

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for nitrobenzen**

## Forord

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

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

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

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

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

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

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

## Innholdsfortegnelse

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

## 1. Stoffets identitet

Navn:	Nitrobenzen
Kjemisk formel:	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
CAS-nr.	98-95-3
EINECS-nr:	202-716-0
EC-nr:	202-716-0

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for nitrobenzen er 1 ppm, 5 mg/m<sup>3</sup> med anmerkning H (hudopptak).

### 2.2 Grenseverdi fra EU

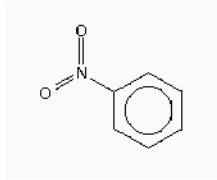
*IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):*  
0,2 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, anmerkningen H.

### 2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timers verdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup>	HK
Sverige	AFS 2005:17	8 timers verdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup> Korttidsverdi: 2 ppm, 10 mg/m <sup>3</sup>	H
Finland	Htp-värden 2005	8 timers verdi: 0,2 ppm, 1 mg/m <sup>3</sup> Korttidsverdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup>	H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timers verdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup> Korttidsverdi: 2 ppm, 10 mg/m <sup>3</sup>	H
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timers verdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup>	H
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)		Ikke angitt
NIOSH	MAK (DFG; 2006)	8 timers verdi: 1 ppm, 5 mg/m <sup>3</sup>	H
MAK	Direktiv 2006/15/EC		Ikke angitt

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt:	123,11
Kjemisk formel:	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
Molekylstruktur:	



Fysisk tilstand:	Lyse, gule krystaller eller oljeaktig vannuløselig væske.
Kokepunkt:	211°C
Smeltepunkt:	5,7 °C
Damptrykk (20 °C):	20 Pa

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

Nitrobenzen tas lett opp i kroppen via inhalasjon, hudopptak og svelging. Ved eksponering i arbeidsmiljø er inhalasjon og hudopptak de viktigste opptaksveiene. Nitrobenzen metaboliseres i leveren til nitrosobenzen som videre metaboliseres til fenylhydroksylamin. Nitrosobenzen er reaktivt og kan danne konjugater med glutation og SH-holdige proteiner. Det meste av absorbert nitrobenzen blir tilslutt omdannet til p-nitrofenol og p-aminofenol (Ikeda and Kita 1964).

Giftighet i blod, nervesystem og lever er beskrevet hos både mennesker og forsøksdyr. En enkel oral administrasjon av nitrobenzen hos rotter (ca. 200 mg/kg kroppsvekt) førte til dannelse av methemoglobin (Goldstein et al. 1984), mens en dose på ca. 500 mg/kg kroppsvekt førte til blødninger og patologiske forandringer i hjernestammen og lillehjernen (Morgan et al. 1985). Inhalasjon av 10-25 ppm i 2 uker hos rotter og 5-10 ppm i 13 uker hos mus ga lesjoner i lever, nyrer, milt og testikler, i tillegg til methemoglobinemi og patologiske hjerneforandringer (Hamm 1984; Medinsky og Irons 1985).

Den laveste dødelige dosen hos mennesker er rapportert å være 35 mg/kg (Sax 1984).

Personer som er langvarig eksponert for nitrobenzen utvikler cyanose etter en viss latensperiode, på grunn av dannelse av methemoglobin i blodet. Methemoglobin er ikke i stand til å transportere oksygen til celler og vev. Et nivå av opptil 5% methemoglobin i blodet betraktes som tolerabelt. De klassiske symptomene på kronisk eksponering er tretthet, nedsatt appetitt, mageplager, svimmelhet og depresjon. På et senere stadium kan anemi, forstyrrelser i lever- og nyrefunksjoner samt dannelse av Heinz legemer forekomme. Det er ikke funnet klare utviklingseffekter på foster (teratogene effekter) som skyldes eksponering for nitrobenzen (IARC 1996).

#### *Gentoksisitet:*

I Ames test med *S. typhimurium* ble det ikke påvist signifikant mutagen aktivitet av nitrobenzen (Chiu et al. 1978, Beauchamp et al. 1982). Etter evaluering av genetiske effekter av nitrobenzen i eksperimentelle systemer, har IARC konkludert med at nitrobenzen ikke har

gentoksiske effekter verken i bakterier eller pattedyr og at nitrobenzen også var inaktivt hos pattedyr *in vivo* (IARC 1996).

