



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Vinylacetat ($C_4H_8O_2$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for vinylacetat (C₄H₈O₂).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for vinylacetat (C₄H₈O₂).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrativ norm	6
2.2. Grenseverdi fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
3. Fysikalske og kjemiske data	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1 Toksikokinetikk / metabolisme	9
4.2. Gentoksisitet	10
4.3. Drikkevannsstudier	11
4.4. Inhalasjonsstudier	13
4.5. Evaluering av karsinogenisitet og virkemåte	14
4.6. Anbefalinger fra SCOEL	15
4.7. Kommentarer fra TEAN	16
5. Bruk og eksponering	16
5.1. Opplysning fra Produktregistret	16
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	17
5.2.1 EXPO- data	17
5.2.2 Prøvetakings- og analysemetode	18
6. Vurdering	18
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	19
8. Ny administrativ norm	19
9. Referanser	20
10. Vedlegg: Tables 1-2	24



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.



Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for vinylacetat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

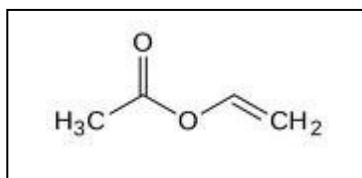
SCOEL utarbeidet dokumentet med toksikologisk dokumentasjon i oktober 2005 på grunnlag av blant annet en EU Risk Assessment Report Draft fra 2003 (ex-ECB). Dette EU-RAR dokumentet ble slutført i 2008, men vurderinger når det gjelder kritiske effekter og dose-effekt relasjoner faller sammen med det som er beskrevet i SCOEL dokumentet.

1. Stoffets identitet

Vinylacetat ($C_4H_8O_2$), dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av vinylacetat er vist i Figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	Vinylacetat ($CH_3CO-O-CH=CH_2$) edikksyre etenylester
Synonymer	edikksyre vinylester
CAS-nr.	108-05-4
EC-nr.	203-545-4
Indeks-nr.	607-023-00-0



Figur 1. Strukturformel av vinylacetat.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for vinylacetat er: 10 ppm (30 mg/m³). ”Tommelfingerregelen” som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minuttersperiode på 50 %, dvs. 15 ppm, 45 mg/m³.

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 5 ppm, 17,6 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 10 ppm, 35,2 mg/m³ som korttidsverdi

Ingen anmerkning.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for vinylacetat fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for vinylacetat fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	Arbetsmiljöverkets Författningssamling, AFS 2005:17 ¹	8-timersverdi: 5 ppm, 18 mg/m ³ Korttidsverdi: 10 ppm, 35 mg/m ³	Fra 1993
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8-timersverdi: 10 ppm, 30 mg/m ³	Anmerkning: K (kreftfremkallende)
Finland	HTP-värden 2007 ³	8-timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m ³ Korttidsverdi: 20 ppm, 71 mg/m ³	R-setninger: 11 Ingen anmerkning
Storbritannia	EH40 ⁴	Ingen verdi	Fjernet fra lista i 2005
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), 1996, Occupational exposure limits database ⁵	8-timersverdi: 18 mg/m ³	Ingen anmerkning



ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 20106	8-timersverdi: 10 ppm, 35 mg/m ³ Korttidsverdi: 15 ppm, 53 mg/m ³	Karsinogen kategori: IARC 2B TLV-A3
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 20106	Korttidsverdi: 4 ppm, 15 mg/m ³	Karsinogen kategori: IARC 2B Anmerkning: C, mulig karsinogen
Tyskland, MAK	DFG, 2010 ⁷	Ingen verdi	Karsinogen kategori: 3A
Tyskland, myndighetene	BauA, 2006 ⁸	8-timersverdi: 5 ppm, 18 mg/m ³	Fra 2007 Overskridelsesfaktor: 2(II)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og h lsov rdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadlige, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Vinylacetat er klassifisert som F, R1 Meget brannfarlig.



3. Fysikalske og kjemiske data

Vinylacetat er en fargeløs, flyktig og lett antenkelig væske med en lukt beskrevet som enten søt og "eter-lignende", eller skarp og sur. Det inneholder vanligvis en inhibitor, hydrokinon, for lagring av kjemikaliet. Luktterskel ligger mellom 0,36 og 0,5 ppm. Vinylacetat polymeriseres når det utsettes for lys. En oversikt over fysikalske og kjemiske data for vinylacetat finnes i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for vinylacetat (C₄H₈O₂).

Kjemisk formel	CH ₃ CO-O-CH=CH ₂
Molekylvekt (g/mol)	86,09
Fysisk tilstand	Væske
Smeltepunkt (°C)	- 93,2
Kokepunkt (°C, 760 Torr)	72,3
Løselighet i vann (20 °C, g/l)	2,5
Damptrykk (Torr ved 25 °C)	115
Damptetthet (air = 1) (g/cm³)	0,934
Luktterskel (ppm)	0,36 – 0,5
Omregningsfaktor (25 °C, 1 bar)	1 ppm = 3,52 mg/ m ³ ; 1 mg/ m ³ = 0,28 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Vinylacetat har lav akutt toksisitet ved svelging og hudopptak, mens inhalasjon av høyere konsentrasjoner er akutt irriterende og giftig. Langvarig eksponering av stoffet kan ha en irriterende eller etsende virkning på huden og irriterende virkning på øynene. Ifølge ACGIH (1992), er NOAEL (ingen observerbar skadelig effekt nivå) for sensorisk irritasjon av luftveiene hos mennesket 10 ppm.

