



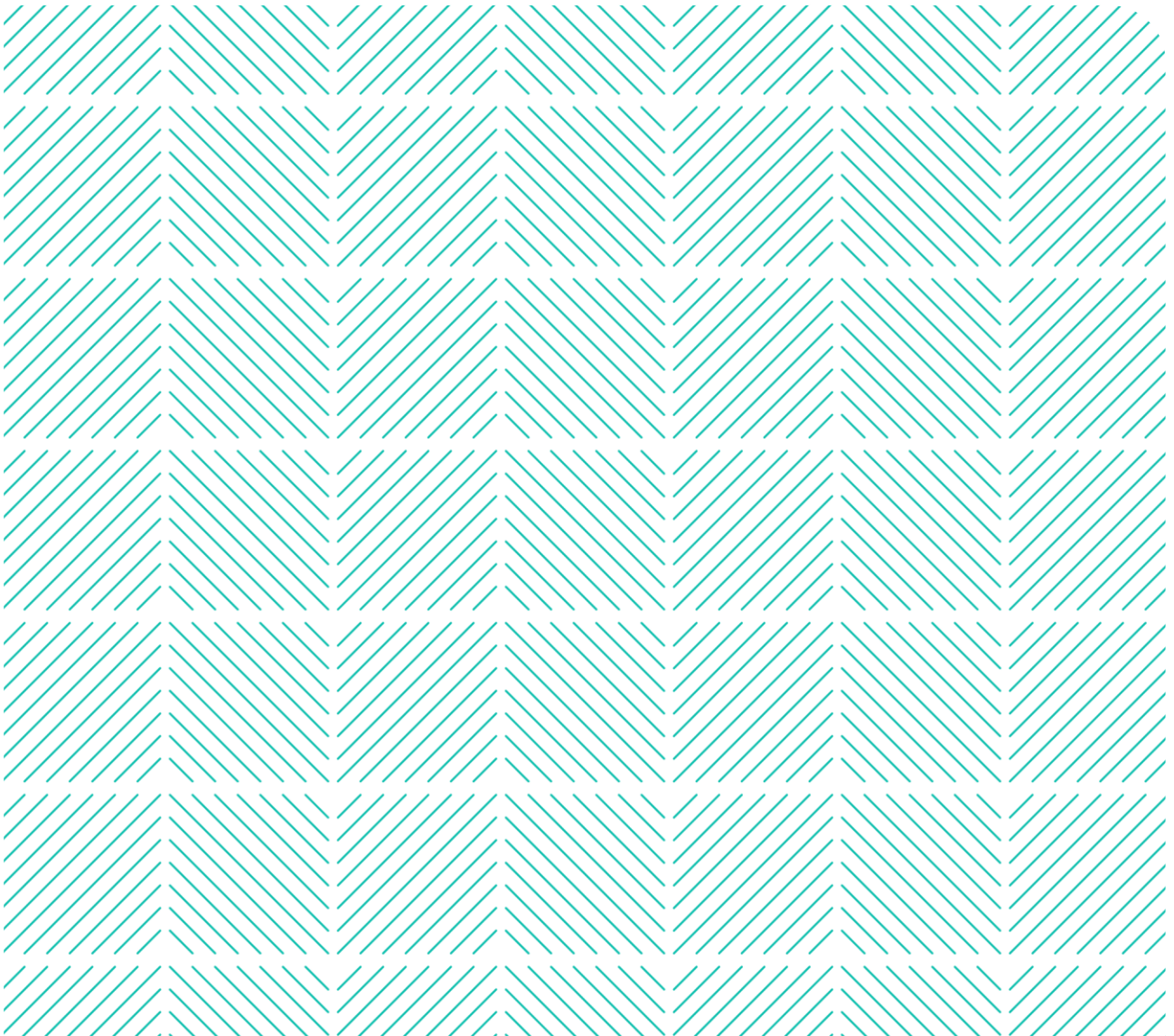
Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Benzen

September 2020

Påfølgende revisjon av direktiv 2017/2398/EU – Høringsutkast



September 2020
Arbeidstilsynet
Postboks 4720 Torgarden
7468 Trondheim

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi for benzen (C₆H₆).
Påfølgende revisjon av direktiv 2017/2398/EU – Høringsutkast.

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske
grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og
økonomiske hensyn for benzen (C₆H₆).

Innhold

| | |
|--|----|
| Innhold | 3 |
| Forord | 4 |
| Innledning | 5 |
| 1. Stoffets identitet | 5 |
| 2. Fysikalske og kjemiske data | 5 |
| 2.1 Forekomst og bruk | 6 |
| 3. Grenseverdier | 7 |
| 3.1 Nåværende grenseverdi | 7 |
| 3.2 Grenseverdi fra EU | 7 |
| 3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner | 7 |
| 3.4 Stoffets klassifisering | 8 |
| 3.5 Biologisk overvåking | 9 |
| 3.6 Andre reguleringer | 10 |
| 4. Toksikologiske data og helseeffekter | 10 |
| 4.1 Anbefaling fra RAC | 10 |
| 4.2 Kommentarer fra TEAN | 10 |
| 5. Bruk og eksponering | 12 |
| 5.1 Opplysning fra Produktregistret | 12 |
| 5.2 Eksponering og måledokumentasjon | 13 |
| 6. Vurdering | 14 |
| 7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og anmerkning | 15 |
| 8. Ny grenseverdi og anmerkning | 15 |
| Referanser | 16 |
| Vedlegg 1: Anbefaling gitt av RAC | 17 |

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 direktiv 2017/2398/EU fastsatt 12. desember 2017, og er den første endringen av karsinogen-mutagen-direktivet 2004/37/EC (CMD) 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.

Med bakgrunn i innspill fra partene ble det besluttet å gjennomføre revisjon for enkelte av stoffene som inngår i første endring av karsinogen-mutagen-direktivet.

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, samt orienteringer i møte med Regelverksforum eller per e-post, 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 benzen. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Risk Assessment Committee (RAC) ved det European Chemicals Agency (ECHA) for dette stoffet (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra toksikologisk ekspertgruppe for grenseverdier, TEAN, ved Statens arbeidsmiljøinstitutt.

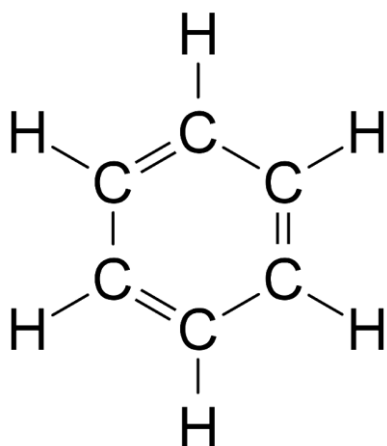
1. Stoffets identitet

Benzen og dets molekylformel, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) er gitt i tabell 1.

Benzen er en organisk forbindelse og er den enkleste av de aromatiske hydrokarbonene. Molekylet består av en ring med 6 karbonatomer som hver har ett hydrogenatom bundet til seg, slik at det forekommer tilsammen tre dobbeltbindinger i 6-ringen. Strukturformel av benzen er vist i figur 1.

Tabell 1. Benzen og dets identitet.

| Forbindelse | Molekylformel | CAS-nr. | EINECS-nr. | Index-nr. |
|-------------|-------------------------------|---------|------------|--------------|
| Benzen | C ₆ H ₆ | 71-43-2 | 200-753-7 | 601-020-00-8 |



Figur 1. Strukturformel av benzen (C₆H₆). Referanse: <https://no.wikipedia.org/wiki/Benzen>.

2. Fysikalske og kjemiske data

Benzen er en fargeløs eller lysegul brennbar væske ved romtemperatur. Den har en søtlig lukt og har et høyt kokepunkt. Forbindelsen er kreftfremkallende, se avsnitt 3.4. Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for benzen.

Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for benzen.

| | |
|--|---|
| Stoffnavn | Benzen |
| Synonym | Benzol |
| Molekylformel | C ₆ H ₆ |
| Molekylvekt (g/mol) | 78,11 |
| Fysisk tilstand | Klar, fargeløs veske med en petroleumsliknende duft |
| Smeltepunkt (°C) | 5,5 |
| Kokepunkt, 101,3 kPa (°C) | 80 |
| Flammepunkt (°C) | -11 (lukket system) |
| Selvantennelsestemperatur (°C) | 498 |
| Tetthet, 20 °C (g/cm ³) | 0,88 |
| Damp tetthet (luft=1) | 2,8 |
| Damptrykk, 20 °C (kPa) | 10 |
| Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (logK _{ow}) | 2,13 |
| Løselighet i vann, 25 °C (mg/l) | 3 |
| Eksplosjonsgrenser (%) | Nedre UEL: 1,4 Øvre UEL: 8 |
| Lukterskel (ppm) | 1 |
| Omregningsfaktor (20 °C) | 1 ppm = 3,25 mg/m ³ |

Data gitt av TEAN.