#### *Kreftfremkallende effekter:*

Nitrobenzen ble undersøkt for kreftfremkallende effekter i mus og to rottearter i inhalasjonsstudier (Cattley et al. 1994, 1995). I museforsøket ble dyrene (70 av hvert kjønn) behandlet i inhalasjonskammer med henholdsvis 0 ppm (kontrollgruppe), lav (5 ppm), moderat (25 ppm) og høy (50 ppm) dose av nitrobenzen (tilsvarende 0, 25, 125 og 250 mg/m<sup>3</sup>) 6 timer per dag, 5 dager/uke i 24 måneder. Hyppighet av svulster i lunger var betydelig høyere i behandlede hanner: 9/68 i kontroller, 21/67 i 5 ppm gruppen, 21/65 i 25 ppm gruppen og 23/65 i 50 ppm gruppen. Den gjennomsnittlige spontane raten for denne svulsttypen var ca 23 % målt over mange ulike studier ved laboratoriet (Haseman et al. 1998). Hyppighet av svulster i skjoldbruskkjertel var betydelig høyere i behandlede hanner: 0/65 i kontroller, 4/65 i 5 ppm gruppen, 1/65 i 25 ppm gruppen og 7/64 i 50 ppm gruppen. Forekomsten av svulster i lever (adenomer og karsinomer kombinert) var ikke signifikant forskjellig hos eksponerte dyr sammenlignet med kontrollgruppen. Brystkreft ble funnet i 5/60 hunner sammenlignet med 0/48 kontrollhunner.

I forsøk med 2 rottearter ble det brukt henholdsvis 0, 1, 5 og 25 ppm nitrobenzen i inhalasjonskammer, 6 timer/dag, 5 dager/uke i 24 måneder. Et sammendrag av resultatene er som følger: Hos Fischer 344-rotter ble det funnet en statistisk signifikant sammenheng mellom eksponering for nitrobenzen og forekomst av svulster i lever (adenomer og karsinomer kombinert). De fleste svulstene var godartede. Hyppighet av svulster i skjoldbruskkjertel hos hannrotter var relatert til eksponeringsdose for nitrobenzen. Forekomsten av polypper i livmorslimhinne var betydelig høyere blant eksponerte hunnrotter. Eksponerte hannrotter hadde økt hyppighet av nyresvulster (adenomer). Det ble påvist en økende alvorlighet av sykdommer i nyrene (nefropati) hos eksponerte dyr.

I CD-rotter var det økt hyppighet av leversvulster (adenomer og karsinomer) relatert til eksponeringsdose for nitrobenzen. Hyppighet av pigmentering av Kupffer-celler var større i eksponerte grupper enn blant kontroller. (Cattley et al. 1994, 1995)

IARC har i sin monograf fra 1996 klassifisert nitrobenzen som et gruppe 2B karsinogen (mulig karsinogen) med inadekvat dokumentasjon for å være kreftfremkallende hos mennesker.

#### *SCOEL vurdering*

De toksiske effektene av nitrobenzen er kompliserte og stoffet har flere målorganer (inkludert nese, milt, lever, nyrer, lunger og røde blodceller). Dannelse av methemoglobin i blodet hos mennesker og forsøksdyr etter opptak av nitrobenzen via luftveier, hud eller mage/tarm er godt dokumentert. Et nivå på 5% methemoglobin betraktes som akseptabelt. I inhalasjonsstudier med dyr har 5 ppm nitrobenzen ført til dannelse av methemoglobin (Hamm 1984; Cattley et al. 1995) og tilsvarende dose hos mennesker var 6 ppm (Pasceri et al. 1958). En luftkonsentrasjon på 1 ppm (5 mg/m<sup>3</sup>) ble betraktet som NOAEL (ACGIH 1996) med hensyn til dannelse av methemoglobin. Eksponeringsgrensen i arbeidsmiljø er satt til 1 ppm i de fleste land, basert på evalueringen fra ACGIH i USA.

Det er antatt at nitrobenzen er et eksperimentelt karsinogen hvor mekanismene for kreftutvikling er ikke-gentoksiske. Disse mekanismene er ikke fullstendig forstått. På basis av kreftfremkallende effekter i eksperimentelle dyremodeller med langvarig inhalasjon av 5 ppm nitrobenzen, og at det er minimale helseeffekter slik som pigmentering i nesen ved 1 ppm, bør

en helsebasert OEL for nitrobenzen ligge under 1 ppm. SCOEL anbefaler en OEL (TWA) på 0.2 ppm (1mg/m<sup>3</sup>) som grenseverdi over 8 timer.

Nitrobenzen kan tas opp gjennom huden (BUA 1991) og bør ha hudenmerkning.

Nyere studier enn de som er brukt i SCOEL dokumentet støtter at nitrobenzen kan ha kreftfremkallende egenskaper. Studier har vist at nitrobenzen kan føre til DNA-skader i form av DNA fragmentering i COMET assay. DNA-fragmentering er påvist både i humane celler i kultur eksponert for nitrobenzen og i organer isolert fra rotter eksponert for nitrobenzen via inhalasjon (\*Mattioli F et al. 2006). Disse studier viser enkel- og dobbeltråd DNA fragmenter som kan tyde på en oksidativ skademekanisme. I en studie utført på mus er det vist at nitrobenzen direkte bindes til DNA og danner DNA-addukter, noe som kan føre til mutasjoner (\*Li H et al. 2003). Det kan derfor tenkes at nitrobenzen også virker via gentoksiske mekanismer. Dette kan endre konklusjoner trukket i SCOEL dokumentet om eventuelle kreftfremkallende egenskaper til nitrobenzen.

## 5. Bruk og eksponering

Nitrobenzen forekommer i hovedsak som et industrielt mellomprodukt ved produksjonen av anilin og anilinderivater. Yrkesmessig eksponering kan skje gjennom innånding og hudopptak.