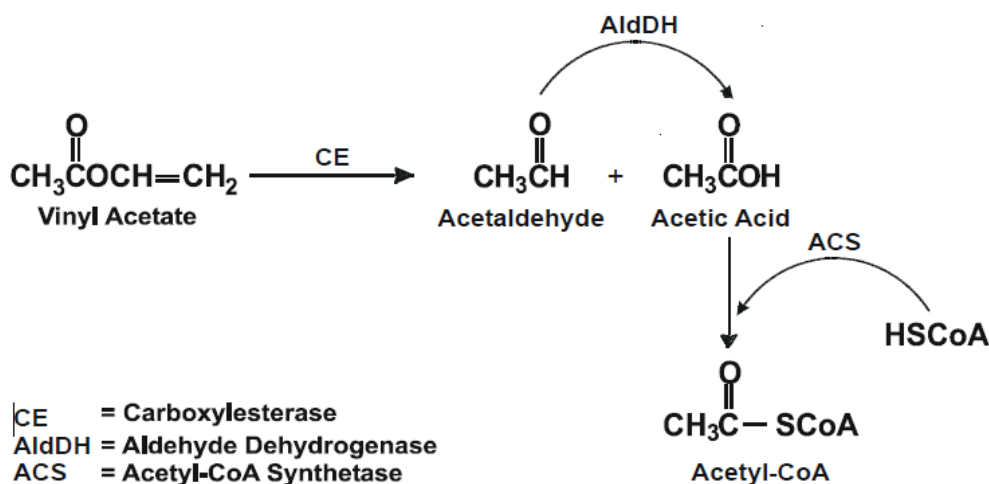
I rotter var LD₅₀ verdiene i to studier henholdsvis 3470 mg/kg og 3500 mg/kg. En hud LD₅₀ verdi på 7440 mg/kg ble bestemt ut fra en "dose range finding" studie med kaniner. Vinylacetat har vist seg å kunne forårsake irritasjon eller korrosjon på huden til kaniner avhengig av varigheten av hudkontakten. Eksponerte arbeidstakere fremviser først og fremst lokal irritasjon av hud, øyne og luftveier (informasjon fra vinyl acetat industrien, uten ytterligere detaljer). Det er ingen overbevisende informasjon tilgjengelig angående sensibilisering av hud hos mennesker. Det har ikke blitt rapportert noen tilfeller av sensibilisering etter håndteringen av vinyl acetat på arbeidsplassen de siste årene. Resultater fra en sensibiliseringsstudie på dyrehud (Buehler-Prøve) pekte på muligheten for moderat sensibiliseringspotensiale i hud av vinylacetat (DFG 2002). Men, en påfølgende lymfeknutetest hos mus med vinyl acetat var negativ (Wang-Fan 2003).

Celleproliferasjon av munnslimhinnen, luftveier og luktepitelet er observert etter gjentatt eksponering. Ved gjentatt inhalasjonseksponering er NOAEL for lokale og systemiske virkninger 50 ppm hos rotter og mus. Inhalasjon av vinyl acetat i konsentrasjoner på 1000 ppm var giftig for mor og foster i Sprague-Dawley-rotter. Oral administrasjon av 5000 mg/l drikkevann forårsaket maternell toksisitet, men ikke



prenatal toksisitet hos Sprague-Dawley rotter. I en annen generasjonsstudie ble fertiliteten til F0 Sprague-Dawley-rotter ikke dårligere ved denne konsentrasjonen, mens det ble den hos avkommet (DFG 2002).

4.1 Toksikokinetikk / metabolisme



Figur 2. Biotransformasjonssyklus for vinylacetat (modifisert av Bogdanffy *et al.* 1988, EU Draft Risk Assessment report 2003).

Vinylacetat blir hydrolysert av karboksylesterase til eddiksyre og acetaldehyd som deretter blir oksidert til eddiksyre av aldehyd dehydrogenase. Acetat går inn i sitronsyresyklusen i en aktivert form som acetyl koenzym A. Metabolismen av vinylacetat finner sted i mange vev, noe som er relevant for de toksikologiske virkningene som blir utløst av vinylacetat. Den hydrolytiske delingen av vinylacetat i organismen blir katalysert av esteraser som finnes overalt (Simon *et al.* 1985a, Fedtke og Wiegand 1990). Ved inhalasjon skjer dette i epitelet i de øvre luftveier (Robinson *et al.* 2002). Den lokale irritasjonen og cytotoxiskitet av vinylacetat kan forklares av intracellulær surhet som følge av metabolsk dannet eddiksyre (Kuykendall og Bogdanffy 1992, Kuykendall *et al.* 1993), og terskelnivået for disse virkningene har blitt knyttet til den fysiologiske bufferkapasiteten (Bogdanffy 2002).

Den raske hydrolysen av vinylacetat er grunnen til en grunnleggende forskjell i stoffskifte og toksisitet sammenliknet med andre vinylforbindelser (f.eks. vinylklorid, vinylbromid, vinylkarbammat): vinylacetat blir ikke epoksidert i vinylgruppen som ellers ville gjort den til en gentoksisk og DNA-bindende oksiran metabolitt (Simon *et al.* 1985b, 1986).

Mengden inhalert vinylacetat som blir absorbert, ble undersøkt i øvre luftveier hos bedøvede rotter. Eksponeringskonsentrasjonene var fra 73 til 2190 ppm ved inhalasjon over en time. Etter eksponering i ca. 8 minutter ble en likevekt nådd for vinylacetat i nasalt vev. Den konsentrasjonsavhengige absorpsjonen av vinylacetat i epitelet var ikke-lineær og mellom 36 % og 94 %, med høyest prosentdel absorbert ved de laveste vinylacetat konsentrasjonene (ved 76 ppm eller mindre ble mer enn 93 %

absorbert). Ved alle vinylacetat konsentrasjonene ble acetaldehyd påvist som en metabolitt i den utåndede luften (Plowchalk *et al.* 1997).

Det er små artsforskjeller mellom rotter og mus for de kinetiske parametrene til esterasesen i det nasale epitelet (Bogdanffy og Taylor 1993, Robinson *et al.* 2002, Morris *et al.* 2002, Bogdanffy og Taylor 1993). I munnhuleslimhinnen hos rotter og mus var karboksylesterasen til stede over alt, men med lokale forskjeller i aktiviteten av enzymet.

Ifølge en PBPK- modell for dosimetri av vinylacetat og dets metabolitter; acetaldehyd og eddiksyre, skjedde et signifikant fall i den intracellulære pH-verdien i luktepitelet til rotte kun over 50 ppm, pga. begrensning i den intracellulære bufferkapasiteten (Bogdanffy *et al.* 1999, 2001, Andersen *et al.* 2002).

4.2. Gentoksisitet

I prokariote celledsystemer *in vitro* (Salmonella mutagentest, SOS chromosomtest) ble det ikke funnet mutagentens potensiale. Ved inkubasjon med eukaryote celler har en imidlertid observert doseavhengige virkninger som kromosomavvik, søsterkromatidutveksling og micronuclei. Forekomst av DNA bindinger ble vist etter inkubering av humane lymfocytter ved svært høye konsentrasjoner av vinylacetat. Under *in vivo* betingelser ble det ikke funnet stabile DNA addukter. Derimot, ble det funnet økt antall mikrokjerner i beinmargsceller etter at mus ble gitt en intraperitoneal injeksjon av 1000 eller 2000 mg/kg kroppsvekt, I det samme forsøket ble det ikke funnet mikrokjerner i de mannlige kimplene (spermatider).