2.1 Forekomst og bruk

Benzen dannes både i naturlige og menneskeskapt prosesser. Benzen finnes naturlig som komponent i råoljeolje og bensin (og derfor også i eksos fra kjøretøy), og også i sigaretttrøyk og i noe mindre grad som kondensat fra naturlig gassproduksjon, men benzen kan også syntetiseres. Andre naturlige kilder er gass fra vulkaner og branner.

Benzen brukes først og fremst som løsemiddel i kjemisk eller farmasøytisk industri og er et utgangsstoff eller mellomprodukt i fremstilling av mange kjemiske produkter som smøremidler, enkelte typer gummi, fargestoffer, rense- og vaskemidler, medisiner og insektmidler samt styren, kumen og sykloheksan som videre brukes til produksjon av plast, ulike harpikser, nylon og syntetiske fibre.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge for benzen er: 1 ppm, 3 mg/m³.

Benzen har anmerkningene H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden), K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende) og G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi for stoffet).

Denne grenseverdien ble revidert og fastlagt som administrativ norm i 1988 og senere forskriftsfestet i 2013 i den da nye forskrift om tiltaks- og grenseverdier.

3.2 Grenseverdi fra EU

Benzen har vært inkludert i EUs direktiv for karsinogene og mutagene stoffer) relevant for arbeidslivet (Direktiv 2004/37/EC) siden 2004, og arbeidet med å foreslå ny grenseverdi for benzen i endring til karsinogen-mutagen-direktivet er ennå ikke avsluttet.

EU-kommisjonen ga i mai 2017 komiteen for risikovurdering RAC (under REACH-regelverket) i oppdrag å gjennomgå det vitenskapelige grunnlaget for å fastsette en bindende grenseverdi for eksponering av benzen som skulle beskytte arbeidstakere mot økt kreftisiko. Det europeiske kjemikaliebyrået ECHA utarbeidet et kriteriedokument basert på RACs vurdering og dokumentet ble lagt ut på åpen høring i oktober 2017 [1]. Etter høringen utarbeidet RAC-komiteen et nytt dokument [2] av 9. mars 2018 hvor innkomne kommentarer ble hensyntatt. Dette ble oversendt EU-kommisjonen i mars 2018.

Basert på anbefalinger fra RACs kriteriedokument av 9. mars 2018 har EU fastsatt anmerkning «skin» (hudopptak) for benzen i direktiv 2017/2398/EU fastsatt 12. desember 2017 (første endring til karsinogen-mutagen-direktivet 2004/37/EC).

Videre anbefaler RAC en BOELV (Binding Occupational Exposure Limit Value) (8-timers TWA): 0,05 ppm (0,16 mg/m³), inhalerbar, og biologiske grenseverdier (se avsnitt 3.5).

Arbeidet med å fastsette en bindende grenseverdi for benzen pågår fortsatt i EU, og dette er p.t. ikke avsluttet. RACs anbefaling ble diskutert av Advisory Committee on Safety and Health at Work (ACSH) i møter med Working Party of Chemicals den 19.-20. mars og den 29.-30. april 2019, og det europeiske Treparts-samarbeidet ble enige om følgende tilnærming til grenseverdier for benzen [3]:

To år etter at direktivet trer i kraft, vil gjeldende grenseverdi være 0,5 ppm (1,65 mg/m³).

Fire år etter at direktivet trer i kraft, vil gjeldende grenseverdi være 0,2 ppm (0,66 mg/m³).

Likevel, bindende grenseverdi foreligger fortsatt ikke i et direktiv med endring til 2004/37/EU.

3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

Tabell 3. Grenseverdier for benzen (C₆H₆) fra andre land og organisasjoner.

| Land Organisasjon | Grenseverdi (8 timer) | | Korttidsverdi (15 min) | | Anmerking Kommentar |
|--|--------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|---|
| | ppm | mg/m ³ | ppm | mg/m ³ | |
| Sverige ¹ | 0,5 | 1,5 | 3 | 9 | C (kreftfremkallende) H (hudopptak) |
| Danmark ² | 0,5 | 1,6 | - | - | E (EF grenseverdi) H (hudopptak) K (kreftfremkallende) |
| Finland ³ | 1 | 3,25 | - | - | |
| Storbritannia ⁴ | 1 | 3,25 | - | - | Carc (kan forårsake kreft) Skin (kan absorberes gjennom hud) |
| Nederland ⁵ | | 3,25 | - | - | |
| Tyskland, The German Committee on Hazardous Substances (Ausschuss für Gefahrstoffe, AGS) ⁶ | 0,6 (1) 0,06 (2) | 1,9 (1) 0,2 (2) | 4,8 (1) | 15,2 (1) | (1) - foreslått tolererbar kreftisiko (2) - foreslått foreløpig akseptabel kreftisiko |
| NIOSH, USA ⁶ | 0,1 | 0,32 | 1 | 3,2 | Korttidsverdi er takverdi (15 min) |
| OSHA, USA ⁶ | 1 | - | 5 | - | |
| Tyskland, Myndighetene, Baua ⁷ | 0,06 (b) 0,6 (8) | 0,2 (b) 1,9 (8) | - | - | (b) Akseptabel konsentrasjon forbundet med risikoen 4:10000 (8) Tolererbar konsentrasjon på grunnlag av en ikke- kreftfremkallende effekt. H (hudopptak) |
| ACGIH, USA ⁸ | 0,5 | - | 2,5 | - | Skin (hudopptak), A1 (bekreftet kreftfremkallende) |

¹ Arbetsmiljöverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2015:7,<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2018-1.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 helsøvsrdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnit skadliga, Helsingfors, 2016,http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y⁴ EH40 andre utgave, 2013, <https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>⁵ http://www.ser.nl/en/oes_database.aspx; <https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen/Grenswaarden/Benzeen>⁶ AGS, GESTIS International limit values, https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx⁷ Baua, TRGS 910, 2014 revidert 1.7.2020, <https://www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?blob=publicationFile&v=2>⁸ ACGIH, TLVs and BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2020.

3.4. Stoffets klassifisering

Benzen er klassifisert og merket i henhold til CLP Annex VI (Europaparlaments og rådsforordning (EF) nr. 1272/2008 av 16. desember 2008), tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier). Benzen 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 benzen (C₆H₆).^{1,2}

| Fareklasse Farekategori Forkortelse | Merkekode | Faresetning |
|--|-----------|---|
| Brannfarlige væsker Kategori 2 Flam. Liq. 2 | H225 | Meget brannfarlig væske og damp |
| Etsende/irriterende for huden Kategori 2 Skin Irrit. 2 | H315 | Irriterer huden |
| Aspirasjonsfare Kategori 1 Asp. Tox. 1 | H304 | Kan være dødelig ved svelging om det kommer ned i luftveiene |
| Alvorlig øyeskade/ øyeirritasjon Kategori 2 Eye Irrit. 2 | H319 | Gir alvorlig øyeirritasjon |
| Kjønnsцелеmutagenitet Kategori 1A, 1B Muta. 1A, 1B | H340 | Kan forårsake genetiske skader ³ |
| Kreftfremkallende egenskaper Kategori 1A Carc. 1A | H350 | Kan forårsake kreft ³ |
| Spesifikk målorgantoksisitet – gjentatt eksponering Kategori 1 STOT RE 1 | H372 | Forårsaker organskader ⁴ ved langvarig eller gjentatt eksponering ⁵ |

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 Angi eksponeringsvei dersom det med sikkerhet er fastslått at ingen andre eksponeringsveier er årsak til faren.

⁴ Eller angi alle organer som påvirkes dersom disse er kjent.

⁵ Angi eksponeringsvei dersom det med sikkerhet er fastslått at ingen andre eksponeringsveier er årsak til faren.

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).

I RACs evaluering foreslås en biologisk grenseverdi og en anbefalt eller veiledende biologisk grenseverdi som gitt i tabell 5.

Tabell 5. Biologiske grenseverdier for benzen.

| Biologisk grenseverdi (BLV) | Veiledende biologisk grenseverdi (BGV) |
|--|--|
| 0.7 µg benzen/l urin | 0.3 µg benzen/l urin |
| 2 µg S- S-fenylmerkaptursyre (SPMA ¹)/g kreatinin | 0.5 µg S-fenylmerkaptursyre (SPMA ¹)/g kreatinin |
| Prøvetaking: ved slutten av eksponeringen eller ved slutten av arbeidsskiftet. | |

¹ SPMA (benzenmetabolitt, markør for benzen i urin)

3.6 Andre reguleringer

Det europeiske kjemikaliebyrået ECHA har samlet 40 regelverk i en database med informasjon om hvordan kjemiske stoffer er regulert, og regelverk for de stoffene er søkbare: [ECHA-søk](#).

