

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)**

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 fagfelleverderte 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

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

## 1. Stoffets identitet

Navn:	Di(2-etylheksyl)ftalat
Cas-nr:	117-81-7
EINECS nr:	204-211-0
Synonymer:	DEHP, di-sec-oktyl ftalat, 1,2-benzendikarboksylysyre, bis(2-etylheksyl)ester, bis(2-etylheksyl)o-ftalat, di-(2-etylheksyl)ftalat, bis(2-etylheksyl)ftalat, etylheksylftalat

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm er 3 mg/m<sup>3</sup>.

### 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

ACGIH, USA	ACGHI <sup>®</sup> 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs <sup>®</sup> )	8 t: 5 mg/m <sup>3</sup> , A3	A3 = Stoffet er kreftfremkallende i dyreforsøk men relevansen for mennesker er ikke kjent
MAK, Tyskland	MAK (DFG; 2003)	8 t: 10 mg/m <sup>3</sup>	

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

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

<sup>2</sup> [http://www.av.se/regler/afs/2000\\_03.pdf](http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac\\_waarden\\_cas](http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas)

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

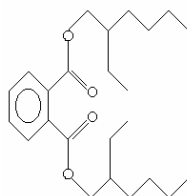
<sup>5</sup> <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Denne toksikologiske vurderingen er hovedsakelig basert på Risikovurderingsrapport for di(2-etylheksyl)ftalat [1] i EUs program for risikovurdering av eksisterende kjemikalier, NTP-CERHR Expert Panel Report on di(2-ethylhexyl)phthalate [2] og artikler omtalt i disse. I tillegg er ACGIHs kriterie-dokument [3] og PATTYs toxicology [4] gjennomgått. Det har også vært gjort søk etter nyere publikasjoner på DEHP.

Dokumentet retter seg mot de studiene som anses viktige for fastsettelse av en administrativ norm for DEHP og da særlig studiene som beskriver kritisk effekt.

Cas-nr:	117-81-7
EINECS nr:	204-211-0
Navn:	Di(2-etylheksyl)ftalat
Synonymer:	DEHP, di-sec-oktyl ftalat, 1,2-benzendikarboksylysyre, bis(2-etylheksyl)ester, bis(2-etylheksyl)o-ftalat,
Molekylformel:	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
Molekylstruktur:	



Molekylvekt:	390,54
Fysisk tilstand:	væske ved romtemperatur
Spesifikk gravitet (20 °C):	0,9861
Kokepunkt:	230 °C
Smeltepunkt:	- 55 °C
Tetthet:	0,980-0,985 g/cm <sup>3</sup> ved 25 °C

Damptrykk ved 20 °C:	0,00000004 - 0,0014 Pa (flere verdier i litteraturen)
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log $K_{ow}$ ):	4,9 – 9,6 (flere verdier i litteraturen)
Løselighet:	Uløselig i vann (0,003-1,3 mg/l ved 20-25 °C) Løselig i de fleste organiske løsemidler
Omregningsfaktor (20 °C):	1 ppm = 16,23 mg/m <sup>3</sup> , 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,06 ppm

DEHP er en lys, viskøs væske. DEHP har ingen karakteristisk lukt eller lukteterskel. Ved lave konsentrasjoner i luft (0,015 mg/m<sup>3</sup>) forekommer DEHP som damp, mens stoffet forekommer som ultrafin aerosol ved høye konsentrasjoner (>300 mg/m<sup>3</sup>).

## 4. Toksikologiske data

### 4.1 Toksikokinetikk

#### 4.1.1 Opptak

DEHP tas opp i magetarmtrakten etter oral administrasjon. Hos rotter, primater og mennesker ligger opptaket på rundt 50 % for doser opp til ca. 200 mg/kg kroppsvekt [1]. Oralt administrert DEHP tas mer effektivt opp over tarmen hos rotter sammenlignet med hos mennesker og andre primater. En studie av Sjøberg og medarbeidere [5,6] indikerer også aldersrelaterte forskjeller i absorpsjonsgrad og dermed total systemisk eksponering for MEHP og dets metabolitter innen arten, med klart høyere nivå av metabolitten MEHP og metabolitter hos unge rotter etter administrasjon ved magesonde sammenlignet med eldre rotter.