Etter at rotter og mus inhalerte substansen eller fikk orale doser i drikkevannet i 3 måneder, ble det ikke funnet mikrokjerner i beinmargen (EU Draft Risk Assessment Report 2003).

Etter inkubering av plasmid DNA, kalve-thymus histonproteiner og rottelever microsomer med 1 til 100 mM vinylacetat, fant man kryssbinding mellom DNA og proteiner som følge av acetaldehyd - dannelsen. Etter inkubasjon med acetaldehyd fremmet reduksjonen i pH-verdien dannelsen av kryssbindinger (Kuykendall og Bogdanffy 1992). Også i isolerte celler i luftveiene og luktepitelet hos rotter induserte vinylacetat kryssbindinger mellom DNA og protein. Dannelse av kryssbindingene kan reduseres ved hemming av karboksylesteraseser *in vivo* og *in vitro*. Når like mengder av vinylacetat og acetaldehyd ble brukt, ble flere kryssbindinger dannet av vinylacetat. Ettersom mer eddiksyre blir dannet med vinylacetat sammenliknet med acetaldehyd ved like mengder, mistenker forfatterne at den større reduksjonen i pH-verdien med vinylacetat er årsaken til økt kryssbinding. Vinylacetat var cytotoxisk for begge typer epitelceller. Aldehyd scavenger semicarbacide kunne ikke redusere cytotoxiteten, 50 mM acetaldehyde var alene ikke cytotoxisk, men 50 mM eddiksyre var det (Kuykendall *et al.* 1993).

I en mangelfullt dokumentert studie ble det rapportert, at etter singel intraperitoneal dose av vinylacetat på 160 mg per kg kroppsvekt, ble kromosom avvik funnet i beinmargen hos rotter 26 timer etter at stoffet ble gitt (EU Draft Risk Assessment Report 2003). Likeledes økte forekomsten av SCE (Sister Chromatide Exchange) i beinmargen hos rotter 21 timer etter intraperitoneal administrasjon av vinylacetatdoser på 370-560 mg per kg kroppsvekt (Takeshita *et al.* 1986).

Komparative *in vitro* studier med acetaldehyd indikerer at de genotoksiske virkningene av vinylacetat kan knyttes til metabolitten acetaldehyd (Han og Lambert 1985, Norppa *et al.* 1985).

Samlet viser *in vivo* studier av genotoksisiteten til vinylacetat, at det ikke er funnet systemiske genotoksiske effekter etter inntak eller inhalasjon. Høye intraperitoneale doser, som resulterer i død, har imidlertid vist en økning av mikrokjerner i beinmargceller. Dette forklares med metningen av

inaktiveringsmekanismer. Ved høye doser kan en ikke utelukke mutagene effekter av vinylacetat (indusert av metabolitten acetaldehyd) ved direkte lokal eksponering av vev.

Med hensyn til den metabolske dannelsen av acetaldehyd, må en ha klart for seg avgiftningskapasiteten i organismen, så vel som de endogene nivåene av etanol og acetaldehyd. Det endogene nivået av acetaldehyd i blod blir oppgitt i litteraturen til å være 0,3 mg/ml (Halvorson *et al.* 1993).

4.3. Drikkevannsstudier

Halveringstiden av vinylacetat i vandig oppløsning (destillert vann) er omtrent en uke (Bogdanffy *et al.* 1994a) Dette er viktig ved evaluering av studier med oral administrasjon. I en 13-ukers studie med F344-rotter og BDF1 mus, ble ingen behandlingsrelaterte histopatologiske endringer anslått. Vinylacetat konsentrasjonene i drikkevannet var 600, 1500, 3800, 10000 eller 24 000 mg/l (anslått vannforbruk var 10 % hos rotter og 15 % hos mus). Dette samsvarer med et daglig forbruk av 2400 mg per kg kroppsvekt i rotter og 3600 mg per kg kroppsvekt i mus; ingen øvrige detaljer oppgitt; Ministry of Labour of Japan 1998).

Grupper av 20 F344-hannrotter (CDF) og BDF1 hannmus (BGD2F1/CrlBr) ble gitt drikkevann som inneholdt vinylacetat i konsentrasjoner på 1000, 5000, 10000 eller 24 000 mg/l over 90 dager. Den høyeste konsentrasjonen var begrenset av oppløseligheten. Studien ble designet spesielt for å fastslå terskelkonsentrasjoner for lokale celleproliferasjonsprosesser. Basert på forbruk av drikkevann ble de daglige dosene beregnet til 81, 350, 660 og 1400 mg per kg kroppsvekt for rotter og for mus 250, 1200, 2300 og 5300 mg per kg kroppsvekt. Statistisk signifikante reduksjoner i matforbruk ble observert hos rottene som var utsatt for 10 000 og 24 000 mg/l. Det var en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekten hos rottene i alle grupper. Hos mus ble ingen endringer av vann / matforbruk eller kroppsvekt observert. Ingen behandlingsrelaterte histopatologiske endringer ble funnet i munnhulen, spiserøret eller i magen hos dyrene. Ved konsentrasjoner på 24 000 mg/l ble det i rottene funnet økt proliferasjon i mukosaen (BrdU-innkorporering; men under en fordobling av merkingsindeksen) i underkjeven på dag 1 og 29 (men ikke på dag 8) og i overkjeven på dag 29 og 92. Hos mus ble det funnet økt celleproliferasjon i mukosaen i underkjeven kun etter 92 dager. Økningen i celleproliferasjonen var på henholdsvis 2,4 og 3,4 ganger høyere enn hos kontrollene ved de respektive konsentrasjonene på 10 000 og 24 000 mg/l (Valentine *et al.* 2002).

En 78-ukers studie med Swiss mus med vinylacetat konsentrasjoner på 1000 eller 5000 mg/l drikkevann ga en NOAEL for systemisk effekt på 5000 mg/l drikkevann (750 mg per kg kroppsvekt og dag; Maltoni *et al.* 1997).

