



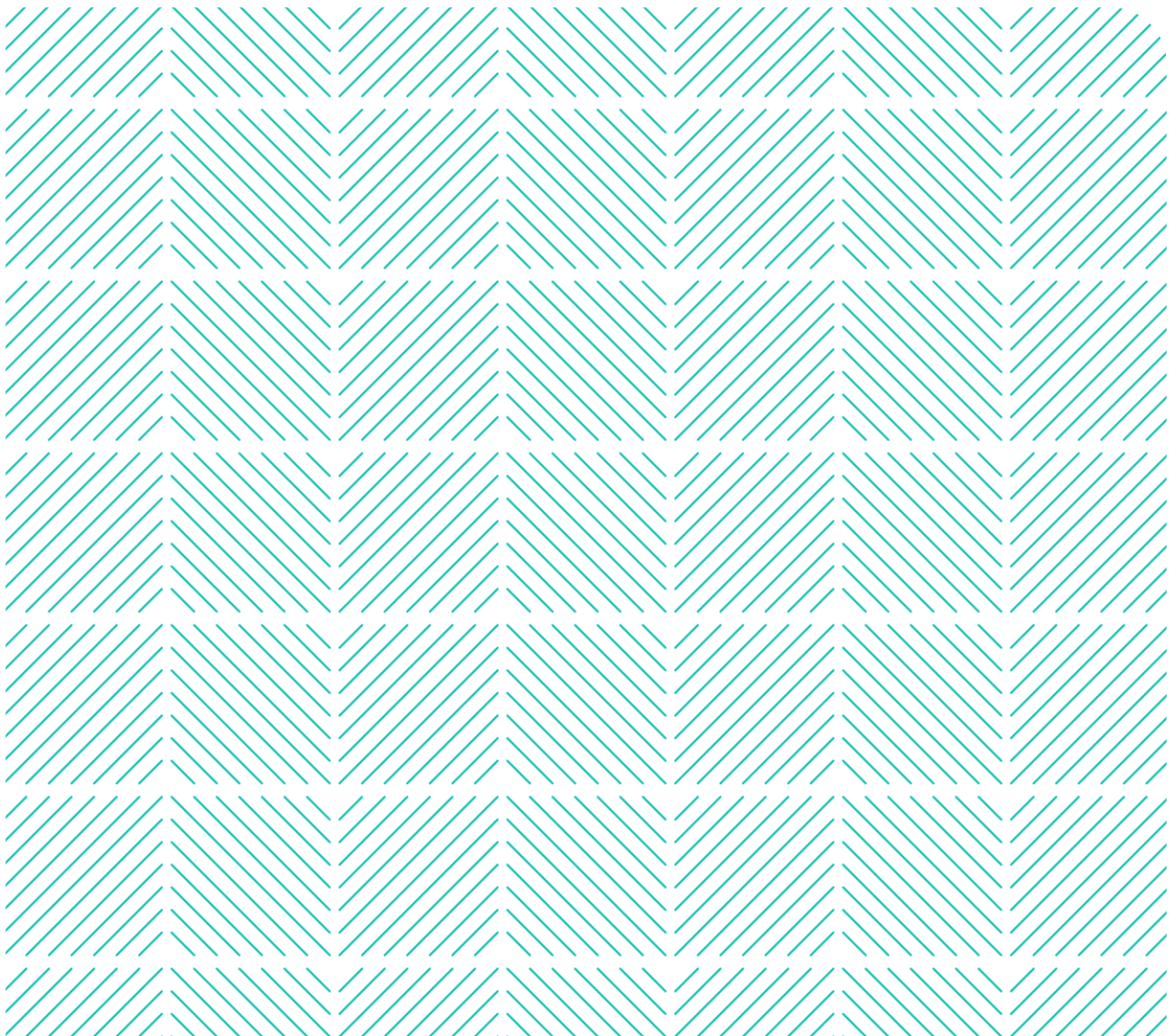
Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) (MOCA)

Mai 2021

Revisjon av direktiv 2019/983/EU



Mai 2021
Arbeidstilsynet
Postboks 4720 Torgarden
7468 Trondheim

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi for 4,4'-metylenbis(2-kloraniline)
Revisjon av direktiv 2019/130/EU

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske
grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og
økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi
for 4,4'-metylenbis(2-kloraniline).

