kjemikalier (utkast av mai, 2002).
2. NTP-CERHR Expert Panel Report on benzylbutylphthalate (2000). National Toxicology Program-Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction.
3. PATTY'S toxicology. (2001). Esters. 5. Utgave: s. 867-873
4. Eigenberger DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Tox Environ Health* 1986 17;445- 56.
5. Ericson NG. The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dis. Abstr* 1965;26:3014-5.
6. Elsis AE, Carter DE and Sipes IG. (1989). Dermal absorption of diesters in rats. *Fund Appl Toxicol.* 12: 70-77.
7. Mint A, Hotchkiss SA and Caldwell J (1994) Percutaneous absorption of diethylphthalate through rat and human skin in vitro. *Toxicol In Vitro* 2: 251-256.
8. Agarwal, D.K., Maronpot, R.R., Lamb, J.C. & Kluwe, W.M. (1985). Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology.* 35: 189-206
9. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ and Brock JW. (2000). Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ. Health Perspect.* 108 (10): 979-982.
10. Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, Lopukhova KA, Makarenko YL, Malyar LM, Shakhova TK. (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ Health Perspect.* Jan;3:175-8.
11. Nielsen, J., Åkesson, B. and Skefring, S. (1985) Phthalate Ester Exposure - Air Levels and Health of Workers Processing Polyvinylchloride. *Am. Ind. Hyg.Assoc.* 46 (11) 643-647
12. Hagmar L., Åkesson B., Nielsen J., Andersson C., Linden K., Attewell R., and Möller T (1990) Mortality and Cancer Morbidity in Workers Exposed to Low Levels of Vinyl Chloride Monomer at a Polivinyll Chloride Processing Plant. *American Journal of Industrial Medicine* 17, 553-565 (1990)
13. Hammond, B.G., Levinskas, G.J., Robinson, E.C. & Johannsen, F.R. (1987). A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phtahalate. *Toxicol Ind Health.* 3 (1):79-98
14. NTP. (1982). National Toxicology Program. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769. Technical Report serie no. 213. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study).
http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html
15. Statsek NK. (1974). Hygienic studies of some esters of phthalic acid and of polyvinylchloride materials plasticied by them. *Gig. Sanit.*, 6; 25-28.
16. Mallette FS and von Haam E. (1952). Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. *Arch. Ind. Hyg. Occ. Med.*, 6; 231-236.
17. Calley D, Autian J and Guess WL. (1966). Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.*, 55; 158-162.
18. NTP. (1997a). National Toxicology Program. Report No. 458, NIH publication No. 97-3374. Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies).
http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html

19. Piersma, A. H., Verhoef, Aa., te Biesebeck, JD., Pieters, M. N. & Slob, W. (2000). Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reproductive Toxicology*. 14: 417-425
20. Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B and Cannon C. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 10; 1-175.
21. LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R and Isfort RJ. (1996). The pH 6.7 Syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mut. Res.*, 356; 85-127.
22. Valencia R, Mason JM, Woodruff RC and Zimmering S. (1985). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*. 7; 325-348.
23. Bishop JB, Teaf CM and Bhooshan B. (1987). Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injections of males with butyl benzyl phthalate (BBP). *Environmental Mutagenicity Society (EMS) 9, Suppl.8*, 15 (abstract).
24. Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S and Brooks AN. (1997). Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalates from conception to weaning. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 26; 102-118.
25. NTP. (1997b). National Toxicology Program. Report No. 460, NIH publication No. 95-3376. Effects of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice.
http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html
26. IARC, 1982: http://193.51.164.11/cgi/iHound/Chem/iH_Chem_Frames.html
27. IARC, 1999: http://193.51.164.11/cgi/iHound/Chem/iH_Chem_Frames.html
28. Tyl RW, Myers CB and Marr MC. (2001). Two-generation reproductive toxicity evaluation of Butyl Benzyl Phthalate administered in the feed to CD (Sprague-Dawley) rats. RTI Project No. 65C-0726-200, RTI Protocol No. RTI-761.
29. Nagao, T., Ohta, R., Marumo, H., Shindo, T., Yoshimura, S. & Ono, H. (2000). Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reproductive Toxicology*. 14: 513-532
30. Gray LE, Kelce WR, Wiese T, Tyl R, Gaido K, Cook J, Klinefelter G, Desaulniers D, Wilson E, Zacharewski T, Waller C, Foster P, Laskey J, Reel J, Giesy J, Laws S, McLachlan J, Breslin W, Cooper R, Di Giulio R, Johnson R, Purdy R, Mihaich E, Safe S, Sonnenschein C, Welshons W, Miller R, McMaster S and Colborn T. (1997). Endocrine screening methods workshop report: detection of estrogenic and androgenic hormonal and antihormonal activity for chemicals that act via receptor or steroidogenic enzyme mechanisms. *Reprod. Toxicol.*, 11; 719-750.