Over en periode på 2 år, som allerede startet *in utero* ble grupper av 60 Sprague-Dawley-rotter per kjønn og dose gitt vinylacetat i drikkevannet med konsentrasjoner på 200, 1000 eller 5000 mg/l (hanndyr: 10, 47 og 202 mg per kg kroppsvekt og dag; hunndyr: 16, 76 og 302 mg per kg kroppsvekt og dag). Løsningene ble nylaget hver dag. Kliniske symptomer, kroppsvekt, mat og vannforbruk, hematologi, klinisk kjemi, urinsammensetning, og grove patologiske og mikroskopiske endringer ble undersøkt. Rotter i 1000 og 5000 mg/l gruppen konsumerte mindre vann. I 5000 mg/l gruppen ble forinntak og kroppsvekt redusert (hanndyr: - 19 %; hunndyr: - 11 %). Ingen behandlingsrelaterte endringer i dødelighet, i hematologiske og klinisk-kjemiske parametre eller urinstatusen ble observert. Det var heller ingen tegn på systemisk organotoksisitet. Noen organvektetvar endret i 1000 og 5000 mg/l gruppene; imidlertid ble ingen histopatologiske endringer funnet, og endringene ble tilskrevet lavere kroppsvekt. NOAEL var 1000 mg/l (Bogdanffy *et al.* 1994a).

Nyfødte Wistar-rotter (4-5 dyr per kjønn) ble gitt orale doser av vinylacetat i kondensert melk på 100 eller 200 mg per kg kroppsvekt og dag (99 % rent, urenheter: 100 mg hydrokinon/L) to ganger per dag over en 3 ukers periode. En undergruppe av dyr ble i tillegg behandlet med fenobarbital i drikkevannet over 8 uker for å stimulere veksten av potensielle preneoplastiske leverfoci. 14 uker etter start av studiet ble dyrene avlivet og leveren ble undersøkt. Det ble ikke funnet ATPase-frie og gamma-GT-positiv områder i leveren som ellers ville vært tegn på utvikling av preneoplastiske leverfoci (Laib og Bolt 1986).

Det er flere øvrige studier tilgjengelige som ser på virkningene av vinylacetat etter inntak ved svelging, men kvaliteten på enkelte av disse er betydelig mangelfulle.

En oral langtidsstudie har blitt publisert (Bogdanffy *et al.* 1994a). Over en periode på 2 år, som allerede startet *in utero* ble grupper på 60 Sprague-Dawley-rotter (per kjønn og dose) gitt vinylacetat i drikkevannet med konsentrasjoner på 200, 1000 eller 5000 mg/l (hanndyr: 10, 47 og 202 mg per kg kroppsvekt og dag; hunndyr: 16, 76 og 302 mg per kg kroppsvekt og dag). Hos de hannrottene, i den høyeste dosegruppen, ble 2 plateepitel cellecarcinom i munnhulen og ett sarkom i magen funnet. Tumorforekomsten for munnhulekreft var, imidlertid, innenfor nivået av de historiske kontrolldata for rottestammen og alderen til rottene som ble benyttet (Bogdanffy *et al.* 1994a).

Grupper av 50 hann og 50 hunn F344-rotter og BDF 1 mus ble gitt vinylacetat i drikkevannet i doser på 400, 2000 eller 10 000 mg/l for en periode av 104 uker (rotter, hanndyr: 16-48, 75-226 og 364-950 mg per kg kroppsvekt og dag; hunndyr: 22-60, 109-266 og 478-1062 mg per kg kroppsvekt og dag, mus, hanndyr: 32-85, 167-405 og 800-2081 mg per kg kroppsvekt og dag, hunndyr: 45-125, 230-483 og 1024- 2185 mg per kg kroppsvekt og dag). Vinylacetatløsningene ble laget til to ganger per uke. Etter eksponeringen ble dyrene avlivet, og hjernen, lunger, lever, milt, hjerte, nyrer, binyrer, testikler og eggstokker ble veid. Den histopatologiske undersøkelsen av alle dyrene omfattet 37 organer og vev inkludert neshulen. Hos rotter ble den økte forekomsten av tumorer i munnhulen, spiserøret og magen ansett som eksponeringsrelatert. I munnhulen ble det funnet en positiv trend for forekomsten av plateepitelkreft blant hunndyr. Økningen var statistisk signifikant hos hanndyrene ved 10 000 mg/l. Ved denne konsentrasjonen ble plateepitelpapillomer observert i 2/50 av hanndyrene, epitel dysplasi hos 2/50 av hunndyrene og plateepitelcarcinom i spiserøret hos 1/50 av hunndyrene. Preneoplastiske lesjoner i spiserøret og magesekken var kun synlige ved denne konsentrasjonen. Ingen svulster i magesekken ble funnet. Hos mus ble eksponeringsrelaterte svulster funnet i munnhulen, spiserøret, magesekken og strupen. Spesielt ved doser på 10 000 mg/l (avhengig av organet), ble det funnet statistisk signifikant økning av plateepitelcarcinom, papillommer og hyperplasi, basalcelle aktivering og epiteldysplasi. Den høyeste konsentrasjonen (10 000 mg/l) var imidlertid over maksimalt tolerert dose, ettersom kroppsvektskurvene viste en reduksjon i kroppsvektøkningen på minst 10 %. Den nominelle vinylacetat konsentrasjonen ble imidlertid ikke analytisk verifisert, og drikkevannsforbruket ble heller ikke registrert (Umeda *et al.* 2004).

En annen langtidsstudie besto av oppsummering av en studie som var utført langt tidligere på bakgrunn av studier om vinylklorid. I denne studien ble Swiss mus gitt vinylacetat i drikkevannet i doser på 1000 eller 5000 mg/l over en periode på 78 uker. F0 generasjonen (13-14 hanndyr og 37 hunndyr/ gruppe) og deres unger (37-38 hanndyr og 44-48 hunndyr/gruppe) ble behandlet fra dag 12 i drektigperioden. Dyrene ble observert inntil den naturlige slutten på livet. Drikkevannet ble skiftet hver dag. Ingen behandlingsrelaterte effekter ble funnet når det gjelder overlevelse, kroppsvekt og atferd. En økt tumorforekomst ble funnet i følgende organer: zymbalkjertel, munnhule, tunge, spiserør, mavesekk, lunger, lever og livmor (Maltoni *et al.* 1997). Tolkningen av disse resultatene er vanskelig når en tar hensyn til det store antallet spontane systemiske svulster hos kontrolldyrene i studien. Studien framstår upålitelig på grunn av følgende: Dødelighet var også høy hos ubehandlede dyr i det andre året av



forsøket. Den nominelle vinylacetat konsentrasjonen og drikkevannsforbruket ble ikke registrert. Den maksimale tolererte dosen ble trolig overskredet hos F1 dyrene, da kroppsvektøkningen ble redusert med minst 10 % ved den høyeste dosen (hvor svulstene ble rapportert). Men, siden munnhulen, tungen, spiserøret og mavesekken er områder som sammenfaller med resultatene oppnådd av Umeda *et al.* (2004), støtter denne studien sistnevnte studie.