I tillegg til regelverk for grenseverdi og klassifisering som er omtalt i dette dokumentet, kan man søke andre gjeldende regelverk for benzen her: [Benzen](#).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Anbefaling fra RAC

RAC anbefaler en grenseverdi lik 0.05 ppm (0,16 mg/m³), og RAC anser at det ikke er knyttet noen signifikant restrisiko for kreft eller andre helseskader ved denne anbefalingen, se vedlagt RAC-dokument (vedlegg 1).

4.2 Kommentarer fra TEAN

Benzen er klassifisert som kreftfremkallende for mennesker i gruppe 1 i IARC-systemet og i kategori Carc. 1A i CLP-GHS-systemet. Dette er basert på at det er dokumentert tilstrekkelig evidens for at eksponering for benzen fører til økt risiko for visse typer blodkreft hos mennesker (myelogen leukemi og non-hodgkin lymfom). Stoffet har vært inkludert i EUs direktiv over kreftfremkallende og mutagene stoffer relevant for arbeidslivet (CMD) siden 2004 (Direktiv 2004/37/EC).

EU-kommisjonen ga i mai 2017 komiteen for risikovurdering RAC (under REACH-regelverket) i oppdrag å gjennomgå det vitenskapelige grunnlaget for å fastsette et bindende nivå for eksponering som skulle beskytte arbeidstagere mot økt kreftrisiko. Det ble laget et kriteriedokument av det europeiske kjemikaliebyrået ECHA som ble lagt ut på åpen høring i oktober 2017 [1]. Etter høringen laget RAC-komiteen et nytt dokument hvor det ble tatt hensyn til innkomne kommentarer [2]. Dette ble sendt til EU-kommisjonen i mars 2018. Arbeidet med å inkludere benzen i CMD med oppdaterte grenseverdier er ennå ikke avsluttet.

Det er lagt ned et betydelig arbeide for å gjennomgå kunnskap om helserisiko knyttet til eksponering for benzen. I tillegg til dokumenter fra ECHA (RAC), har en ekspertkomité i IARC gått gjennom publiserte studier om benzen og helseeffekter inkludert kreftmekanismer. Dette arbeidet ble publisert i 2018 [3]. Risikovurderinger utført av DECOS i 2014 [5], og av den tyske AGS i 2012 [6] er også blant de dokumenter som RAC legger til grunn for sine risikovurderinger. TEAN finner det ikke nødvendig å gjennomgå disse

dokumentene her, siden oppdaterte kunnskaper om benzeneksponering og helserisiko er lett tilgjengelig. Ettersom RAC-dokumentet er relativt nytt, har TEAN heller ikke funnet grunn til å innhente ytterligere dokumentasjon. Her følger kun en kort oppsummering av hovedkonklusjonene fra ovennevnte dokumenter.

Viktige helseeffekter ved benzeneksponering

Ved høye eksponeringer kan narkotiske effekter på sentralnervesystemet opptre, selv etter akutte eksponeringer. Kronisk eksponering for benzen er assosiert med perifer neuropati og svikt i hukommelse.

I tillegg til å gi økt risiko for visse hematologiske krefttyper, kan benzen også gi toksiske effekter i det hematologiske systemet som fører til nedsatt dannelse av røde og hvite blodceller samt blodplater. Det finnes ikke noen pålitelig grunnlag for å fastsette en NOAEC for slike hematologiske effekter hos mennesker, men det er indikasjoner på at NOAEL ligger under 1 ppm. Benzen kan også hemme immunresponser både i det humorale og det cellulære systemet. For immunologiske effekter er det beregnet en LOAEC på 0,57 ppm basert på en studie publisert av Lan *et al.* i 2004 (sitert i dokument [1], [2] og [3]). Bruker man benchmark-dose modellering på disse dataene og beregner dosen som tilsvarer nedre 95% konfidensintervall, gir dette en LOAEC på 0,1 ppm.

Disse toksiske hematologiske effektene av benzen eksponering kan brukes når det utledes en yrkeshygienisk grenseverdi. Siden økt kreftrisiko regnes som en kritisk effekt, forutsetter dette at de er sentrale mekanismer for utvikling av hematologiske kreftformer, noe som regnes for sannsynlig.

Kritiske mekanismer for økt kreftrisiko

Benzen er gentoksisk hvor de viktigste mekanismene basert på humane data er induksjon av kromosombrudd og dannelse av unormalt antall kromosomer (aneuploidi). Enkelte studier av benzen-eksponerte arbeidere kan tyde på at LOAEC for gentoksisitet ligger på ca. 0,4 ppm, men dataene er usikre. Siden de gentoksiske effektene regnes som mer sensitive for benzen eksponering enn de andre hematologiske effektene nevnt ovenfor, er det antatt at NOAEL for gentoksisitet ligger lavere enn 0,1 ppm (se ovenfor).

Et sentralt spørsmål om sammenhengen mellom eksponeringsnivå og kreftrisiko, er om benzen virker via terskel-mekanismer eller om det ikke finnes noe nedre sikkert eksponeringsnivå. De gentoksiske mekanismene som er nevnt ovenfor taler for at det finnes en nedre terskel for eksponering som ikke medfører noen påvisbar økt risiko for kreftutvikling. Ofte mangler man imidlertid gode data for å si hvor denne terskelen ligger. Man kan da velge en av følgende tilnæringsmåter:

- Man kan bruke en «worst case» tilnærming og antatt ikke-terskel. I praksis blir da dose-risiko kurven ekstrapolert til null eksponering.
- Alternativt kan man bruke en relativ høy usikkerhetsfaktor i risikoberegninger basert på en estimert, usikker terskel.

Tabell 6. En kvantitativ risikomodel fra den tyske «Committee on Hazardous Substances» (AGS) er basert på lineær ekstrapolering (a) og gir følgende sammenhenger mellom benzeneksponering og kreftrisiko:

| ppm | mg/m ³ | Risiko |
|-------|-------------------|---------------|
| 0,5 | 1,58 | 3,4 : 1000 |
| 0,1 | 0,33 | 6,7 : 10 000 |
| 0,05 | 0,16 | 3,4 : 10 000 |
| 0,005 | 0,016 | 3,4 : 100 000 |

Denne modellen ble brukt i ECHA sitt høringsdokument om benzen [1].

RAC-komiteen bruker terskel-alternativet (b) i sitt endelige dokument til EU-kommisjonen [2]. Med utgangspunkt i yrkesrelatert eksponering av arbeidstakere, estimerer RAC en LOAEC for kromosomale skader på 1 ppm hvor de altså estimerer en terskel som ligger rundt 0,1 ppm (NOAEL). Denne terskelverdien ansees som usikker, og RAC velger heller å bruke LOAEC på 1ppm. Deretter bruker de usikkerhetsfaktorer på tilsammen 20 for denne estimerte LOAEC for å komme frem til en anbefalt grenseverdi på 0,05 ppm. Med denne foreslåtte grenseverdien anser RAC at det ikke er knyttet noen signifikant restrisiko for kreft eller andre helseskader.

Konklusjon

ECHA og RAC har lagt til grunn to forskjellige modeller for risikovurdering, en modell med antatt terskelmekanisme og en modell uten terskelmekanisme. Uavhengig av hvilken modell som velges, tilsier de foreliggende toksikologiske risikovurderinger at det er grunnlag for å revidere den gjeldende yrkeshygiene grenseverdien for benzeneksponering.

Dagens grenseverdi vil i henhold til tabell 6 ovenfor gi en livstidsrisiko (45 år) på ca. 7 krefttilfeller/1000 arbeidstakere. Også med bakgrunn i en LOAEC på ca. 1 ppm og en mulig NOAEC i området rundt 0,1 ppm, er TEAN av den oppfatning at nåværende yrkeshygiene grenseverdi på 1 ppm bør revideres for å redusere risikoen for helseskader ved eksponering for benzen.

5. Bruk og eksponering

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet fra 2018, og inneholder opplysninger om mengde og bruk av benzen i deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av benzen i 104 deklareringspliktige produkter utgjør totalt 734 tonn.

Benzen inngår i produksjon av raffinerte petroleumsprodukter, av kjemiske råvarer, gjødsel og nitrogenforbindelser, samt basisplast.

Produktregisterdata for benzen benyttet til privat og allmenn anvendelse er ikke tatt med i denne oversikten.

Det henvises til tabell 7 for detaljert oversikt over næringer med tilhørende næringskode for produkter med benzen det kan rapporteres på.

Tabell 7. Oversikt over de næringer hvor «stoffnavn» benyttes i størst mengde, og mengde forbruk i tonn.

| Næringskode | Beskrivelse av næring | Netto mengde (tonn) |
|-------------|---|---------------------|
| 19.2 | Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter | 366 |
| 20.1 | Produksjon av kjemiske råvarer, gjødsel og nitrogenforbindelser, basisplast | 366 |

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om produkttypekode, produkttype og netto mengde (< 0,4 tonn) for benzen.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Eksponering for benzen kan skje enten når løsemiddelet pustes inn eller kommer i kontakt med hud.