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	6
3.1 Nåværende grenseverdi	6
3.2 Grenseverdi fra EU	7
3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
3.4 Stoffets klassifisering	8
3.5 Biologisk overvåking	8
3.6 Andre reguleringer	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1 Anbefaling fra SCOEL og RAC	9
4.2 Kommentarer fra TEAN	9
5. Bruk og eksponering	12
5.1 Opplysning fra Produktregistret	12
5.2 Eksponering og måledokumentasjon	12
6. Vurdering	13
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og anmerkning	14
8. Ny grenseverdi og anmerkning	14
Referanser	15

Forord

Grunnleggsdokumenter 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 grunnleggsdokumenter 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

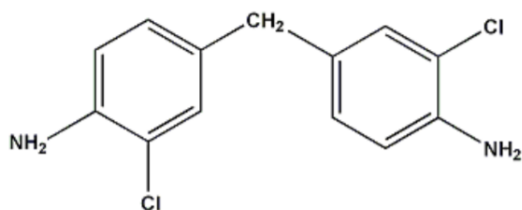
Dette dokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) også kjent som MOCA. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet [1], anbefalinger fra ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) [2], samt vurderinger og kommentarer fra toksikologisk ekspertgruppe for grenseverdier, TEAN, Statens arbeidsmiljøinstitutt (Stami).

1. Stoffets identitet

4,4'-metylenbis(2-kloranilin)s identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.), Index-nr. og synonym er gitt i tabell 1. Strukturformler for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er vist i figur 1.

Tabell 1. 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) og dets identitet.

Forbindelse	CAS-nr.	EINECS-nr.	INDEX-nr.	Synonym
4,4'-metylenbis(2-kloranilin)	101-14-4	202-918-9	612-078-00-9	MOCA, MBOCA, bis-(4-amino-3-chlorophenyl) methane, bis-(3-chloro-4-aminophenyl)- methane, 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane, methylene-bis-(3-chloro-4-aminobenzene), 4,4'-methylene-bis-(o-chloro-aniline)



Figur 1. Strukturformler av 4,4'-metylen-bis (2-kloranilin) [1]

2. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for 4,4'-metylen-bis (2-kloranilin).

Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for 4,4'-metylen-bis (2-kloranilin).

Kjemisk formel	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂
Molekylvekt (g/mol)	267,15
Fysisk tilstand	Lyst brunt fast form ved romtemperatur, svakt aminduftende
Smeltepunkt (°C)	110
Kokepunkt (°C , 101,3 kPa):	379
Flammepunkt, (°C, (closed cup))	113
Tetthet (g/cm ³ , 20 °C)	1,44
Damptrykk (mmHg, 20 °C)	2,5x10 ⁻⁷
Fordelingskoeffisient n-oktanol/luft (log K _{oa})	9,15
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{ow})	3,91
Løselighet i vann	Dårlig løselighet i vann (<1 mg/mL)
Omregningsfaktor (20 °C)	1 ppm = 11,11 mg/m ³

2.1 Forekomst og bruk

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er et aromatisk amin som har blitt brukt som herdemiddel i produksjon av polyuretan[1].

Stoffet er oppført på kandidatlista SVCH (Substances of very high concern) i REACH. Stoffer som gir stor grunn til bekymring på grunn av helse- og/eller miljøskadelige effekter føres opp på kandidatlista.

Stoffet er også oppført i REACH vedlegg XIV (stoffer underlagt krav om godkjenning) og REACH vedlegg XVII (restriksjoner og forbud).

Stoffet er lite brukt i Norge, og er ikke registrert i produktregisteret.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Norge har i dag ikke grenseverdi for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin).