Det finnes ikke tilsvarende data for opptak etter inhalasjon og dermal applikasjon av DEHP. Tilgjengelige data indikerer at DEHP kan tas opp over lungene, mens opptaket gjennom huden er begrenset. Det har vært gjort både *in vivo* og *in vitro* studier mhp. dermalt opptak av DEHP [1] både på mennesker og forsøksdyr. Med unntak av en studie [7] har DEHP vært applisert direkte på huden. Generelt er det vanskelig å sammenlikne disse, da studiene varierer i forsøksbetingelsene, som applisert dose, levende vs. død hud, type reseptorvæske (med og uten etanol), temperatur etc. Studiene til Scott *et al.* [8] og Barber *et al.* [9] indikerer at rottehud er fire ganger mer permeabel for DEHP enn menneskehud.

DEHP passerer gjennom placenta til foster. DEHP kan også overføres til avkommet gjennom morsmelk.

#### 4.1.2 Metabolisme og distribusjon

Metabolismen av DEHP involverer mange stoffskifteveier og gir mange metabolitter. Første trinn i metabolismen av DEHP er hydrolyse til mono(2-etylheksyl)ftalat (MEHP) og 2-etyl heksanol (2-EH). Den hydrolytiske kløyvingen skjer i tarmen ved hjelp av lipaser fra bukspyttkjertelen. Dette trinnet er felles for de fleste arter som har vært undersøkt, men raten av dannelsen av MEHP etter oralt inntak varierer mellom artene. Den hydrolytiske aktiviteten er større hos mus enn hos rotte, som igjen er høyere enn hos marsvin og hamster [4]. Biotilgjengeligheten av DEHP etter oralt opptak er høyere hos rotter enn hos aper. Mennesker metaboliserer DEHP som andre primater [4]. Andre eksponeringsveier gir mindre MEHP pga. relativt lavere aktivitet av hydrolytiske enzymer. MEHP oksideres videre i leveren via flere stoffskifteveier.

Det er hovedsakelig MEHP og dets hydrokso- og ketometabolitter som er toksiske, og det er disse metabolittene som induserer peroksisom proliferasjon i leverceller hos gnagere (se senere). En av artsforskjellene i metabolismen av DEHP later til å være at oksidasjon av MEHP spiller en viktig rolle hos rotter, men ikke hos ikke-humane primater.

Distribusjonen av DEHP og dets metabolitter er lite kjent, men komparative studier har vist at variasjoner mellom artene i distribusjon er heller kvantitativ enn kvalitativ. I en slik studie ble det vist høyere vevskonsentrasjoner av DEHP hos rotter enn hos aper. Tilgjengelige data tyder ikke på at DEHP bioakkumuleres.

#### 4.1.3 Utskillelse

Det finnes lite publiserte data på utskillelse av DEHP etter inhalasjon, men det har vært rapportert 90 % utskillelse (52 % i urin og 39 % i avføring) hos rotter etter inhalasjon av 100 mg/m<sup>3</sup> i 6 timer [10]. Etter oralt inntak skilles DEHP og dets metabolitter hurtig og i stor utstrekning ut gjennom urin og avføring.

I en human referansepopulasjon (289 personer) ble nivået av urinmetabolitter av ftalat målt av Blount og medarbeidere [11]. Det ble funnet 15,2 µg MEHP/g kreatinin i urin (95 persentil). Den høyeste konsentrasjonen ble målt til å være 192 µg MEHP/g kreatinin i urin. Denne konsentrasjonen stemmer bra overens med nivået rapportert fra arbeidstakere eksponert for DEHP under bearbeiding av PVC [12]. I Blount *et al.* var nivået av monoetylftalat, monobutylftalat og monobenzylftalat høyere. Dette ble forklart med lavere eksponering for DEHP, lagring i fettvev eller at DEHP ble utskilt som andre metabolitter.