Arbeidstakere i bransjer som lager eller bruker benzen kan bli eksponert for stoffet. Dette inkluderer blant annet kjemisk og farmasøytisk industri, petroleumsindustri, gummiindustri. Andre yrkesgrupper som kan eksponeres er metallarbeidere, trykkeriarbeidere, laboratoriearbeidere, ansatte på bensinstasjoner, brannfolk og feiere.

5.2.1. EXPO-data

Eksponeringsmålinger av benzen er hentet fra Stami's eksponeringsdatabase EXPO. Det er registrert totalt 1258 målinger av benzen i EXPO og disse er vurdert. Målingene er utført i perioden 2000-2019. Tabell 8 viser totalt 1181 personbårne prøver oppgitt med konsentrasjonsangivelse ppm, og antall og andel % prøver vurdert i forhold til en ¼-del av dagens grenseverdi (1 ppm).

For de 1181 målingene som er presentert i tabell 8 er 53 prøver høyere enn grenseverdien, 1128 prøver er lavere enn grenseverdien og 1104 prøver er lavere enn ¼-del av dagens grenseverdi.

Gjennomsnittlige målinger foretatt i næringene utvinning av råolje og naturgass, og produksjon av kull- og raffinerte petroleums-produkter ligger under dagens grenseverdi.

I tillegg til næringer og antall virksomheter som vist i tabell 8 foreligger det flere eksponeringsdata enn presentert, og dette skyldes at det er for få målinger (<40) og/eller for få virksomheter (< 4). En gjennomgang av disse eksponeringsdataene viser at bortsett fra en virksomhet er målingene også lavere enn dagens grenseverdi.

Tabell 8. Oversikt over næringer hvor det er foretatt målinger av benzen i perioden 2000-2019 og måleresultater for disse målingene. Næringer hvor det er registrert færre enn 4 målinger er utelatt fra tabellen. GV = grenseverdi.

| Nærings kode | Type næring | Antall virksomheter | Antall prøver | Gj.snitt (ppm) | Antall prøver/Andel prøver > GV | Antall prøver/Andel prøver < GV | Antall 1/4 av GV og GV / Andel 1/4 av GV og GV | Antall < 1/4 GV / Andel < 1/4 GV |
|--------------|--|----------------------|---------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------------|
| 6 | Utvinning av råolje og naturgass | 4 (17 avdelinger) | 345 | 0,23 | 17 / 5 % | 328 / 95 % | 46 / 13 % | 282 / 82 % |
| 19 | Produksjon av kull- og raffinerte petroleums-produkter | 3 | 820 | 0,16 | 31 / 4 % | 789 / 96 % | 66 / 8 % | 723 / 88 % |
| 52 | Lagring og andre tjenester tilknyttet transport | 3 | 16 | 2,07 | 5 / 31 % | 11 / 69 % | 2 / 13 % | 9 / 56 % |

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 9 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av benzen presentert. Se kommentar nedenfor om utfordringer knyttet til lavere grenseverdi enn dagens grenseverdi.

Tabell 9. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av benzen.

| Prøvetakingsmetode | Analysemetode | Referanse |
|---|---|---|
| Prøve tas med rør egnet for termisk desorpsjon (både aktiv og passiv prøvetaking) | GC-MS ¹ eller GC-FID ² | NIOSH metode 2549 ³ , 3900 ⁴ , 1501 ⁵ |

¹ GC-MS (Gasskromatografi-Massespektrometri).

² GC-FID (Gasskromatografi-Flammeionisasjonsdetektor).

³ <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2549.pdf>.

⁴ https://www.cdc.gov/niosh/nmam/pdf/NMAM_5thEd_EBook-508-final.pdf.

⁵ <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1501.pdf>.

Kommentar

Om grenseverdien senkes kan det medføre utfordringer for prøvetaking med passive dosimetre om man har kortere prøvetakingstider enn 8 timer. For prøvetaking over 8 timer finnes det både passive dosimetre og aktive prøvetakingsmetoder kombinert med en egnet analysemetoder.

6. Vurdering

Arbeidstakere i næringer som produserer eller bruker benzen kan bli eksponert for stoffet. Eksponering skjer hovedsakelig ved innånding av luft som inneholder benzen. Benzen kan også tas opp i kroppen gjennom huden ved kontakt med for eksempel bensin, men siden flytende benzen fordamper raskt, er dette mindre vanlig.

Benzen er anbefalt klassifisert som kreftfremkallende (Gruppe 1 karsinogen) av IARC. Dette betyr at det er en sikker sammenheng mellom eksponering for benzen og kreft som leukemi og andre varianter av blodkreft hos mennesker. Benzen er klassifisert som Carcinogen 1A (kan forårsake kreft) og merket i henhold til CLP Annex VI (Forordning EC No 1272/2008), se tabell 4.

TEAN viser til vurderinger gitt av ECHA og RAC og vurderer at det er grunnlag for å revidere den gjeldende bindende grenseverdien for benzen for å redusere risikoen for helseskader ved eksponering for benzen. TEAN vurderer at dagens grenseverdi vil gi en livstidsrisiko (45 år) på ca. 7 krefttilfeller per 1000 arbeidstakere. Med bakgrunn i vurderingene av en LOAEC på ca. 1 ppm og en mulig NOAEC på ca. 0,1 ppm, foreslås det at det innføres en bindende grenseverdi lik 0,5 ppm (1,65 mg/m³) og 0,1 ppm (0,33 mg/m³) henholdsvis innen to og fire år etter endringene trer i kraft. Dette vil svare til en livstidsrisiko (45 år) på ca. 4 krefttilfeller per 1000 arbeidstakere og ca. 7 krefttilfeller per 10 000 arbeidstakere for bindende grenseverdier for henholdsvis 0,5 ppm og 0,1 ppm.

Benzen har anmerkningene H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden), K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende) og G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi for stoffet), og disse beholdes. Benzen er klassifisert i henhold til CLP som mutagent 1A og 1B (kan forårsake genetiske skader), og anmerkning M (kjemikalier som skal betraktes som mutagene) anbefales.

Data fra Produktregisteret gir opplysninger om mengde og bruk av benzen i deklareringspliktige produkter, men det er kun benzen i deklareringspliktige produkter som utgjør total mengde >0,4 tonn det kan gis opplysninger om. Likevel, det går ikke an å bryte ned dataene på produktnivå grunnet <4 produkter for benzen.

Eksponeringsdatabasen EXPO inneholder tilstrekkelig med målinger til å gi en oversikt over eksponeringsnivået for benzen i Norge, og gjennomsnittet av de fleste registrerte målingene er under dagens grenseverdi.

Likevel, en reduksjon av grenseverdien til 0,1 ppm kan føre til at noen virksomheter vil ha eksponeringsnivåer over foreslått grenseverdi. Arbeidstilsynet legger til grunn at det i disse virksomhetene er et stort potensial for å redusere eksponeringen ytterligere, ved hjelp av målrettede tiltak for å redusere eksponeringen for kreftfremkallende eller mutagene stoffer, jf. forskrift om utførelse av arbeid § 3-11.

EUs konsekvensutredning [7] viser til REACH restriksjoner og at regulering i form av bindende grenseverdi for benzen allerede eksisterer (Annex III 2004/37/EC) og ingen ytterligere sosio-økonomiske vurderinger er gjort. I ACSH møte mars og april 2019 delte imidlertid gruppene i Treparts-samarbeid sin mening om at stål støperier kan få utfordringer med å overholde gruppens foreslåtte bindende grenseverdi (0,5 ppm etter 2 år og 0,2 ppm etter 4 år fra implementeringen trer i kraft). I denne sektoren, og muligens i andre sektorer, kan det være behov for bruk av åndedrettsvern (RPE) for å sikre at arbeiderne er tilstrekkelig beskyttet.

Arbeidstilsynet kan ikke se at det foreligger tekniske eller økonomiske argumenter for å ikke sette ned grenseverdien basert på de helsebaserte anbefalingene fra RAC og TEAN.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi og anmerkning

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjonen og en avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn) for benzen, forslås at dagens bindende grenseverdi skjerpes og at anmerkningene H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden), K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende), G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi for stoffet) beholdes og anmerkning M (kjemikalier som skal betraktes som mutagene) innføres.

Forslag til ny bindende grenseverdi og anmerkninger for benzen:

Grenseverdi (8-timers TWA): 0,2 ppm, 0,66 mg/m³

Fotnote: Grenseverdien skal gjelde fra juli 2021.

Anmerkninger: H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden), K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende), M (kjemikalier som skal betraktes som mutagene) og G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi for stoffet).

8. Ny grenseverdi og anmerkning

Dette kapitlet utarbeides etter at ASD har fastsatt den nye grenseverdien – altså etter drøftingene med partene, høringen og endelig forslag fra Arbeidstilsynet.