3.2. Grenseverdi fra EU

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)

Anmerking: hudopptak

3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

Tabell 3. Grenseverdier for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) 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			2020 Anmerkning C (kreftfremkallende) og H (hudopptak)
Danmark ²					
Finland ³	0,01	0,11			Anmerkning hud (2009)
Storbritannia ⁴		0,005			Carc (kreftfremkallende) Sk (hudopptak) BMGV (veiledende biologisk grenseverdi): 15 µmol total MbOCA/mol creatinine in urine
Nederland ⁵		0,02			Hudopptak
Frankrike ⁵	0,02	0,22			
Østerrike ⁵		0,02		0,08	Hudopptak
Sveits ⁵		0,02			Hudopptak
ACGIH ⁶	0,01				Skin (hudopptak) A2 (mistenkt karsinogen) BEI (biologisk grenseverdi, ingen verdi satt)

¹ Hygieniska gränsvärden Arbetsmiljöverkets föreskrifter om ändring i Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd (AFS 2018:1) om hygieniska gränsvärden <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/andningsforeskrift/afs-2020-6.pdf>

² At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 <https://at.dk/media/5941/c-0-1-graensevaerdilisten-2007-t.pdf>.

³ Social og helsøvsårdsministeriet, HTP-vården, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2016, https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y

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

⁵ <https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen/Grenswaarden/44Methyleenbis2chloraniline>

⁶ ACGIH, TLVs and BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2020

3.4. Stoffets klassifisering

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) 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).

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er klassifisert og merket med koder i henhold til fareklasse, kategori og faresetninger, som gitt i tabell 4.

Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin).^{1,2}

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Akutt giftighet Kategori 4 Acute Tox. 4	H302	Farlig ved svelging
Kreftfremkallende egenskaper Kategori 1B Carc. 1B	H350	Kan forårsake kreft
Farlig for vannmiljøet Akutt kategori 1 Aquatic acute 1	H400	Meget giftig for liv i vann
Farlig for vannmiljøet Kronisk kategori 1 Aquatic chronic 1	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/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

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).

Både SCOEL [1] og RAC [2] anbefaler overvåking av MOCA i urin (målt etter arbeidsskift) som indikator på eksponering. Dette begrunnes med at hudopptak er den viktigste eksponeringsveien, og er mer egnet for å vurdere eksponering enn å måle konsentrasjonen i luft. SCOEL og RAC setter ingen grenseverdi for MOCA i urin, men anbefaler at verdien holdes under deteksjonsgrensen.

3.6 Andre reguleringer

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er identifisert som et stoff med svært betenkelige egenskaper (SVHC) og står på EUs kandidatliste (<https://echa.europa.eu/candidate-list-table>). 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.

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er ført opp på listen over stoffer med krav til autorisasjon (Reach, vedlegg XIV) (<https://echa.europa.eu/authorisation-list>). 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](#).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Anbefaling fra SCOEL og RAC

Hverken SCOEL [1] eller RAC [2] anbefaler grenseverdi eller korttidsverdi for 4,4'-metylenbis(2-kloraniline), men begge anbefaler anmerkning for hudopptak, samt en veiledende biologisk grenseverdi.

4.2 Kommentarer fra TEAN

Grunnlag for bindende grenseverdi for MOCA:

MOCA oppfyller kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende, kategori 1B i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008 og er derfor definert som et kreftfremkallende stoff i henhold til direktiv 2004/37/EF.

Grunnlagsdokument:

Endringsdirektivet (EU) 2019/983 henviser ikke til noen spesifikke grunnlagsdokumenter for sin fastsettelse av bindende grenseverdi for MOCA. I en konsekvensanalyse av MOCA utført som grunnlag for endringsdirektivet, benyttes SCOEL (2013) [1] og RAC (2017) [2] som grunnlagsdokumenter.