4.4. Inhalasjonsstudier

I en langtidsstudie forårsaket vinylacetat lokale svulster hos rotter etter inhalasjon av en konsentrasjon som var markert irritativ, samt hos rotter og mus etter oral administrasjon av konsentrasjoner som ikke var cytotoxiske, men av systemisk toksisitet. For å undersøke virkningene av celleproliferasjon i lukt- og luftveisepitelet i nesehulen, ble rotter eksponert for vinylacetat én eller gjentatte ganger i inntil 4 uker (50, 200, 600 eller 1000 ppm; 6 timer per dag). NOAEL var for alle effekter 200 ppm. Med høyere konsentrasjoner og engangs eksponeringer ble celleproliferasjonen markant økt. Med eksponering over 5 dager, var NOAEL 1000 ppm, med eksponering i 20 dager 200 ppm (kun luktepitelet). Etter eksponering for konsentrasjoner på 600 ppm eller mer i 4 uker, ble regenerativ hyperplasi observert i luktepitelet, og ved 1000 ppm ble nekrose observert (Bogdanffy *et al.* 1997). I en 10-måneders studie med Wistar rotter der de ble utsatt for vinylacetat konsentrasjoner på 2,8, 28 og 140 ppm (5 timer per dag, 5 dager per uke), ble metaplasi i bronkialepitelet funnet hos alle eksponerte dyr. Den middels og høye konsentrasjonen forårsaket i tillegg leverforandringer i form av fettdegenerasjon av leveren, proliferasjon av endoplasmatisk reticulum, og histologiske endringer av gallekapillærene (Czajkowska *et al.* 1986). Resultatene av denne studien er motstridende til de som finnes i den mye bedre dokumenterte studien til Bogdanffy *et al.* (1994b) og de blir derfor ikke inkludert i denne evalueringen av vinylacetat. En inhalasjonsstudie med rotter med negative resultater (Maltoni *et al.* 1974) er svært mangelfullt dokumentert, eksponeringsperioden på 52 uker tilfredsstillende ikke dagens standarder og dødelighet var svært høy; derfor kan ingen konklusjoner trekkes fra denne studien.

I en 2 års studie (Bogdanffy *et al.* 1994b) ble Sprague- Dawley-rotter og CD-1 mus eksponert for vinylacetat i konsentrasjoner på 50, 200 eller 600 ppm over en periode på 2 år (6 timer per dag, 5 dager per uke). Ved konsentrasjoner på 600 ppm ble det observert redusert urinvolym hos rottene. Dette ble tilskrevet redusert mat og vannforbruk, men ingen data ble samlet inn for dette. Redusert kroppsvekt ble observert hos mus ved konsentrasjoner på 200 ppm eller høyere og hos rotter ved 600 ppm. Vinylacetat påvirket bare øvre og nedre luftveier (se Vedlegg: Tabell 1, rotter og Tabell 2, mus). Ved konsentrasjoner på 200 ppm eller mer, ble atrofi, regenerative prosesser, betennelse og metaplasi i luktepitelet, og basacelle hyperplasi funnet hos rotter og mus. Hyperplastiske og metaplastiske forandringer i luftrøret, sammen med epitellavskalling og fibrotiske reaksjoner av luftrørsepitelet, ble bare observert hos mus ved 600 ppm. Lignende endringer ble funnet i bronkiale og bronkiolære luftveier hos rotter og mus ved 600 ppm. I tillegg ble histiocytisk celleakkumulering i alveolene og lungeinterstitiet observert, noe som muligens har sammenheng med økt vekt av lungene (Bogdanffy *et al.* 1994b). Følgende NOAELs ble funnet: lokale effekter: 50 ppm hos rotter og mus; systemiske effekter (redusert kroppsvekt ved forsøkets slutt): 200 ppm hos rotter, 50 ppm hos mus (EU Draft Risk Assessment Report 2003). I Vedlegg table 2 viser tumorforekomsten som ble observert i denne studien. Denne studien avdekket lokale kreftfremkallende virkninger etter inhalasjonseksponering av irritative konsentrasjoner hos rotter (kan sammenlignes med Vedlegg table 1). I luktepitelet ble 3 papillomer og 2 carsinomer funnet, i luftveisepitelet 2 inverterte papillomer. Fem andre carcinomer ble funnet på andre steder eller var av ukjent opprinnelse (ingen andre detaljer). Hos mus ble ingen svulster funnet, men irritasjon av neseepitelet ble observert (se Vedlegg table 3; Bogdanffy *et al.* 1994b).

4.5. Evaluering av karsinogenisitet og virkemåte

I to epidemiologiske studier av mennesker, med eksponering for en blanding av stoffer, ble det ikke funnet statistiske holdbare tegn på kreftfremkallende virkninger av vinylacetat. Ingen differensiering ble gjort mellom personer utsatt for høyt og lavt nivå, og mulige påvirkninger forårsaket av røykevaner ble ikke utelukket. Disse dataene blir derfor ikke ansett som meningsfulle (DFG 2002).

Den biologiske virkemåten av vinylacetat er knyttet til dens raske metabolisme av allestedsnærværende esteraser hvor acetaldehyd og eddiksyre blir dannet. I 2-års drikkevannsstudier med F344-rotter og BDF1 mus, ble svulster i spiserøret og munnhulen (rotter, mus) og magesekk og strupe (mus) induisert ved den høyeste konsentrasjonen av 10 000 mg/l. Dette viser at lokale svulster kan induseres ved høy oral eksponering av vinylacetat i drikkevannet. En inhalasjons karsinogenitetsstudie med rotter og mus ga lokale svulster i neseslimhinnen hos rotter ved 600 ppm, mens ingen svulster ble observert i mus. Sammenliknet med acetaldehyd er potensialet til å produsere svulster i neseslimhinneepitelet hos rotter tydeligvis mindre for vinylacetat, ettersom det i langtids-inhalasjonsstudien (28 måneder) med acetaldehyd var mye høyere forekomst av adenocarcinomer i nesehulen ved 750 ppm (Woutersen *et al.* 1986) enn i oppfølgingsstudien (24 måneder) med vinylacetat ved 600 ppm. På den andre siden var de irritative virkningene av vinylacetat større enn for acetaldehyd.