## 4.2 Toksikodynamikk

### Epidemiologiske studier

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

I Nielsen *et al.* [13] ble en eventuell sammenheng mellom eksponering for ftalater i arbeidsatmosfæren og symptomer fra det perifere nervesystem (PNS) og andre kliniske symptomer undersøkt. Studien inkluderte 54 eksponerte og 5 ueksponerte (referansegruppe) mannlige arbeidstakere. Arbeidstakerne bearbeidet PVC (varmebehandling) ved produksjon av tynn plastfilm og golvbelegg, og var eksponert for ftalater DEHP, di-isodecylftalat og benzylbutylftalat. Arbeidstakerne ble delt inn i tre grupper basert på et gjennomsnittlig eksponeringsnivå for ftalater (totalt) på 0,1, 0,2 eller 0,7 mg/m<sup>3</sup>. Gjennomsnittlig eksponeringstid var 8 år. Ingen av arbeidstakerne rapporterte om symptomer som kunne indikere arbeidsrelatert obstruktiv lungesykdom. Lungefunksjonstester viste en signifikant redusert vitalkapasitet og FVC<sub>1</sub> (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 DEHP i bedrifter som produserer PVC-produkter, men det kan ikke trekkes konklusjoner pga. blandingseksponering [14].

Milkov og medarbeidere [15] undersøkte 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 og høyere alkylftalater og periodevis DEHP, benzylbutylftalat og diisooktylftalat. Eksponeringstiden varierte fra 0,5 til mer enn 10 år, mens eksponeringen i arbeidssonen strakk seg fra 1,7 til 66 mg/m<sup>3</sup> (total ftalat). Det ble rapportert om moderat uttalt toksisk polynevritt, hvor frekvens og grad økte med økende eksponeringstid. Det ble også funnet redusert eksitabilitet av vestibulær- og luktreseptorer. Siden eksponeringen for DEHP kun var perodisk og det meste av eksponeringen var for dibutylftalat og høyere alkylftalater, gir ikke studien noen informasjon om DEHPs toksiske effekt.

## Studier gjort på dyr

### 4.2.1 Organtoksisitet

#### Akutt toksisitet

DEHPs akutte toksisitet har vært undersøkt både etter oral administrasjon, dermal applikasjon og inhalasjon [4]. Orale LD<sub>50</sub>-verdier fra rotte, mus og kanin, som strekker seg fra >25,6 g/kg (mus) til >34,5 g/kg (rotte), indikerer at DEHP har en lav akutt toksisk effekt. Tilsvarende gjelder for akutt toksisitet ved hudkontakt, hvor LD<sub>50</sub>-verdier på > 20 ml/kg og > 10 ml/kg er rapportert for henholdsvis kanin og marsvin. For inhalasjon ble det for rotte rapportert om en LC<sub>50</sub>-verdi på mellom 4000-8700 mg/m<sup>3</sup>.

#### 4.2.2 Irritativ effekt

Det ble ikke funnet publiserte data på irritativ effekt, men i EUs risikovurderingsrapport [1] rapporteres det at DEHP har vært testet for irritativ effekt på hud i tre godt dokumenterte dyrestudier. I to av disse hadde DEHP en lett irritativ effekt. Det ble også rapportert om en lett irritativ effekt på øye i forsøksdyr.

#### 4.2.3 Effekt på lever og nyre

Flere studier har vist en tydelig toksisk effekt på lever (økt vekt, forstørret lever forårsaket av levercelle proliferasjon, peroksisom proliferasjon og tumorer i leverceller) hos gnagere, men ikke hos aper. Menneskets lever er mindre følsom for levertoksiske effekter, noe som kan forklares ved lavere nivå av peroksisomproliferator reseptor(PPAR)-α [16]. Videre er der også genetiske variasjoner mellom arter som gjør PPAR-α i human lever mindre aktiv enn PPAR-α hos gnagere [17]. Fra dyreforsøk har det vært rapportert om doserelatert økning i nyrevekt, samt pigmentering av nyretubuli og nyresykdom (nefropati), etter eksponering for DEHP [18]. David og medarbeidere konkluderte i en studie publisert året etter [19] at effektene på både lever og nyre var reversible. DEHP er en peroksisom proliferator.