Referanser

1. ECHA, 2017: Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for benzene in the workplace.
2. Committee for Risk Assessment (RAC), 2018: Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Benzene. ECHA/RAC O-000000-1412-86-187/F.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/4fec9aac-9ed5-2aae-7b70-5226705358c7>

Annex 1 Background document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) evaluation of limit values for benzene in the workplace

<https://echa.europa.eu/documents/10162/37b38de4-0e36-6058-aaa4-1ffc56938831>

Annex 2 Comments received on the ECHA proposal, response to comments provided by the ECHA Dossier Submitter and RAC (excluding confidential information).

https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/benzene_rcom_annex-2_en.docx/b3a02042-302c-76c7-a7b2-0bbc4fcfe9f3

3. The Advisory Committee on Safety and Health at Work, ACSH opinion on an EU binding occupational exposure limit value (BOEL) for benzene under the Carcinogens and Mutagens Directive 2004/37/EC, document 105619, 4.6.2019.
https://circabc.europa.eu/sd/a/b28832c6-8cc6-4a6c-b966-986211b180fc/Doc.1056-19-EN-ACSH%20CMD_Opinion_benzene%20Adoped%2004062019.pdf
4. IARC, 2018. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, V. 120, Benzene.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018>
5. DECOS, 2014. Benzene, Health-based recommended occupational exposure limit, No. 2014/03, The Hague: the Health Council of the Netherlands, February 21, 2014.
<https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documents/advisory-reports/2014/02/21/benzene-health-based-recommended-occupational-exposure-limit/advisory-report-benzene-health-based-recommended-occupational-exposure-limit.pdf>
6. AGS, 2012. Begründung zu Benzol in BekGS 910, Ausgabe: November 2012, Stand: Mai 2012.
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-benzol.pdf?__blob=publicationFile&v=2

7. European Commission, Commission Staff Working Document Impact Assessment, Accompanying the document Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work, mai 2016.

Vedlegg 1: Anbefaling gitt av RAC



Committee for Risk Assessment RAC

Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Benzene

ECHA/RAC/ O-000000-1412-86-187/F

Adopted

9 March 2018

9 March 2018
ECHA/RAC/O-000000-1412-86-187/F

OPINION OF THE COMMITTEE FOR RISK ASSESSMENT ON THE EVALUATION OF THE OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS (OELs) FOR BENZENE

Commission request

The Commission, in view of the preparation of the third and fourth proposals for amendment of Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work (CMD), and in line with the 2017 Commission Communication '*Safer and Healthier Work for All - Modernisation of the EU Occupational Safety and Health Legislation and Policy*'¹, asked the advice of the Committee for Risk Assessment (RAC) to assess the scientific relevance of occupational exposure limits for some carcinogenic chemical substances.

Therefore, the Commission made a request (8 March 2017²) in accordance with Article 77 (3)(c) of the REACH Regulation, to evaluate, in accordance Directive 2004/37/EC, the following chemical compounds: 4,4'-methylenebis[2-chloroaniline] (MOCA), arsenic acid and its inorganic salts, nickel and its compounds, acrylonitrile and benzene.

I PROCESS FOR ADOPTION OF THE OPINION

Following the above request from the European Commission, the Executive Director of ECHA in the mandate of 12 May 2017³, requested RAC to draw up an opinion on the evaluation of the scientific relevance of occupational exposure limits (OELs) for benzene with a deadline of 26 March 2018.

Chemical name(s): Benzene
EC No.: 200-753-7 (Benzene)
CAS No.: 71-43-2 (Benzene)

In support of the Commission's request, ECHA prepared a proposal concerning occupational limit values for benzene at the workplace. This proposal was made publically available⁴ on **10 October 2017** and interested parties were invited to submit comments by **7 November 2017**.

RAC developed its opinion on the basis of the proposal submitted by ECHA. During the preparation of the RAC opinion, the ECHA proposal was further developed as a Background

¹ <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?langId=en&catId=1488&newsId=27098&furtherNews=yes>

² https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/ec_note_to_echa_oels_en.pdf/f22342ef-7361-0d7c-70a1-e72243bdc5c1

³ https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/rac_mandate_for_oels_for_nickel_en.pdf/647288e7-24d2-84f-93a0-7d87fdfae28a

⁴ <https://echa.europa.eu/echas-executive-director-requests-to-the-committees-previous-consultations>

Document (BD) to ensure alignment. In addition, stakeholders were able to provide comments on the RAC opinion during the evaluation process.

The RAC opinion includes a recommendation to the Advisory Committee on Safety and Health at Work (ACSH) in line with the relevant Occupational Safety and Health legislative procedures and in the format used by SCOEL.

II ADOPTION OF THE OPINION OF THE RAC

Rapporteurs, appointed by RAC: **Ruth Moeller** and **Bert-Ove Lund**.

The RAC opinion was adopted by **consensus** on **09 March 2018**.

Assessment of the Scientific Relevance of OELs for benzene

RECOMMENDATION

The opinion of RAC for the assessment of the scientific relevance of Occupational Exposure Limits (OELs) for benzene is set out in the table below and in the following summary of the evaluation.

SUMMARY TABLE

The table summarises the outcome of the RAC evaluation to derive limit values for the inhalation route and the evaluation of the need for a skin notation to protect against dermal exposure.

Derived Limit Values⁵

| | |
|----------------------------------|--|
| OEL as 8-hour TWA ⁶ : | 0.05 ppm (0.16 mg/m ³) ⁷ |
| STEL | not established |
| BLV: | 0.7 µg benzene/L urine 2 µg S-phenylmercapturic acid (SPMA)/g creatinine (sampling: end of exposure or end of working shift) |
| BGV: | 0.3 µg benzene/L urine 0.5 µg S-phenylmercapturic acid (SPMA)/g creatinine |

Carcinogenicity Classification/Categorisation

| | |
|---|------------------------------------|
| CLP Harmonised classification for carcinogenicity | Carc 1A; H350 (May cause cancer) |
| SCOEL Categorisation of carcinogens ⁸ | Not assigned by SCOEL ⁹ |

Notations

| | |
|------------|--------|
| Notations: | 'Skin' |
|------------|--------|

⁵ The naming conventions of limit values and notations used here follow the 'Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits' (SCOEL 2013; version 7) and the Joint ECHA/RAC – SCOEL Task Force (2017b). [https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/jtf_opinion_task_2_en.pdf/db8a9a3a-4aa7-601b-bb53-81a5ee93145].

⁶ The OEL is based on genotoxicity in workers, specifically: chromosomal damage (aneugenicity and clastogenicity).

⁷ To facilitate comparison with the SCOEL (1991) opinion and the current Binding OEL on benzene, ppm was maintained as the leading unit.

⁸ See Appendix 1 of the ECHA BD for details on the "SCOEL classification of carcinogens".

⁹ In 1991, when SCOEL evaluated benzene, the scheme was not yet in place.

RAC OPINION

Background

This evaluation takes into account previous reviews by international scientific expert bodies and recent scientific literature focussing on human data and the mode of action of carcinogenicity of benzene, in particular:

- the SCOEL Recommendation (SCOEL, 1991),
- the evaluation by the German Committee for hazardous substances (AGS, 2012),
- the evaluation of the U.S. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry** (ATSDR, 2007 and 2015),
- the Dutch Council's Expert Committee on Occupational Safety (DECOS, 2014),
- the International Agency on Cancer Research (IARC 2012),
- the French Agency for Food, Environment and Occupational Health and Safety (ANSES, 2014),
- Concauwe (1999, 2002, 2006, 2012),
- EU Risk Assessment Report (2008).

However, in addition to these international reviews, the Background Document prepared by ECHA extensively reviewed primary literature from the last ten years and earlier in critical areas such as genotoxicity and haematotoxicity which were subsequently taken into account by RAC in its evaluation. Account has also been taken of the comments provided by interested parties during the public consultation.