Vinylacetat forårsaker DNA-proteiner kryss-linker *in vitro*. Denne effekten er knyttet til metabolitten (hydrolyseproduktet) acetaldehyd. I Salmonella mutagenisitetstesten er substansen ikke mutagen. Vinylacetat gir positive resultater i mikrokjernetest, kromosomalavvik test og SCE (søster kromatid utveksling) *in vitro*. *In vivo* ble mikronukleus og SCE observert i beinmargcellene til mus etter meget høye, single intraperitoneale doser, men ikke ved inhalasjonseksponering eller administrasjon av vinylacetat i drikkevannet. En mikrokjernetest *in vivo* i kimceller (spermatider) ga negative resultater (EU Draft Risk Assessment Report 2003).

Funnene i studier av karsinogenisiteten til vinylacetat kan på den ene siden, forklares med lokal cytotoxisitet som følge av den lokale metabolismen til acetaldehyd og eddiksyre, og på den andre siden kan de forklares av de lokale genotoksiske virkningene til metabolitten acetaldehyd (Bogdanffy og Valentine 2003).

Man lurer på om den karsinogene effekten av vinylacetat er avhengig av en terskelverdi og at det under denne terskelverdien er forventet liten risiko for kreft hos mennesker (Lantz and Bogdanffy 2003). Dette støttes av et ikke-lineært dose-effekt forhold i karsinogenitetsstudier (Hengstler *et al.* 2003). En fysiologisk basert farmakokinetisk modell er generert for å beskrive lokal metabolisme samt effekter av vinylacetat i nasalt vev (Bogdanffy *et al.* 1999, 2001, Andersen *et al.* 2002). Denne modellen er blitt kritisert (DFG 2002), og utfyllende data om anvendelse har derfor blitt generert i ettertid (Hinderliter *et al.* 2005), sammen med studier av histokjemisk lokalisering av karboksyesterase aktiviteten i vev i munnhulen til rotter og mus (Robinson *et al.* 2002), samt effekter av pH i neseepitel hos rotte og i dyrkede luftveis- og lukteepitelceller (Lantz *et al.* 2003).

Likeledes har det blitt vist at vinylacetat inducerer intracellulær forsuring i isolerte munnhule epitelceller isolert fra mus (Nakamoto *et al.* 2005). Kort sagt støtter disse studiene synet på at karboksyesterasen var aktiv der de lokale svulstene ble dannet. Dataene med dyrkede neseepitalceller og vev støtter også en nedsatt intracellulær pH i forbindelse med tilstedeværelse av vinylacetat.

4.6. Anbefalinger fra SCOEL

Vinylacetat har blitt vist å ha genotoksisk potensiale *in vitro*, f.eks. ved at kromosomale avvik, mikrokjerner og SCE, samt genmutasjoner har blitt observert i kulturer med pattedyrceller. *In vivo* ble mikrokjerner observert i benmargsceller hos mus ved meget høye, single intraperitoneale doser, men ikke etter inhalasjonseksponering eller administrering av vinylacetat i drikkevann. En mikrokjernetest med kimeceller (spermatider) ga negative resultater. Stoffet er derfor ikke å anse som kimcellemutagen under arbeidsrelaterte forhold.

To - års inhalasjonseksperimenter hos mus og rotter har gitt en NOAEL konsentrasjon på 50 ppm, med hensyn til lokale histopatologiske forandringer i nese og lunger (se Vedlegg: Tabell 1 og 2). Også systemisk NOAEL (reduert kroppsvekt hos mus) fra inhalasjons karsinogenitetsstudien er 50 ppm (175 mg/ m³). Dette bekrefter tidligere industriell informasjon om at konsentrasjoner på inntil 10 ppm neppe gir respiratorisk eller okulær irritasjon hos de fleste arbeiderne, mens konsentrasjoner over 20 ppm syntes å gi irritasjon hos de fleste av de eksponerte arbeidstakerne (ACGIH 1992). For å unngå irritativ effekt, har The American Conference of Governmental Industrial Hygienists basert sin anbefaling om en "Threshold Limit Value (TLV) på disse data (8h TWA: 10 ppm, STEL: 20 ppm) (ACGIH 2002).

Kort sagt, vinylacetat er kreftfremkallende i neshulen og øverst i gastrointestinal trakten (tunge, munnhule, spiserør). Den lokale metabolismen av vinylacetat produserer DNA-reaktiv og genotoksisk acetaldehyd, og det dannes også eddiksyre som bidrar til intracellulær forsuring, cytotoxisitet og celleproliferasjon. Økt celleproliferasjon er observert ved konsentrasjoner som er assosiert med den eksperimentelle svulstdannelsen. Cytotoksisk og kompensatorisk vevsregenerering ser ut til å stimulere celleproliferasjonen, mens intracellulær forsuring er en mitogen stimulus. En fysiologisk basert farmakokinetisk modell er forenelig med konseptet om at intracellulær forsuring er vaktpostresponsen som går forut for cytotoxisitet og cellulær proliferasjon. For å konkludere, det kreftfremkallende potensialet til vinylacetat blir kun uttrykt når vevseksponeringen for acetaldehyd er høy og når cellulær proliferasjon samtidig er økt. Denne effektmekanismen gir grunnlag til å tro at eksponeringsnivåer som ikke øker intracellulær forsuringen utover homeostatisk kontroll, vil være tilstrekkelig beskyttet mot uheldige responser som også inkluderer kreft. Denne reaksjonsformen gir grunnlag for å tro at eksponeringsnivåer som ikke øker intracellulær forsuring utover homeostasen vil være tilstrekkelig mot uheldige responser som også inkluderer kreft. Dette gir vitenskapelig grunnlag for å inkludere terskelverdier for celleproliferasjon, sekundært til intracellulær forsuring. Så lenge de fysiologiske buffersystemene er fullt ut operative, vil ingen lokale kreftfremkallende effekter av vinylacetat kunne forventes. Under disse vurderingene framstår kreftrisikoen ved lave, ikke-irritative, konsentrasjoner av vinylacetat på arbeidsplassen som neglisjerbare. NOAEL for histologiske endringer i respiratorisk vev hos gnagere var 50 ppm. Terskelen for sensorisk irritasjon kan forventes å være lavere. Det finnes noen få observasjoner hos mennesker som indikerer en NOAEL for irritativ effekt ved 10 ppm (ACGIH 1992). Tatt i betraktning dyreeksperimentelle data og data på irritasjon hos mennesker, samt eksperimentelt observert lokal karsinogenisitet ved høyere konsentrasjoner, er STEL satt til 10 ppm, og OEL (8h-TWA) er halvparten av denne verdien. Derfor er følgende yrkesmessige eksponeringsgrense anbefalt:

OEL (8h-TWA): 5 ppm,

STEL: 10 ppm.