#### 4.2.4 Gentoksisk effekt

Både DEHP og MEHPs gentoksiske effekt har vært testet i et stort antall korttidstester som inkluderer genmutasjonstudier i bakterier, gjærceller, pattedyrceller og gnagere både i nærvær av og



i fravær av mikrosomal aktivering [1]. Resultatene har vært negative i de fleste *in vitro*- og *in vivo*-studiene som har vært gjort mhp. genmutasjoner, DNA-skader og kromosomale effekter. Studier som har gitt positive resultater har vist celletransformasjon, induksjon av aneuploidi og celleproliferasjon. Disse testsystemene er imidlertid følsomme for flere ikke-gentoksiske stoffer som tumor promotere og/eller peroksisom proliferatorer.

Tilgjengelige data tyder ikke på at DEHP har en gentoksisk effekt. De fleste vurderinger (av databasen) av både positive og negative resultater har konkludert med at DEHP ikke har en gentoksisk effekt [1,2,20,21,22].

#### 4.2.5 Kreftfremkallende effekt

I en NTP-studie [24] ble 50 F344/N rotter av hvert kjønn gitt 6 000 eller 12 000 ppm DEHP gjennom dietten, tilsvarende et gjennomsnittlig inntak på 322 eller 674 mg/kg kroppsvekt/dag, over 103 uker. 50 B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mus av hvert kjønn fikk 3000 eller 6000 ppm DEHP (672 eller 1325 mg/kg kroppsvekt/dag for hannrotter og 799 eller 1821 mg/kg kroppsvekt/dag for hunnrotter) over 103 uker. Det ble konkludert med at DEHP er et leverkarsinogen i begge kjønn både hos mus og rotte.

Relevansen av DEHPs karsinogene effekt for mennesker diskuteres fortsatt i litteraturen. Etter å ha vurdert studier gjort mhp. DEHPs karsinogene effekt, sett sammen med ny mekanismeinformasjon for både DEHP og andre peroksisomproliferatorer, hevdet Doull og medarbeidere [20] at DEHP burde klassifiseres som "unlikely to be a carcinogen" for mennesker. Bakgrunnen for dette var at de mente at DEHPs karsinogene effekt i lever hos gnagere er et direkte resultat av en reseptor-mediert (peroksisom proliferator aktiverende reseptor (PPAR)) terskelmekanisme, altså peroksisom proliferasjon, som kun er relevant for gnagere. Dette var også begrunnelsen for at IARC i 2000 [21] satte DEHP i gruppe 3, "not classifiable as to its carcinogenicity to humans". Arbeidsgruppen begrunnet dette med at 1) DEHP forårsaker leversvulster hos gnagere via en ikke-DNA-reaktiv mekanisme, 2) peroksisom proliferasjon og proliferasjon av leverceller ble observert i karsinogenesestudiene og 3) peroksisom proliferasjon har ikke vært vist i levercellekulturer verken fra mennesker eller andre primater. Melnick [25] hevder på den annen side at det ikke kan utelukkes at eksponering for DEHP gir økt kreftrisiko for mennesker, da det ikke er fastslått at peroksisom proliferasjon er nødvendig for DEHPs karsinogene effekt. Han understreker at selv om kunnskapen om mekanismen bak peroksisom proliferasjon er blitt større det siste tiåret, er mekanismen bak DEHPs karsinogene effekt fortsatt uklart.

#### 4.2.6 Reproduksjonsskadelig effekt

Det ble ikke funnet epidemiologiske studier mhp. DEHPs reproduksjonsskadelige effekt. Det har imidlertid vært gjort flere studier på gnagere (rotter, mus, hamster) og aper. Hovedeffekten som er rapportert for effekt på fertilitet er redusert vekt og skade på testikkel og redusert konsentrasjon av sædceller i bitestikkel, mens utviklingstoksisiteten viste seg som dødfødsler, avkom med redusert forstervekt og misdannelser. Maternell toksisitet har vist seg som redusert vektøkning og økt levervekt, med påfølgende redusert matinntak. I flere av studiene har administrert dose DEHP vært svært høy (> 1000 mg/kg kroppsvekt/dag), og bare studier med forholdsvis lav dose er beskrevet nedenfor. Industrirapporter som ikke er publisert er ikke tatt med i vurderingen.