Key conclusions of the evaluation

- A mode-of-action-based threshold for chromosomal damage (aneugenicity and clastogenicity) in workers can, in the view of RAC, be used to establish an OEL for carcinogenicity;
- The limit so derived, will avoid exposures that induce chromosomal damage in workers, is considered to have no significant residual cancer risk and will also avoid other adverse effects;
- The leading genotoxic effects, aneugenicity and clastogenicity, are considered to be of secondary nature, i.e. acting indirectly and to follow a non-linear threshold-mechanism. Various studies show induction of adverse chromosomal damage in benzene-exposed workers from different working environments. Primary DNA reactivity of benzene and/or its metabolites seems of little importance. Both benzene and its various reactive metabolites have been shown to exhibit genotoxicity *in vitro* and/or *in vivo* in animals; benzene has a harmonised classification as Muta 1B (H340) according to the Classification, Labelling and Packaging Regulation (EC) 1272/2008 (CLP);
- An extensive human database is available and epidemiological studies of populations occupationally exposed to benzene consistently demonstrate an excess leukaemia cancer risk, in particular for acute myeloid leukaemia (AML), a disease of the bone marrow progenitor cells. Benzene has a harmonised classification as Carc. 1A (H350) according to CLP. The carcinogenic potential is supported by animal data;

- The metabolism of benzene is inherently complex. The first step is the oxidation to benzene oxide by cytochrome P-450, mainly CYP2E1, then via several pathways numerous reactive and toxic metabolites and also reactive oxygen species (ROS) are formed. It can be assumed that benzene will also be metabolised directly in the bone marrow target organ to toxic metabolites with accompanied redox cycling and reactive radical formation;
- The major and most sensitive target organs of benzene are the bone marrow and the haematological system. Benzene affects virtually all peripheral blood cell types, as seen by haematological suppression in workers and experimental animals, due to bone marrow toxicity. An OEL based on chromosomal damage will also avoid exposure causing haematological suppression;
- Benzene can be measured in the air at very low concentrations using standardised methods. Considering a substantial dermal uptake of benzene, air measurements can be complemented with urinary measurements of either benzene as such or the metabolite S-phenylmercapturic acid with sampling at the end of exposure or the end of working shift¹⁰.
- Absorption via the dermal route could make a substantial contribution to total body burden, and thus a skin notation is warranted.

Carcinogenicity and mode of action

Benzene is a human carcinogen based on epidemiological data, providing clear evidence for a causal association between exposure to benzene and acute myeloid leukaemia (AML)/ acute non-lymphocytic leukaemia. There is also evidence of an association between benzene exposure and the pre-leukemic stage Myelodysplastic Syndromes (MDS) and a positive association has been observed between exposure to benzene and acute lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia, and multiple myeloma (IARC 2012).

The metabolism of benzene results in the generation of numerous reactive and toxic metabolites, including phenol, hydroquinones, benzoquinones, catechol, benzenetriol, and muconaldehyde, as well as in the generation of reactive oxygen species (ROS). The metabolism of benzene is an important determinant for its toxicity: some of these metabolic processes are mediated via enzymes located in bone marrow cells, where production of semiquinone radicals and benzoquinone via myeloperoxidases accompanied by oxygen radical formation through redox cycling is suggested as a key step in the carcinogenicity of benzene. The main and most sensitive target organs for both carcinogenicity and repeated dose toxicity are the bone marrow and the haematological system. The mechanism(s) of benzene toxicity seem to be a multi-factorial and complex process, not yet fully understood; several modes of action (MoA) are possible, and they could also act synergistically:

- Benzene is metabolised to various reactive (and genotoxic) metabolites that are thought to lead to the effects described below;

¹⁰ Smoking status (smoking history and exposure through passive smoking) has to be considered, due to an average internal background concentration for smokers of about 0.8 to 2 µg benzene/L urine.

- reactive oxygen species (ROS) are formed in the bone marrow, which might contribute to transformation of cells and genetic damage (Hartwig 2010, McHale *et al.* 2012);
- a strong role of genetic damage in leukaemia is recognised, benzene and/or its metabolites cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of chronically exposed workers. Even low exposure levels around 1 ppm are associated with aneuploidy and micronuclei in occupationally exposed workers, and in highly exposed workers have been associated with higher levels of chromosomal changes commonly observed in AML (McHale *et al.* 2012, ECHA BD table 21);
- error prone DNA repair has been suggested to be involved in leukemic transformation of cells based on mechanistic studies (Hartwig 2010);
- recent evidence suggests that benzene can also cause epigenetic alterations and affect the bone marrow niche regulation, but the mechanisms and implications of those alterations deserve further investigations (McHale *et al.* 2012);
- immunosuppression presents a risk factor for cancer, and immunological alterations including humoral and cellular suppression have been reported for benzene-exposed workers (Minciullo *et al.* 2014¹¹) and might play a role in clonal evolution of leukemic cells due to escape from immunosurveillance;
- haematotoxicity/haematological suppression, specific bone marrow toxicity is suggested by the range of cell types and lineages affected (ECHA BD table 18);
- additional factors discussed include changes in gene expression and disease relevant biochemical pathways (McHale *et al.* 2011¹²), general cytotoxicity triggering regenerative cell proliferation, apoptosis, and AhR receptor-mediated effects on gene transcription and cellular proliferation/cell cycle progression (Hirabayashi *et al.* 2010).

At least some of these effects are likely to occur in humans at low exposure levels (≤ 1 ppm), in particular genotoxicity (clastogenicity and aneugenicity), oxidative damage, immunotoxicity, altered gene expression, and receptor-mediated effects. Haematotoxicity is expressed as haematological suppression affecting virtually all blood cell types in benzene exposed workers, likely due to effects on progenitor and/or stem cells. Haematotoxicity has been suggested to play a role in benzene leukemia since persistent cytopenias and other blood disorders frequently precede the onset of leukaemia in patients developing AML secondary to exposure to benzene or alkylating agents.

RAC notes that the scientific evidence is still lacking which would allow the conclusion that haematotoxicity is the causal triggering event in benzene-associated leukaemia. It is challenging to connect the carcinogenicity of benzene to one specific MoA. However, genotoxicity in the haematological system is likely to precede haematotoxicity and carcinogenicity. Accordingly, DECOS (2014) concluded that **"leukaemia develops from genotoxic effects in the CD34 progenitor cells in the bone marrow, a primary target in benzene-toxicity. Overwhelming evidence exists that benzene causes chromosomal aberrations in haematopoietic cells in humans and experimental animals. The Committee considers this induction of chromosomal aberrations the most plausible explanation for benzene carcinogenicity"**. RAC considers that an exposure limit protecting against the

¹¹ Minciullo *et al.*, 2014; Cytokine network involvement in subjects exposed to benzene. *J Immunol Res.* 2014; 937987.

¹² McHale *et al.*, 2011; Global gene expression profiling of a population exposed to a range of benzene levels. *Environ Health Perspect.* 2011, 119(5): 628-640.

leading genotoxic effects of benzene, i.e. chromosomal aberrations, which will also avoid exposure causing haematological suppression and other adverse effects, can be considered to be of no significant residual cancer risk.

There is evidence that benzene induces micronuclei, chromosomal aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchange, and DNA strand breaks *in vitro*, in experimental animals, and in humans (Whysner *et al.* 2004, ECHA BD tables 21-25). However, the leading genotoxic effects are considered to be clastogenicity and aneugenicity. Indirect oxidative DNA damage induced by benzene-related redox cycling and ROS formation also seem to play an important role (McHale *et al.* 2012) and can be related to various lesions including DNA base modifications, single and double strand breaks, DNA-protein crosslinks or abasic sites. Double strand breaks, e.g. caused by ROS, appear important in benzene toxicity as their repair may be highly error prone (Hartwig 2010). In the past, also a role for topoisomerase II inhibition in chromosomal damage was discussed (DECOS 2014, Whysner *et al.* 2004).

Benzene and its metabolites have been shown to be mutagenic *in vitro* and the induction of gene mutations seems to be possible also *in vivo* in animals, however, this is of low magnitude. Only negligible binding of benzene to DNA was shown in 32P-postlabeling studies at carcinogenic exposure levels in rats, also no concordance of target organs between DNA-binding studies and the comparable carcinogenicity bioassays was demonstrated (see review by Whysner *et al.* 2004). No benzene-oxide DNA adducts in mice or humans have been found (Zarth *et al.* 2014¹¹). Two indirect mechanisms known to cause DNA mutations however, oxidative stress and error-prone DNA repair, are associated with benzene exposure (McHale *et al.* 2012). Overall, it is indicated that benzene is only weakly effective in directly inducing DNA mutations and a significant role of adduct formation in benzene leukemia is unlikely (see also DECOS, 2014).

Human studies have investigated, in particular, frequencies of micronuclei (MN) and chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of benzene exposed workers (ECHA BD table 21). However, the bone marrow stem cells might show a higher sensitivity to the genotoxic insult. In animals, a recent NTP-NIEHS study (French *et al.* 2015) investigated MN induction in male Diversity Outbred mice (4-week inhalation exposure, 6 hrs/day, 5 days/week) to 1-100 ppm benzene. In peripheral blood reticulocytes, MN frequency was statistically significantly increased post-exposure in the 100 ppm groups, while in bone marrow derived reticulocytes MN frequency increased dose-dependently with increasing exposure to 1, 10, and 100 ppm benzene. MN in immature reticulocytes are indicative of bone marrow exposure and the different sensitivity of bone marrow-derived and peripheral reticulocytes may be due to the fact that peripheral blood contains different generations of erythrocytes and that some of them may have been subject to apoptosis. An older study (Erexson *et al.* 1986) reports MN induction in bone marrow polychromatic erythrocytes at 1 ppm benzene inhalation exposure for 6 hours in Sprague-Dawley rats. Benzene leukemia is a disease of the bone marrow progenitor cells.