I tillegg til SCOEL (2013) og RAC (2017) har TEAN gjennomgått følgende litteratur:

- DECOS (2000) [3]
- ACGIH (2013) for biologisk veiledende verdi; BGV [4]
- ACGIH (2019) [5]
- MAK (2012) [6]

Kreftklassifisering:

IARC: Gruppe 1 (Kreftfremkallende for mennesker) 2012 (monograf 100F) [7]

SCOEL: Gruppe A (Gentoksisk karsinogen uten terskelbasert mekanisme) [1]

NTP: «Reasonably anticipated to be a human carcinogen» (2016) [8]

Karsinogenisitet og mekanismer:

Den kritiske effekten av MOCA som legges til grunn for å fastsette en grenseverdi, er stoffets kreftfremkallende egenskaper. MOCA er kategorisert som et gentoksisk karsinogen uten terskelmekanisme. Derfor har hverken SCOEL [1] eller RAC [2] foreslått en konkret grenseverdi for MOCA. Det er verdt å nevne at IARC vanligvis begrunner Gruppe 1 med tydelige epidemiologiske data fra mennesker for vedkommende stoff. For MOCA mener de at de mekanistiske og eksperimentelle data, samt strukturelle likheter med kjente karsinogene aromatiske aminer, som for eksempel orto-toluidin, er tilstrekkelige til å klassifisere MOCA i Gruppe 1; *kreftfremkallende for mennesker*.

MOCA metaboliseres i stor grad, blant annet til N-hydroksy-MOCA i lever ved cytokrom P450, og det er vist at både MOCA og N-hydroksy-MOCA bindes kovalent til DNA og proteiner og derigjennom danner addukter som forårsaker gentoksiske skader. Den detaljerte mekanismen for dette er ikke fullt ut forstått, men det er kjent at MOCA og N-hydroksy-MOCA kan danne kreft i flere organer, som lever og lunge hos mus og rotte og urinblære hos hund.

På grunn av stoffets fysikalsk-kjemiske egenskaper absorberes MOCA i stor utstrekning gjennom hudopptak, men MOCA tas også opp ved oralt inntak og via luftveiene. Det er allmenn enighet om at opptak gjennom huden er den viktigste eksponeringsveien for MOCA. Derfor anses forekomster av MOCA i urinprøver fra arbeidstakere å være bedre egnet for overvåkning enn det å kun måle konsentrasjoner av MOCA i luft.

Kreftundersøkelser hos mennesker:

De epidemiologiske data anses ikke tilstrekkelige som grunnlag for å fastsette en grenseverdi eller å gjøre relevante vurderinger av sammenhengen mellom eksponering og kreftrisiko.

MOCA er et aromatisk amin, og stoffet har visse strukturelle likheter med benzidin og andre karsinogene aromatiske aminer, som orto-toluidin. Både RAC [1] og SCOEL [2] antyder derfor at MOCA kan gi kreftforekomst i urinblære, som vist i hunder og sett i sammenheng med det lille som er kjent fra data på mennesker. Men disse strukturelle likheter kan ikke brukes i forbindelse med risikovurderinger.

Alle vurderinger er derfor gjort på bakgrunn av dyreeksperimentelle data.

Eksperimentelle kreftundersøkelser in vivo og in vitro:

Ingen inhalasjonsstudier med MOCA i forsøksdyr er kjent. En rekke studier på ulike dyrearter er utført ved oral, subkutan og dermal eksponering, og alle risikovurderinger av sammenheng mellom eksponering og kreft, samt klassifisering av kreftfaren, er basert på forekomst av kreft i disse studiene.

DNA-adduktene som dannes ved reaksjon med MOCA og metabolitten N-hydroksy-MOCA, dannes in vivo i de samme organene hvor svulstene dannes; i lever og lunge hos gnagere og i urinblære hos hund. MOCA er gentoksiske in vitro i bakterier og pattedyrceller, og DNA-addukter er også funnet i MOCA-eksponerte cellekulturer av urinblære-epitel fra både hund og menneske.

Hudopptak:

Det er bred enighet om at den viktigste yrkeseksponeringsveien for MOCA er gjennom huden. Ved vurdering av eksponering i forhold til kreftfaren blir biomonitoring av MOCA i urinprøver fra arbeidere mer egnet enn målinger av konsentrasjoner i luft [2]. Både SCOEL [1], RAC [2], MAK [6], ACGIH [4,5] anbefaler å fastsette en veiledende biologisk verdi for MOCA.