##### Effekt på fertilitet

Lamb og medarbeidere [26] gjorde en formeringsstudie der CD-1 mus (20 dyr per kjønn per gruppe) gjennom dietten ble eksponert for 0, 0,01, 0,1 eller 0,3 % DEHP (tilsvarende

gjennomsnittlige doser på 0, 20, 200 eller 600 mg DEHP/kg kroppsvekt/dag). Eksponeringsperioden begynte 7 dager før parring, fortsatte gjennom de 98 dagene der musene ble plassert sammen som par og 21 dager etterpå. I F<sub>0</sub>-generasjonen forårsaket 200 eller 600 mg DEHP/kg kroppsvekt/dag en signifikant og doseavhengig reduksjon i antall kull og i antall og prosent levendefødte unger. Fra crossover-studien med F<sub>0</sub>-mus eksponert for 600 mg DEHP/kg kroppsvekt/dag, ble det rapportert at libido ikke var påvirket. Fertiliteten var imidlertid redusert både for eksponerte hunnmus og hannmus. Hannrotter fra F<sub>0</sub>-generasjonen eksponert for 600 mg DEHP/kg kroppsvekt/dag hadde signifikant redusert vekt av testikler, bitestikler og prostata. Prosentandel motile sædceller og konsentrasjon av sædceller, samt prosentandel normale sædceller var også redusert. Alle unntatt en mus i høydosegruppen viste grad av bilateral atrofi av sædledende tubuli. Det ble ikke funnet DEHP-relaterte histologiske skader hos hunnmus. Basert på negativ effekt på fertilitet, ble det i studien funnet en NOAEL på 20 mg/kg kroppsvekt/dag, og en LOAEL på 200 mg/kg kroppsvekt/dag.

Poon og medarbeidere [27] rapporterte om den laveste LOAEL-verdien for effekt på testikkel, der 37,6 mg/kg kroppsvekt/dag ga høy insidens av vakuolisering av sertoliceller hos rotter (Sprague Dawley). NOAEL-verdien i studien var 3,7 mg/kg kroppsvekt/dag. Eksponering for 375,2 mg DEHP/kg kroppsvekt/dag ga, i tillegg til en høyere insidens av sertolicelle vakuolisering, testikkelskader, redusert testikkelvekt og økt nyre- og levervekt. Resultatene fra disse studiene støttes opp av en rekke andre studier [23,28] som viser testikkeltoksisitet ved noe høyere doser.

#### Utviklingstoksisitet

Arcadi og medarbeidere [29] rapporterte om irreversible skader på testikkel i fravær av effekt hos mordyret etter eksponering av rotter (Long Evans) for DEHP i *in utero* (fosterlivet) og ved diing. Det ble konkludert med en LOAEL-verdi på 3,0-3,5 mg/kg kroppsvekt/dag, som var laveste dose testet. Dette eksponerings-nivået ga ikke liknende effekter hos voksne hannrotter. I studien ble 12 hunnrotter per dosegruppe gitt drikkevann som inneholdt 0, 32,5 eller 325 µl/liter fra drektighetsdag 1 til og med 21 dager etter fødsel. Gjennomsnittlig dose ble beregnet til å være 3,0-3,5 og 30-35 mg/kg kroppsvekt/dag ved fødsel, mens verdien var minst 30 % høyere under diing pga. økt vanninntak. Hos avkommet ble det rapportert om en signifikant og direkte doseavhengig reduksjon i testikkelvekt ved begge doser. Eksponering etter fødsel forårsaket alvorlige vevskader i testikkel. Vevsskadene på avkommets testikler var fortsatt alvorlige ved slutten av observasjonsperioden, 56 dager etter fødselen. Resultatene fra dette studiet støttes opp av andre studier, som også viser utviklingstoksiske effekter, men ved noe høyere doser [30,26,31].