Flyktigheten til stoffet og irritasjonsvirkningene er uttalte, og hudeksponering framstår mindre relevant under industrielle forhold sammenholdt med inhalasjonseksponering (DFG 2002). En "hud" notasjon er derfor ikke påkrevd. Det er ingen tilgjengelig informasjon om mulige allergifremkallende virkninger

av vinylacetat hos mennesket. Resultatet av en Bühler - test kan ikke evalueres, ettersom muligheten for falske positive reaksjoner ikke kan utelukkes. En lokal lymfeknuteprobe hos mus var negativ, slik at det synes lite sannsynlig at vinylacetatet kan være et kontaktallergen. Det finnes ingen data tilgjengelig om den sensibiliserende virkningen på luftveiene.

4.7. Kommentarer fra TEAN

Dette SCOEL-dokumentet ble utarbeidet (oktober 2005) på grunnlag av blant annet en EU Risk Assessment Report Draft fra 2003 (ex-ECB). Dette EU-RAR dokumentet ble finalisert i 2008, men vurderinger når det gjelder kritiske effekter og dose-effekt relasjoner faller sammen med det som er beskrevet i SCOEL dokumentet.

På bakgrunn av irritasjonseffekter som kan oppstå på grunn av korttidseksposering, foreslår SCOEL at det innføres en korttidsverdi (STEL) for vinylacetat.

Publiserte studier etter utgivelse av SCOEL-dokumentet har blitt søkt gjennom PubMed og ScienceDirect. Ingen nyere studier ansees å ha vesentlig innflytelse på de vurderingene som er gjort i dette SCOEL-dokumentet, og som bør refereres til her.

5. Bruk og eksponering

Vinylacetat forekommer ikke naturlig. Det blir brukt til å produsere polyvinylacetatemulsjoner og polyvinylalkohol. Hovedbruken av polymerene er i lim, maling, tekstiler, og papirprodukter. Kopolymerer har blitt brukt i vinylgulvfliser og grammofonplater (ACGIH 1992).

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av vinylacetat i 54 deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av vinylacetat i disse produktene utgjør 33,2 tonn.

Vinylacetat inngår i produksjon av betong-, sement- og gipsprodukter, av betong-, sement- og gipsprodukter ellers, og i butikkhandel med bredt vareutvalg ellers. Det vises til tabell 4 for detaljert oversikt over bransjen med tilhørende bransjekode for produktet det rapporteres på, og total mengde utgjør 13,24 tonn.

Tabell 4. Oversikt over bransjer hvor vinylacetat benyttes og mengde forbruk.

Bransjekode	Beskrivelse	Maksimal mengde (tonn)
23.69	Produksjon av betong- sement- og gipsprodukter ellers	13,24



Opplysninger om produkttypekode, produkttype og maksimal mengde (over 0,4 tonn) er gitt i tabell 5. Produkter inneholdende vinylacetat som har maksimal mengde mindre enn 0,4 tonn er unntatt offentligheten. Vinylacetat brukt i sement/betong/klister utgjør den største mengden, totalt 13,24 tonn.

Tabell 5. Oversikt over produkttyper som inneholder vinylacetat.

Produkttypekode	Produkttype	Maksimal mengde (tonn)
U05200	Sparkelmasse	13,15
K35100	Sement/betong/mørtel	13,24
L10402	Lim (klister) pulverlim i håndverk/konsument	3,61

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger ut over informasjon gitt i tabellene 4 og 5.

5.2. Ekspoenning og måledokumentasjon

5.2.1 EXPO- data

Rapporterte målinger av vinylacetat er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av vinylacetat registrert i EXPO er utført årene 1999 og 2000. Det er totalt 14 prøver og alle er målt ved produksjonssted under produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter. For de fleste prøvene er driftsoperatør, prosessarbeid oppgitt som arbeidsbeskrivelse.

Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi $< \frac{1}{4}$ ADN ($\frac{1}{4}$ av administrativ norm lik 10 ppm eller 30 mg/m^3 er 2,5 ppm eller $7,5 \text{ mg/m}^3$), måleverdi $> \frac{1}{4}$ ADN eller lik ADN samt måleverdi $>$ ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

Alle prøvene er personbårne, og målingene er utført under normale arbeidsforhold. Prøvetiden for 1999-prøvene (4) varierer mellom 420-450 minutter, mens alle 2000-prøvene (10) er tatt i løpet av 480 minutter.

Resultatene viser at alle prøver gir en eksponering for vinylacetat som er mye lavere enn dagens administrativ norm (10 ppm, 30 mg/m^3), og mindre enn $\frac{1}{4}$ av ADN. Eksponeringen ligger i intervallet 0,099-0,759 ppm. Den høyeste eksponeringen (0,759 ppm) er rapportert for driftsoperasjon i produksjonshall og kontrollrom. En arbeidstaker som ble målt til å være eksponert for 0,363 ppm. vinylacetat ble etter fem dager målt på nytt, og eksponeringen viste nedgang til 0,099 ppm.

5.2.2 Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 6 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av vinylacetat presentert.

Tabell 6. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av vinylacetat.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Rør m/Carbon Molecular Sieve	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH-metode 1453 ²
Rør m/Amborsorb XE-347 adsorbent	Gasskromatografi m/FID ¹	OSHA metode 51 ³

¹ FID: Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

² www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³ www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html

6. Vurdering

Noen få observasjoner hos mennesker indikerer en NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for irritativ effekt ved 10 ppm (ACGIH 1992). Tatt i betraktning data fra dyreforsøk, data på irritasjonseffekter som kan oppstå på grunn av korttidseksposeringer hos mennesker, samt eksperimentelt observert lokal kreftfremkallende effekt ved høyere konsentrasjoner, anbefales en korttidsverdi lik 10 ppm, 30 mg/m³, og en 8-timers TWA lik 5 ppm, 17,6 mg/m³ for vinylacetat.

Toksikologiske vurderinger viser eksperimentell observert lokal karsinogenisitet. Vinylacetat er kreftfremkallende i neshulen, tunge, munnhule og i spiserør. Det er derfor nødvendig med anmerkning K (kreftfremkallende).

Eksposering av hud framstår som mindre relevant under industrielle forhold sammenholdt med inhalasjonseksposering (DFG 2002). En anmerkning H (hud) er derfor ikke påkrevd.