Biomonitoring:

Siden den generelle befolkningen ikke er eksponert for MOCA, vil heller ikke MOCA kunne detekteres i urinen hos arbeidstakere som ikke er eksponert for MOCA gjennom yrket. Dermed kan det foreslås en biologisk veiledningsverdi (BGV) for MOCA. Denne kan settes lik deteksjonsgrensen for metoden som anbefales til biomonitoring anslått til 1–1,5 µg/l ($\approx 0,37$ – $0,5$ µmol/mol kreatinin). Nyere metoder er rapportert å nå en deteksjonsgrense på 0,1 µg/l, men kvalitet og valideringsstatus for denne nye metoden er ikke kjent.

Ettersom den biologiske halveringstiden for denne forbindelsen hos mennesker er omtrent 23 timer vil konsentrasjoner av MOCA i urin reflektere nylig eksponering [7]). Det finnes ingen gode data som sier noe klart om korrelasjoner mellom MOCA-nivåer i urin og MOCA-konsentrasjoner i luft. Dermed er det ikke mulig å beregne urinnivåer på bakgrunn av yrkeseksponering via luft.

I yrkesutsatte populasjoner kan man oppnå nivåer av MOCA og dens metabolitter i urin som ligger under 5 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin ved å bruke gode rutiner på arbeidsplassen [1].

Andre helseeffekter:

Siden kreft er den kritiske effekten av MOCA er det her ikke gjort noen vurderinger av andre helseeffekter.

Kreftrisiko og dose-respons sammenheng:

DECOS [3] utførte en kvantitativ risikovurdering basert på data fra forsøksdyr, og lineær ekstrapolering fra disse studiene til inhalasjon av MOCA hos arbeidstakere.

SCOEL [1] utførte ingen slike estimater og henviser til den kvantitative risikovurderingen utført av DECOS uten å bruke den direkte i sine vurderinger. SCOEL konkluderte heller med at i yrkesutsatte grupper kan man oppnå MOCA-nivåer urin som ligger under 5 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin ved gode arbeidsrutiner på arbeidsplassen. Med utgangspunkt i den kvantitative risikovurderingen som DECOS gjorde, tilsvarer dette urin-nivået av MOCA en ekstra kreftrisiko på $3-4 \times 10^{-6}$. Ved det angitte urin-nivået på 5 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin, vil dette tilsvare en omtrentlig luftkonsentrasjon på 0,002 mg/m^3 .

RAC [2] utførte også beregninger på dose-relatert kreftrisiko ved inhalering. Deres anslag resulterte i en såkalt enhetsrisiko for arbeidstakere på $9,65 \times 10^{-6}$ pr $\mu\text{g/m}^3$. Dette risikonivået vil tilsvare en overhyppighet av kreft på ca. 1 : 100 000 (1×10^{-5}) ved 0.001 mg/m^3 som er noe mer konservativt enn de estimatene DECOS regnet seg frem til. Det er denne enhetsrisikoen fra RAC som EU i sin konsekvensanalyse [9] legger til grunn for sine vurderinger av dose-respons sammenhenger.

Tabell 2: Risikomatrix basert på RAC sine estimater

MOCA (mg/m^3)	Risiko ved 40 års yrkeseksponering
0.001	9,65 : 1000 000 (ca 1×10^{-5})
0.002	1,93 : 100 000 (ca 2×10^{-5})
0,005	4,83: 100 000 (ca 5×10^{-5})
0,01 (grenseverdi)	9,65 : 100 000 (ca 1×10^{-4})

På grunn av det omfattende hud-opptaket av MOCA og de tilgjengelige data som ligger til grunn for disse vurderingene, finner TEAN at det må knyttes stor usikkerhet til de dose-respons vurderingene som er gjort.