In the view of RAC, it is prudent to assume that human bone marrow cells show a higher sensitivity to genetic insult when compared to peripheral cells, e.g. due to higher

¹¹ Zarth *et al.*, 2014: Analysis of the benzene oxide-DNA adducts 7-phenylguanine by liquid chromatography-nanoelectrospray ionization-high resolution tandem mass spectrometry-parallel reaction monitoring: application to DNA from exposed mice and humans. *Chem Biol Interact.* 2014; 215: 40-45.

sensitivity of the long-lived and potentially dividing stem and progenitor cells, or that affected cells might not reach the blood system, e.g. due to apoptosis or altered differentiation. Notably, conversion of benzene to reactive metabolites and accompanied redox cycling is suggested to occur directly in the bone marrow leading to exposure of the various stem and progenitor cells and the bone marrow niche. Thus, measurements in peripheral blood cells may underestimate the severity of the effects

Cancer Risk Assessment and Derived Limit Values

Benzene has often been characterised as a genotoxic carcinogen for which fully protective, health based limit values cannot be derived. However, RAC is of the opinion that a mode-of-action (MoA-) based threshold can be established, based on the weight of evidence of the large volume of human data from the workplace.

This threshold is based on the leading mutagenicity effects of benzene, i.e. aneugenicity and clastogenicity, which are considered likely to be early lesions decisively contributing to cancer and critical trigger events in benzene leukaemia. Reliable genotoxicity data / endpoints associated with human disease should be given most weight when conducting a risk assessment, and these include data on clastogenicity and aneugenicity (MacGregor *et al.* 2015¹⁴). The occurrence of micronuclei in lymphocytes is a biomarker of a genotoxic event and is often seen in cancer as a manifestation of chromosomal instability (Bonassi *et al.* 2011¹⁵).

These leading genotoxic effects of benzene are unlikely to result from primary DNA reactivity of the compound or its metabolites. Non-DNA reactive agents that disrupt the mitotic machinery, such as aneugens, are commonly assumed to follow a non-linear, i.e. a threshold mechanism (MacGregor *et al.* 2015; EFSA, 2005¹⁶). Antioxidant defence mechanisms protect at low exposure levels and, thus, a non-linear mode of oxidative DNA damage can equally be assumed. Thresholds therefore are likely to exist, but are presumably low and difficult to identify.

Chromosomal damage is reported for benzene-exposed workers with LOAECs estimated for peripheral blood lymphocytes from concentrations of about 1 ppm (ECHA BD table 21; Xing *et al.* 2010, Ji *et al.* 2012, Marchetti *et al.* 2012, Qu *et al.* 2003a, Zhang *et al.* 2011, 2012, 2014, 2016, Testa *et al.* 2005, Major *et al.* 1994). Some reports also suggest clastogenic and aneugenic effects below 1 ppm, the most relevant studies showing effects at concentrations of around 0.5 ppm in petroleum refinery workers (Kim *et al.* 2008, 2010). Further studies in the range of 0.1 to < 1 ppm show borderline or no effects but have shortcomings in particular due to the limited number of subjects which could hamper a (clear) detection of benzene-related effects above the mutational background (ECHA BD table 21, Carere *et al.* 1995, 1998, Lovregio *et al.* 2014, Pitarque *et al.* 1996). In the range below 0.1 ppm, no relevant effects are reported in the more reliable studies reviewed (ECHA BD table 21, Bukvic *et al.* 1998, Fracasso *et al.* 2010, Basso *et al.* 2011, Sha *et al.*

¹⁴ IWGT, 2015: IWGT report on quantitative approaches to genotoxicity risk assessment II. Use of point-of-departure (PoD) metrics in defining acceptable exposure limits and assessing human risk. *Mutation Research* 783 (2015) 66-78.

¹⁵ Bonassi *et al.*: 2011: Micronuclei in lymphocytes is a biomarker of a genotoxic event and manifestation of chromosomal instability often seen in cancer. *Mutagenesis*. 2011 Jan; 26(1):93-100.

¹⁶ EFSA, 2005: Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* (2005) 282, 1-31.

2014), suggesting a NOAEC for chromosomal damage in peripheral lymphocytes in the range of 0.1 ppm. However, as the LOAEC is considered more reliable in this case, RAC has chosen to estimate a NOAEC for genotoxicity based on extrapolation from the LOAEC.

Considering a weight-of-evidence based estimated human LOAEC of 1 ppm for chromosomal damage in peripheral lymphocytes of workers, acknowledging an animal LOAEC of 1 ppm for increased frequency of micronuclei in mouse bone marrow reticulocytes and rat bone marrow polychromatic erythrocytes (Erexson *et al.* 1985, French *et al.* 2015), and using assessment factors (AF) following ECHA Guidance to account for uncertainties, **RAC has derived an OEL of 0.05 ppm for chromosomal damage in bone marrow.**

A reduced **AF of 2** is considered warranted for intraspecies variability due the uncertainties in the data base caused by the existence of some (less robust) studies suggesting human LOAECs below 1 ppm. In addition, the toxicokinetics of benzene are complex and there are several polymorphisms involved likely leading to variation in degree of toxicity (ECHA BD chapter 7.1.1).

A dose-response-related **AF of 10**, according to the ECHA guidance R.8., is considered appropriate by RAC for the following reasons:

- 1) a LOAEC to NOAEC extrapolation in peripheral lymphocytes with a default factor of 3, the remaining AF accounts for the following concerns:
- 2) the bone marrow cells may exhibit a higher sensitivity to the genetic insult, and measurements in peripheral blood cells likely underestimate the severity of the effects in the bone marrow (as shown by animal experiments), and
- 3) the adversity of the genetic effect as an early decisive lesion for cancer per se and the severity of the resulting leukaemia.

The MoA of genotoxic carcinogens includes irreversible steps such as the fixation of DNA lesions into permanent and heritable mutations. Benzene is a human genotoxic carcinogen and leukemia is a disease of the bone marrow. RAC considers an overall AF of 10 for dose-response and severity justified and proportionate.

As a comparison, other approaches were used by RAC to assess what levels alternative points of departure in the human data as well as the animal data would yield in terms of limits. If starting with a NOAEC (which would be less well supported by the data) of 0.1 ppm for chromosomal damage in human peripheral lymphocytes, this would still require an AF for extrapolation to bone marrow stem- and progenitor cells and to account for the severity of the effects. Thus the resulting OEL protective of the target organ bone marrow would be well below 0.1 ppm and below the proposed OEL of 0.05.

Alternatively, considering animal data on its own to select a point of departure, a LOAEC of 1 ppm in bone marrow derived reticulocytes (against a LOAEC of 100 ppm in peripheral cells) in male DO mice (French *et al.* 2015) would translate to a human LOAEC_(worker) of 0.5 ppm ($1 \cdot 6/8 \cdot 6.7/10$). By applying the usual dose-response extrapolation, a NOAEC for bone marrow damage in these animals would be in the range of 0.1 ppm (the above authors modelled a BMDC₁₀ of 0.2 ppm, which would translate to a BMDC_{(worker)10} of 0.1 ppm). Then, considering interspecies variability in toxicokinetics (DECOS 2014, ATSDR 2007) and toxicodynamics, an animal-derived OEL starting from effects in rodent bone marrow cells would again be well below 0.1 ppm and below the proposed OEL of 0.05.

Bone marrow toxicity of benzene manifests itself in haematological suppression with the reduction of one or more blood cell types in workers as evidenced by a variety of studies involving thousands of workers overall from different work environments. In a weight-of-evidence approach and taking into account the reviewed studies and their reliability, LOAECs for haematotoxicity in workers are in the range of 2 ppm and above¹⁷, but not seen as the leading effect by RAC. The OEL of 0.05 ppm recommended by RAC based on chromosomal damage is also protective against haematotoxicity. Only limited immunological studies are available to draw conclusions on effect levels of benzene immunotoxicity. It seems however plausible that adverse effects on the immune system, e.g. an altered CD4/CD8 cell ratio, are caused by similar concentrations of benzene as the observed haematological suppression, as indicated by available studies (Uzma *et al.* 2010, Lan *et al.* 2004).

Since the proposed limit value relies on a mode of action-based threshold for the leading genotoxic effects, which are the likely critical trigger events in benzene leukemia, some uncertainties may remain as to a residual cancer risk. Certainly, primary DNA reactivity of benzene or its reactive metabolites seems of little importance, but cannot be fully ruled out, thus it is difficult to definitively exclude some remaining risk at lower exposure levels. There is however, a remarkable consistency of published cancer risk estimates based on the higher exposure levels previously encountered in occupational settings, i.e. above 1 ppm. Considering, however, that multiple thresholded MoAs likely contribute to benzene leukaemia development and in view of the overall experimental and epidemiological evidence available supporting a genotoxic-threshold for benzene, the remaining uncertainties are considered to be very low. Given this evidence, estimated excess cancer risks as derived by linear extrapolation can be seen as overly conservative.