### 5.1 Data fra produktregisteret

Produktregisteret har ikke registrert deklarasjoner hvor klorethan inngår.

### 5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Det er ikke fremlagt eksponeringsdokumentasjon fra EXPO eller berørte bedrifter hvor nitrobenzen er påvist.

### 5.3 Prøvetakings- og analysemetoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Silicagelrør	Gasskromatografi	NIOSH metode 2005
XAD-2 rør	Gasskromatografi	ASS M1022

## 6. Vurdering

Kritisk effekt etter eksponering for nitrobenzen er vanskelig å angi ettersom stoffet har flere målorganer. Dannelse av methemoglobin hos mennesker er dokumentert allerede ved konsentrasjoner på 6 ppm.

Det er tidligere antatt at nitrobenzen verken har gentoksiske eller kreftfremkallende egenskaper. Nyere studier indikerer imidlertid at dette kan være feil, ettersom det er vist at nitrobenzen kan føre til DNA-skader i form av DNA fragmentering i COMET assay. DNA-fragmentering er påvist både i humane celler i kultur eksponert for nitrobenzen og i organer

isolert fra rotter eksponert for nitrobenzen via inhalasjon (\*Mattioli F et al. 2006). Disse studier viser enkel- og dobbeltråd DNA fragmenter som kan tyde på en oksidativ skademekanisme. I en studie utført på mus er det vist at nitrobenzen direkte bindes til DNA og danner DNA-addukter, noe som kan føre til mutasjoner (\*Li H et al. 2003). Det kan derfor tenkes at nitrobenzen også virker via gentoksiske mekanismer. Dette kan endre konklusjoner trukket i SCOEL dokumentet om eventuelle kreftfremkallende egenskaper til nitrobenzen. Ser man samlet på den foreliggende dokumentasjonen er det likevel vår vurdering at de gentoksiske og kreftfremkallende effektene foreløpig ikke er godt nok dokumentert.

Det er vel dokumentert at nitrobenzen tas opp gjennom huden.

## **7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm**

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

**8 timersverdi: 0,2 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen H (hudopptak).**

## **8. Ny administrativ norm**

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

**0,2 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen H (hudopptak), R (reproduksjonstoksisk) og K (kreftfremkallende).**



## 9. Referanser

American Conference of Governmental Industrial Hygienist (ACGIH). Nitrobenzen: In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 1996; 6<sup>th</sup> edition: vol. 2, pp. 1096-1099.

Beauchamp RO, Irons RD, Rickert DE, Couch, DB, Hamm TE. A critical review of the literature on nitrobenzene toxicity. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1982;11:33-84.

Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker (BUA). Nitrobenzol. 1991;BUA Stoffbericht 59 VCH, Weinheim.

Cattley RC, Everitt JI, Gross EA, Moss OR, Hamm, TE, Popp JA. Carcinogenicity and toxicity of inhaled nitrobenzene in B6C3F1 mice and F344 and CD rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:328-340.

Cattley RC, Everitt JI, Gross EA, Moss OR, Hamm TE, Popp JA. Erratum. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;25:195.

Chiu CW, Lee LH, Wang CY, Bryan GT. Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 1978;58:11-22.

Goldstein RS, Chism JP, Sherrill JM, Hamm TE. Influence of dietary pectin on intestinal microflora metabolism and toxicity of nitrobenzene. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984;75:547-553.

Haseman et al. Spontaneous neoplasm incidence in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicol Path.* 1998;26:428-441.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Nitrobenzene. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1996;65:380-408.

Ikeda M, Kita A. Excretion of p-nitrophenol and p-aminophenol in the urine of a patient exposed to nitrobenzene. *Br J Ind Med.* 1964;21:210-213.

\*Li H, Wang H, Sun H, Liu Y, Liu K, Peng S. Binding of nitrobenzene to hepatic DNA and haemoglobin at low doses in mice. *Toxicology Letters.* 2003;139:25-32.

\*Mattioli F, Martelli A, Gosmar M, Garbero C, Manfredi V, Varaldo E, Torre G. C, Brambilla G. DNA fragmentation and DNA repair synthesis induced in rat and human thyroid cells by chemicals carcinogenic to the rat thyroid. *Mut Res.* 2006;609:146-153.

Medinsky MA, Irons, RD. Sex, strain and species differences in response of rodents to nitrobenzene vapors. In: *The Toxicity of Nitroaromatic Compounds* (D.E. Rickert, ed.). 1985;35-51. Hemisphere Publishing, New York, NY.

Morgan KT, Gross EA, Lyght O, Bond JA. Morphologic and biochemical studies of a nitrobenzene-induced encephalopathy in rats. *Neurotoxicology* 1985;6:

105-111.

Pasceri L, Magos L, Batskor A. Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. Arch Ind Hlth. 1958;18:1-8.

Sax NI. Dangerous Properties of Industrial Materials, 6th ed. Van Nostrand Reinhold, New York. 1984;2010

**Referanser merket med ”\*” er ikke sitert i SCOEL dokumentet**