TEANs vurdering:

Både SCOEL [1], RAC [2] og MAK [6] mener at det ikke lar seg gjøre å fastsette en ren helsebasert grenseverdi for MOCA med sin ikke-terskel baserte virkningsmekanisme. I EUs endringsdirektiv fastsettes allikevel en bindende grenseverdi for MOCA på 0.01 mg/m³. EU velger i sin konsekvensanalyse i tillegg å legge andre hensyn til grunn enn de rent helsebaserte. I henhold til RAC sine estimeringer vil denne grenseverdien gi en omtrentlig ekstra risiko for kreft hos arbeidstakere på 1 : 10 000 (1×10^{-4}) ved eksponering over 40 år. Norge har per i dag ingen grenseverdi eller anmerkning for MOCA.

Direktivet fastsetter en bindende anmerkning H for hudopptak, noe som TEAN vurderer som berettiget. Med bakgrunn i diskusjonen ovenfor angående det omfattende opptaket via hud og at hud vurderes som den viktigste eksponeringsveien for arbeidstakere som eksponeres for MOCA, vil TEAN støtte forslaget fra både SCOEL [1], RAC [2], MAK [6], ACGIH [4,5] om at den beste metoden for å overvåke eksponering av arbeidstakere, består i biomonitorering av MOCA og dens metabolitter i urin. Det er bred enighet om at en biologisk veiledende verdi kan settes lik deteksjonsgrensen for metoden som per dato anbefales til biomonitorering i urin, anslått til 1–1,5 µg/l (~ 0,37–0,5 µmol/mol kreatinin). Dette kan anbefales fordi ikke-eksponerte individer vil ikke ha detekterbare mengder av MOCA i urin. Sammenhengen mellom konsentrasjonen av MOCA i urin og helseeffekter er lite kjent, så derfor foreslås kun en biologisk veiledende verdi.

Toksikokinetikken for MOCA tilsier at urinprøver for biomonitorering bør samles inn ved slutten av arbeidsskiftet.

5. Bruk og eksponering

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er et aromatisk amin som har blitt brukt som herdemiddel i produksjon av polyuretan[1]. Stoffet er lite i bruk i Norge.

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Det foreligger ikke data fra produktregisteret for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin).

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO-data

Det foreligger ingen eksponeringsmålinger for 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) i STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 8 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av 4,4'-metylenbis(2-kloranilin) presentert.

Tabell 8. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av 4,4'-metylenbis(2-kloraniline).

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
3-delt plastkassett med henholdsvis to svovelsyre behandlede glassfiberfiltre i serie adskilt med en polystyren mellomring. ¹	GCECD ¹	OSHA 71 ¹
IOM prøvetaker med syrebehandlede glassfiberfiltre og ett to-steps TENAX rør (30 kollektorfase og 15 mg backup fase koplet i serie.) ²	HPLC med UV-detektor ²	HSE MDHS 75/2 ²

¹ <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org071/org071.html>

²

<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs75-2.pdf>

6. Vurdering

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er et aromatisk amin som har blitt brukt som herdemiddel i produksjon av polyuretan. Stoffet er underlagt strenge restriksjoner under REACH, og er lite i bruk i Norge.

Kritisk effekt for stoffet er dets kreftfremkallende egenskaper, og viktigste eksponeringsvei er gjennom hud.

4,4'-metylenbis(2-kloranilin) er et gentoksisk karsinogen uten terskelmekanisme. Derfor har hverken SCOEL [1] eller RAC [2] tallfestet en grenseverdi. I EUs endringsdirektiv fastsettes allikevel en bindende grenseverdi for MOCA på 0.01 mg/m³. I henhold til RAC sine estimeringer vil denne grenseverdien medføre en ekstra risiko for kreft hos arbeidstakere på omlag 1 : 10 000 (1×10^{-4}) ved eksponering over 40 år.