Because benzene occurs naturally as a component of petroleum and also as a component of condensate from natural gas production, there are many petroleum products that contain benzene. For the general population, the main sources of benzene exposure are vehicle exhaust and cigarette smoke. Directive 2008/50/EC (EU Parliament and Council Directive 2008) sets a limit value for the protection of human health of 5 µg benzene/m³ (0.0015 ppm) to improve air quality in the EU. Benzene in gasoline (petrol) has a role as an anti knocking agent. The maximum content of benzene in gasoline was limited in 1998 to 1% v/v (EU Directive 98/70/EC relating to the quality of petrol and diesel fuels). Subsequently, benzene concentrations in urban areas decreased. In some urban areas, the limit value of 5 µg/m³ (0.0015 ppm) might still be exceeded. At workplaces in Europe, the long-term average exposure to benzene is usually below 0.1 ppm (0.3 mg/m³) and even below 0.05 ppm (0.16 mg/m³). However, higher exposures have been reported for several tasks in the range of 0.05 to 0.1 ppm (such as in the petrochemical industry, fuel tank driving, R&D in laboratories) and in the range above 0.1 ppm (e.g. maintenance work in refineries, gasoline pump repair and maintenance, tank cleaning work in petroleum industry) (see ECHA BD table 5-7).

¹⁷ (Pesatori *et al.* 2009, Lan *et al.* 2004, Qu *et al.* 2003a, Koh *et al.* 2015a, Zhang *et al.* 2016, Ye *et al.* 2015, Rothman *et al.* 1996, Schnatter *et al.* 2010), and a NOAEC in the range of 0.5 ppm seems relevant based on extrapolation with a dose-response-related AF of 3-4 (LOAEC to NOAEC), supported by a modelled BMD₀₁ of 0.43 ppm (Qu *et al.* 2003a, LOA 2017b) and health surveillance studies with similar NOAECs (Koh *et al.* 2015, Tsai *et al.* 2004)

In conclusion, RAC considers that an exposure limit value should not exceed 0.05 ppm (0.16 mg/m³) in order to avoid risk for chromosomal damage in workers. A MoA-based threshold of 0.05 ppm benzene is proposed which can be considered to be associated with no significant residual cancer risk and will also avoid other adverse effects.

STEL

Benzene causes effects in the central nervous system at high concentrations of 300-3000 ppm. Considering an OEL of 0.05 ppm, it is not expected that a concentration of 300 ppm will be reached under normal workplace conditions. Therefore, **no STEL is recommended by RAC.**

Biological Limit Values

In addition to setting an OEL, there might be a need for setting biological limit values. Considering the correlation as published by DFG (2017a, b), an OEL of 0.05 ppm (0.16 mg/m³) would correspond to a biological limit values (BLV) of about:

- **0.7 µg benzene /L urine, and**
- **2 µg S-phenylmercapturic acid (SPMA)/g creatinine.**

Sampling time is at the end of exposure or the end of the working shift.

Biological Guidance Values

The DFG published the 95th percentiles for benzene and metabolites in the general population. Based on this information, the following Biological Guidance Values (BGV) are recommended by RAC, that can support interpretation of benzene biomonitoring data of occupational exposed workers:

- **0.3 µg benzene/L urine, and**
- **0.5 µg S-phenylmercapturic acid (SPMA)/g creatinine.**

Biological Monitoring

For assessing occupational exposure, in addition to the air exposure assessment data, biomonitoring may provide additional information including sources and pathways of exposure. In particular, the dermal route can be an important contributor to total benzene exposure in certain situations. The metabolism of benzene generates numerous metabolites, such as benzene oxide, benzene dihydrodiol, 1,4-hydroquinone, 1,2-hydroquinone (catechol), 1,2,4-benzene triol, **trans,trans**-muconaldehyde, **trans,trans**-muconic acid, and S-phenylmercapturic acid. Many of these have half-lives too short to be used for monitoring, but benzene as such, S-phenylmercapturic acid, and **t,t**-muconic acid can be reliably measured in urine. However, for low exposure to benzene (< 1 ppm), benzene and S-phenylmercapturic acid in urine seem to be the most reliable biomarkers.

Benzene in urine is a suitable biomonitoring parameter for which sensitive analytical methods are available (ECHA BD table 12). S-phenylmercapturic acid (SPMA) in urine is

also a suitable biomonitoring parameter for which sensitive analytical methods are available (ECHA BD table 13). However, for reliable results that can be correlated with benzene exposure in the air, acid hydrolysis of the urine sample and a detection with appropriate chromatographic methods like LC/MS/MS are required. BLV corresponding to the proposed OEL of 0.05 ppm and BGV as reference for benzene and SMPA in urine are recommended by RAC (see above).

A critical point for the measurement of benzene is its short half-life and its high volatility. Hence, sampling of urine is recommended at the end of exposure or end of shift (DFG, 2017¹⁸). Appropriate sampling and storage of urine samples is required (samples should be kept cold and hermetically sealed). Using SPMA as a biomarker at low concentrations has the benefit, compared to benzene, that there are no problems with respect to contamination or loss of material due to volatility (see ECHA BD chapter 6.1 and 6.2).

The German DFG (2017a,b) published a correlation between benzene concentrations in air and urine, and benzene in urine is concluded to be a suitable biomarker for monitoring exposure as low as 0.03 ppm benzene in the air and above. The 95th percentile for benzene in urine for the general population was determined to be 0.3 µg/L in a metropolitan area (Campagna *et al.* 2014). Arnold *et al.* (2013) reported urinary benzene levels for non-smoking general population of 0.10 to 0.25 µg/L. An OEL of 0.05 ppm corresponds to a urinary concentration of approximately 0.7 µg/L, which is above the general population (non-smoking) background. Due to increased urinary benzene concentration in the range of 0.2 to 0.80 µg/L due to smoking, smoking status (smoking history and whether individuals are exposed to passive smoke), needs to be considered.

Urinary *trans,trans*-Muconic acid (ttMA) is not recommended anymore for benzene biomonitoring because it is not sensitive enough at low exposure levels.

Air Monitoring

For the measurement of benzene in the air well established methods are available that detect benzene at concentrations well below 0.01 ppm and down to 0.0006 ppm (0.002 mg/m³) (ECHA BD table 11). **Thus, at the proposed limit value, no measurement difficulties are foreseen.**

Notations

The dermal route can be an important contributor to total benzene exposure in certain situations, such as immersion of the skin in a solution or when the airborne concentration of benzene is very low, this is suggested even for products with contamination levels of less than 0.1% benzene (i.e. the labelling concentration limit) (Kainas *et al.* 2000, Williams *et al.* 2011).

Based on the experimental skin absorption data for benzene the steady state absorption rate range has been estimated to be 200-400 µg/cm²*h (Williams *et al.* 2011). In relation to an OEL of 0.05 ppm, this rate exceeds by far the critical absorption value (CAV) of 0.08 µg/cm²*h (ECETOC 1998). Jakasa *et al.* (2015) calculated the dermal uptake with 5.85% at an OEL of 1 ppm (3.2 mg/m³).

¹⁸ DFG, 2017: List of MAK and BAT Values 2017: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report 53

SCOEL (1991) suggested a skin notation because absorption of liquid benzene through the skin may contribute substantially to the amount absorbed at exposure levels below 1.0 ppm (3.25 mg/m³) and Annex III of Directive 2004/37/EC currently lists a 'skin notation'.

RAC therefore recommends to maintain the 'skin' notation for benzene.

ANNEXES:

Annex 1 The Background Document (BD) gives the detailed scientific grounds for the opinion. The BD is prepared by the European Chemicals Agency (ECHA).

Annex 2 Comments received on the ECHA proposal, response to comments provided by the ECHA Dossier Submitter and RAC (excluding confidential information).

Note (December 2018)

Please note that **a correction** was needed in the paragraph on Cancer Risk Assessment and Derived Limit Values (p.10):

Alternatively, considering animal data on its own to select a point of departure, a LOAEC of 1 ppm in bone marrow derived reticulocytes (against a LOAEC of 100 ppm in peripheral cells) in male DO mice (French *et al.* 2015) would translate to a human LOAEC_(worker) of 0.5 ppm ($1 \cdot 6/8 \cdot 6.7/10$). By applying the usual dose-response extrapolation, a NOAEC for bone marrow damage in these animals would be in the range of 0.1 ppm (the above authors modelled a BMDC₁₀ of 0.2 ppm, which would translate to a BMDC_{(worker)10} of 0.1 ppm). Then, considering interspecies variability in toxicokinetics (DECOS 2014, ATSDR 2007) and toxicodynamics, an animal-derived OEL starting from effects in rodent bone marrow cells would again be well below 0.1 ppm and below the proposed OEL of 0.05.

www.arbeidstilsynet.no