### 4.3 Vurdering

Opptak av DEHP både over tarm og hud er mer effektivt hos rotter sammenlignet med hos mennesker. På grunn av en lavere hydrolytisk aktivitet i tarmen og bruk av andre stoffskifteveier, er også metabolismen høyere hos rotter sammenlignet med menneske. Videre indikerer studier at distribusjonen av DEHP fører til høyere vevskonsentrasjoner av DEHP hos rotter enn hos aper.

Kritisk effekt etter eksponering for DEHP er reproduksjonsskadelig effekt. Tilgjengelige data gir sterke holdepunkter for at DEHP og dets metabolitter både har en negativ effekt på forplantning (særlig testikkeltoksisitet) og en utviklingstoksiske effekt. Mekanismen bak effektene er ikke kjent, men i motsetning til effekten på lever hos rotte har den trolig ingen sammenheng med peroksisom proliferasjon [18,32]. Det foreligger ingen epidemiologiske undersøkelser mhp. reproduksjons-

skadelig effekt, og relevansen for mennesker er derfor ikke kjent. Der er vist store variasjoner mellom arter for DEHPs toksiske effekt på testikler, og disse tilskrives, ved siden av forskjeller i studiedesign, forsøksdyrets alder etc, variasjoner i toksikokinetikk og sinkhomeostase. Rotter har vist seg å være mest følsom for DEHPs reproduksjonsskadelig effekt. Det antas at MEHP er den aktive metabolitten som påvirker testiklene både *in vivo* og *in vitro*. Sett sammen med at det ikke har rapportert om toksisk effekt på aper, antar man at DEHP er et langt mindre potent reproduksjonsskadelig stoff for mennesker sammenlignet med for rotter.

Den laveste dosen som har gitt irreversible skader på testikkel hos avkom av eksponerte rotter, *in utero* eller ved diing, er 3,0-3,5 mg/kg kroppsvekt/dag [29]. Denne dosen forårsaket ikke maternelle effekter. Det er vist at hannrotter under utvikling er mer følsomme for DEHP-indusert testikkeltoksisitet enn kjønnsmodne hannrotter [5,6]. Det er en mangel ved studien at vann og matinntaket ikke ble målt nøyaktig. Inntaket av DEHP ble grovt estimert på grunnlag av resultater fra andre publiserte studier, og den reelle eksponeringen er derfor ikke kjent.

Den laveste dosen som har gitt reproduksjonsskadelig effekt hos voksne, kjønnsmodne rotter er 37,6 mg/kg kroppsvekt/dag [27]. Effekten som ble observert ved denne dosen var vakuolisering av sertoliceller. I samme studie ble det rapportert om testikkeltoksisitet ved 375,2 mg/kg kroppsvekt/dag. Det ble konkludert med en NOAEL på 3,7 mg/kg kroppsvekt/dag. Historiske data fra Wistar rotter har vist spontane tilfeller av fokal tubulær atrofi i testiklene i denne rottenrasen. Historiske data var ikke tilgjengelig for Sprague Dawley rotter, som ble benyttet i Poon *et al.* [27].

På grunn av svakhetene med studiene Poon *et al.* [27] og Arcadi *et al.* [29] ovenfor velger vi å legge vekt på studien til Lamb *et al.* [26], hvor det ble vist negativ effekt på fertilitet hos mus ved 200 mg/kg kroppsvekt/dag. NOAEL for studien var 20 mg/kg kroppsvekt/dag.

Sett sammen med mangelen på gentoksiske effekter og nyere data på peroksisomproliferasjon som en mulig mekanisme for kreftutvikling i lever hos gnagere, finnes det ikke holdepunkter for å si at DEHP har en karsinogen effekt. Tilgjengelige data indikerer at opptak av DEHP over hud er begrenset. Det er vist at DEHP og dets metabolitter passerer placenta og kan gå over i morsmelken.

## 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. Den mest brukte av forbindelsene er DEHP som hadde en årsproduksjon på 595.000 tonn i Europa i 1997, men trenden viser at forbruket av DEHP er synkende.