Det er bred enighet om at hudopptak av MOCA er omfattende, og at det derfor er behov for anmerkning H for hudopptak. På grunn av det omfattende hudopptaket er det også bred enighet om at den beste metoden for å overvåke eksponering av arbeidstakere er biomonitorering av stoffet i urin. Denne verdien bør ikke overstige deteksjonsgrensen for metoden som per i dag er anslått til 1–1,5 µg/l (~ 0,37–0,5 µmol/mol kreatinin). Dette kan anbefales fordi ikke-eksponerte individer vil ikke ha detekterbare mengder av MOCA i urin. Sammenhengen mellom konsentrasjonen av MOCA i urin og helseeffekter er lite kjent, så derfor foreslås kun en biologisk veiledende verdi. Toksikokinetikken for MOCA tilsier at urinprøver for biomonitorering bør samles inn ved slutten av arbeidsskiftet.

Stoffet er lite brukt i Norge, og det foreligger ikke data fra produktregisteret eller fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO. Arbeidstilsynet kan derfor ikke se at det foreligger data som tilsier at det bør tas tekniske eller økonomiske hensyn ved innføring av en grenseverdi.

Arbeidstilsynet vil derfor følge de helsemessige anbefalingene, og innføre en grenseverdi tilsvarende EUs grenseverdi som tilsier en ekstra risiko for kreft hos arbeidstakere på omlag 1 : 10 000 (1×10^{-4}) ved eksponering over 40 år. I tillegg innføres anmerkning H for hudopptak.

Arbeidstilsynet er enig i at biologisk monitorering kan være en egnet metode til å overvåke eksponering for uorganisk MOCA hos arbeidstakere. Det kan være hensiktsmessig med en biologisk veiledende grenseverdi i tillegg til en grenseverdi for å overvåke og redusere eksponeringen for uorganisk MOCA, men ikke som erstatning for en grenseverdi. Arbeidstilsynet vil imidlertid avvende med å innføre en biologisk veiledende grenseverdi da det må avklares om det er nødvendig med regelverksendringer før dette gjøres, samt hvordan slike grenseverdier skal følges opp.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og anmerkning

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjonen for 4,4'-metylenbis(2-kloraniline), forslås ny grenseverdi og anmerkninger for stoffet:

- Grenseverdi (8-timers TWA): 0,01 mg/m³
- Anmerkninger: K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende), H (Kjemikalier som kan tas opp gjennom huden) og 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 4,4'-metylenbis(2-kloraniline) fastsatt til:

Grenseverdi (8-timers TWA): 0,01 mg/m³

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. SCOEL(2010/2013) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline) [MOCA].
SCOEL/SUM/174 June2010/Annex March201
2. ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on 4,4'-methylene-bis-[2-chloroaniline](MOCA)
https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/opinion_moca_en.pdf/35756093-0eb9-e468-2ba2-786ca73c5aaa
3. Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS). 2018,
4,4'-Methylene bis (2-chloroaniline)
Health Council of the Netherlands | No. 2018/25
https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2018/12/07/44-methylene-bis-2-chloroaniline_moca
4. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®),
Threshold Limit Values (TLVs®) and Biological Exposure Indices (BEIs®)
1330 Kemper Meadow Drive | Cincinnati, Ohio;
-BEI for 4,4'-Methylene bis (2-chloroaniline) (MOCA), 2013
5. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH®),
Threshold Limit Values (TLVs®) and Biological Exposure Indices (BEIs®)
1330 Kemper Meadow Drive | Cincinnati, Ohio;
-TLV for 4,4'-Methylene bis (2-chloroaniline) (MOCA), 2019
6. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety © 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 4,40-Methylen-bis(2-chloranilin)(MOCA) 2015
7. IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012). Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 100 C, 4,4-Methylenebis(2-chlorobenzenamine)
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-9.pdf>
8. National Toxicology Program (NTP) Report on Carcinogens, Fourteenth Edition (RoC). (2016). 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). Office of the Report on Carcinogens, US Department of Health and Human Services
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/methylenebis_chloroaniline.pdf
9. 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 4,4' -Methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA)
<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/33dd4a72-7552-11ea-a07e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-137034208>

www.arbeidstilsynet.no