### 5.1 Data fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2001) viser at DEHP inngår i 46 deklarasjoner (92 produkter), med til sammen 223,7 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi

eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter DEHP inngår, men bruken svarer i stor grad til det som nevnes innledningsvis i kapittel 5.

## 5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

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

## 5.3 Måle- og analyse metoder

Prøvetaking: På membranfilter, N 5020, eller OVS-Tenax, O 104  
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 DEHP med direktevisende utstyr.

## 6. Vurdering

Kritisk effekt etter eksponering for DEHP er reproduksjonsskade.

Tilgjengelige data for gnagere (rotter, mus, hamster) og aper gir sterke holdepunkter for at DEHP og dets metabolitter både har en negativ effekt på forplantning og en utviklingstoksisk effekt. Hovedeffekten som er rapportert for effekt på fertilitet er redusert vekt og skade på testikkel og redusert konsentrasjon av sædceller i bitestikkel, mens utviklingstoksisiteten viste seg som dødfødsler, avkom med redusert forstervekt og misdannelser. Mekanismen bak effektene er ikke kjent, men det antas at MEHP er den aktive metabolitten som påvirker testiklene både *in vivo* og *in vitro*.

I studien til Lamb *et al.* [26] ble det vist negativ effekt på fertilitet hos mus ved 200 mg/kg kroppsvekt/dag. NOAEL for studien var 20 mg/kg kroppsvekt/dag.

Det foreligger ingen epidemiologiske undersøkelser mhp. reproduksjonsskadelig effekt, og relevansen for mennesker er derfor ikke kjent. På bakgrunn av at det har ikke vært rapportert om toksisk effekt på aper, antar man at DEHP er et langt mindre potent reproduksjonsskadelig stoff for mennesker sammenlignet med for rotter. Vi mener allikevel at det er grunnlag for at DEHP får anmerkningen R for reproduksjonsskadelig effekt.

Dagens norske administrative norm på 3 mg/m<sup>3</sup> ble fastsatt i 1989, og til grunn for den toksikologiske vurderingen lå blant annet Nordiska ekspertgruppen for gränsvärdesdokumentasjons

publikasjon om ftalater fra 1982 [34]. Stoffets reproduksjonsskadelige effekt var også den gang kjent, men denne effekten er ytterligere dokumentert i nyere studier referert i kapittel 4.

I undersøkelser som er gjort har arbeidstakerne vært utsatt for en blandingseksponering. Det foreligger derfor ingen humane inhalasjonsstudier som kan brukes for å vurdere DEHPs toksiske effekt alene.

DEHP har vært testet for irritativ effekt på hud i tre godt dokumenterte dyrestudier. I to av disse hadde DEHP en lett irritativ effekt. Det ble også rapportert om en lett irritativ effekt på øye i forsøksdyr.

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

Vi har ikke eksponeringsdata for di(2-etylheksyl)ftalat, 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 DEHP 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, foreslår vi følgende administrative norm for di(2-etylheksyl)ftalat:

**1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen R** (reproduksjonsskadelig).

## **8. Ny administrativ norm**

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for di(2-etylheksyl)ftalat fastsatt til:

**1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen R** (reproduksjonsskadelig).

## 9. Referanser

1. KEMI. (2001). Risk assessment report for bis(2-ethylhexyl)phthalate (Cas-no 11-81-7). Consolidated Final Report. September 2001. EUs program for risikovurdering av eksisterende kjemikalier. Kemikalieinspektionen, Sverige.
2. NTP-CERHR, 2000. NTP-CERHR expert panel report on Di(2-ethylhexyl)phthalate. Center for the evaluation of risks to human reproduction. <http://cerhr.niehs.nih.gov/news/DEHP-final.pdf>
3. ACGIH, 2000
4. David RM, McKee RH, Butala JH, Barter RA, Kayser M. Esters of aromatic mono-, di-, and tricarboxylic acids, aromatic diacids, and di-, tri-, or polyalcohols. Di(2-ethylhexyl)phthalate. PATTY's Toxicology. 2001;5 utgave (vol 6): 841-8.
5. Sjöberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist N-G, Montin G, Plöen L. Kinetics of di-(2-ethylhexyl)phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacol Toxicol 1985;56:30-7.
6. Sjöberg P, Lindquist N-G, Plöen L. Age-dependent response of the rat testes to di(2-ethylhexyl)phthalate. Environ Health Perspect 1986;65:237-42.
7. Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from [14C] DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol. 1998 Jun;36(6):521-7.
8. Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C. In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect. 1987 Oct;74:223-7.
9. Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D. A comparative study of the rates of *in vitro* percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. Fundam Appl Toxicol. 1992;19(4):493-7.
10. Tanaka A, Adachi T, Takahashi T, Yamaha T. Biochemical studies on phthalic esters I. Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicology 1975 May;4(2):253-64.
11. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in human reference population. Environ Health Perspect 2000;108:979-82.
12. Dirven HA, van den Broek PH, Arends AM, Nordkamp HH, de Lepper AJ, Henderson PT, Jongelen FJ. Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. Int Arch Occup Environ Health 1993;64:549-54.
13. Nielsen J, Åkesson B, Skerfving S. Phthalate ester exposure-Air levels and health of workers processing polyvinylchloride. Am Ind Hyg Assoc J 1985;46:643-7.
14. Hagmar L, Åkesson B, Nielsen J, Andersson C, Lindén K, Attewell R, Möller T. Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. Am J Ind Med 1990;17:553-65.
15. Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, Lopukhova KA, Makarenko YuL, Malyar LM, Shakhov TK. Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. Env Health Res 1973;3:175-8.
16. Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. Mol Pharmacol:1998;53:14-22.
17. Woodyard NJ, Lambe KG, Myers KA, Tugwood JD, Roberts RA. The peroxisome proliferator (PP) response element upstream of the human acyl CoA oxidase gene is inactive among sample human population: significance for species differences in response to PPs. Carcinogenesis 1999;20:369-72.
18. David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicol Sci 2000;55:433-43.

19. David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Reversibility of the chronic effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Pat* 2001;29:430-9.
20. Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, Williams G, van Gemert M. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the New U.S.EPA Risk Assessment Guidelines. 1999.
21. IARC, (2000). Di(2-ethylhexyl)phthalate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 77:41-148 <http://193.51.164.11/htdocs/Monographs/Vol77/77-01.html>
22. IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 131. Diethylhexyl phtalate. 1992
23. Dybing E, Mikalsen S-O, Huttunen JK, Sanner T. Peroxisome proliferation genotoxicity and carcinogenicity. In peroxisome proliferation and its role in Carcinogenesis. IARC Technical report 1995;24:64.
24. National Toxicology Programme (NTP). Carcinogenesis Bioassay of Di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Technical Report No. 217 [http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH\\_Indexes/ALL\\_SRCH/iH\\_ALL\\_SRCH\\_Frames.html](http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html)
25. Melnick RL. Is peroxizome proliferation an obligatory precursor step in the carcinogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)? *Env Health Pers* 2001;109:437-42.
26. Lamb IV JC, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;88:255-69.
27. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BB, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997;35:225-39.
28. Agarwal DK, Eustis S, Lamb IV JC, Reel JR, Kluwe WM. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive-performance of male rats. *Environ Health Perspect* 1986;65:343-50.
29. Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapidisarda A, Salemi M, Trimarchi, GR, Costa G. Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 1998;36:963-70.
30. Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di(2-ethylhexyl)phthalate. *Environ Health Perspect*. 2001 Mar;109(3):229-37.
31. Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1988;10:395-412.
32. Ward JM, Peters JM, Perella CM, Gonzalez FJ. Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -null mice. *Toxicol pathol* 1998;26:240-6.
33. Paulussen JJC, Mahieu, CM, Bos PMJ. Default values in occupational risk assessment. TNO report V98.390, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands 1998.
34. Nordiska expertgruppen for gränsvärdesdokumentasjon (NEG). 31. ftalater. *Arbete och hälsa* 1982:12.