Det er ingen tilgjengelig informasjon om mulige allergifremkallende virkninger av vinylacetat hos mennesket. Resultatet av en Bühler-test kan ikke evalueres da muligheten for falske positive reaksjoner ikke kan utelukkes. En lokal lymfeknuteprobe hos mus var negativ, slik at det derfor er lite sannsynlig at vinylacetatet kan være et kontaktallergen. Det finnes ingen data tilgjengelig om den sensibiliserende virkningen på luftveiene. Anmerkning A (allergifremkallende) er derfor ikke nødvendig.

Vi har få eksponeringsmålinger i eksponeringsdatabasen EXPO og alle viser måleverdier langt under administrativ norm. Måleresultatene er også lavere enn ¼ ADN. Tar man i betraktning en anbefalt grenseverdi for eksponering på 5 ppm ligger eksisterende målinger fra STAMI under ¼ ADN av denne (dvs. 1,25 ppm). Med svært få målinger har vi ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

På bakgrunn av vurdering av de foreliggende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om bruk og eksponering i kapittel 5, foreslås dagens administrative norm å bli senket, at korttidsverdi innføres, anmerkningen H (hudopptak) frafaller og anmerkning K (kreftfremkallende) innføres.

Forslag til ny administrativ norm:

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 18 mg/m³

Korttidsverdi (15-min): 10 ppm, 35,2 mg/m³

Anmerkning: K (kreftfremkallende)

8. Ny administrativ norm

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

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 17,6 mg/m³

Korttidsverdi (15-min): 10 ppm, 35,2 mg/m³

Anmerkning K (kreftfremkallende)

9. Referanser

ACGIH (1992) Vinyl acetate. In: Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th Edition. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.

Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-the-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 36: 234-245

Bogdanffy MS (2002) Vinyl acetate induced intracellular acidification: implications for risk assessment. *Toxicol Sci* 66: 320–326
Bogdanffy MS, Valentine R (2003) Differentiating between local cytotoxicity, mitogenesis, and genotoxicity in carcinogen risk assessments: the case of vinyl acetate. *Toxicol Lett* 140-141: 83-98

Bogdanffy MS, Taylor ML (1993) Kinetics of nasal carboxylesterase-mediated metabolism of vinyl acetate. *Drug Metabol Dispos* 21: 1107–1111

Bogdanffy MS, Tyler TR, Vinegar MB, Rickard RW, Carpanini FMB, Cascieri TC (1994a) Chronic toxicity and oncogenicity study with vinyl acetate in the rat: *in utero* exposure in drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 23: 206–214

Bogdanffy MS, Dreef-van der Meulen HC, Beems RB, Ferron VJ, Cascieri TC, Tyler TR, Vinegar MB, Rickard RW (1994b) Chronic toxicity and oncogenicity inhalation study with vinyl acetate in the rat and mouse. *Fundam Appl Toxicol* 23: 215–229

Bogdanffy MS, Gladnick NL, Kegelmann T, Frame SR (1997) Four-week inhalation cell proliferation study of the effects of vinyl acetate on rat nasal epithelium. *Inhalat Toxicol* 9: 331–350

Bogdanffy MS, Sarangapani R, Plowchalk DR, Jarabek A, Andersen ME (1999) A biologically based risk assessment for vinylacetate-induced cancer and noncancer toxicity. *Toxicol Sci* 51: 19–35

Bogdanffy MS, Plowchalk DR, Sarangapani R, Starr TB, Andersen ME (2001) Mode of action-based dosimeters for interspecies extrapolation of vinyl acetate inhalation risk. *Inhalat Toxicol* 13: 377–396

Carpenter CP, Smyth HF, Pozzani UC (1949) The assay of acute vapour toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 343–346

DFG (2002) Vinyl Acetat, Nachtrag 2002. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 35. Lieferung. VCH Publishers, Weinheim

EU Draft Risk Assessment Report “Vinyl Acetate” (2003) European Chemicals Bureau, Ispra

Fedtke N, Wiegand HJ (1990) Hydrolysis of vinyl acetate in human blood. *Arch Toxicol* 64:428–429

Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719



- Halvorson MR, Noffsinger JK, Peterson CM (1993) Studies of whole blood-associated acetaldehyde levels in teetotalers. *Alcohol 10*: 409–413
- He SM, Lambert B (1985) Induction and persistence of SCE-inducing damage in human lymphocytes exposed to vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. *Mutat Res 158*: 201–208
- Hengstler JG, Bogdanffy MS, Bolt HM, Oesch F (2003) Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu Rev Pharmacol Toxicol 43*: 485–520
- Hinderliter PM, Thrall KD, Corley RA, Bloemen LJ, Bogdanffy MS (2005) Validation of human physiologically-based pharmacokinetic model for vinyl acetate against human nasal dosimetry data. *Toxicol Sci 85*: 460–467
- Korte A, Obe G, Ingwersen I, Rueckert G (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res 88*: 389
- Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992) Reaction kinetics of DNA-histone crosslinking by vinyl acetate and acetaldehyde. *Carcinogenesis 13*: 2095–2100
- Kuykendall JR, Taylor ML, Bogdanffy MS (1993) Cytotoxicity and DNA-protein crosslink formation in rat nasal tissues exposed to vinyl acetate are carboxylesterase-mediated. *Toxicol Appl Pharmacol 123*: 283–292
- Laib RJ, Bolt HM (1986) Vinyl acetate, a structural analog of vinyl carbamate, fails to induce enzyme-altered foci in rat liver. *Carcinogenesis 7*: 841–843
- Lambert B, Chen Y, He SM, Sten M (1985) DNA cross-links in human leucocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. *Mutat Res 146*: 301–303
- Lantz RC, Orozco J, Bogdanffy MS (2003) Vinyl acetate decreases intracellular pH in rat nasal epithelial cells. *Toxicol Sci 75*: 423–431
- Maltoni C, Ciliberti A, Lefemine G, Soffritti M (1997) Results of a long-term experimental study on the carcinogenicity of vinyl acetate monomer in mice. *Ann NY Acad Sci 837*: 209–238
- Ministry of Labour of Japan (1998) *Toxicology and carcinogenesis studies of vinyl acetate in F 344/DuCr Rats and Crj:BDF₁ Mice (drinking water study)*, unpublished Morita T, Takeda K, Okumura K (1990) Evaluation of clastogenicity of formic acid, acetic acid and lactic acid on cultured mammalian cells. *Mutat Res 240*: 195–202
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S-I, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Group 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. *Mutat Res 389*: 3–122
- Morris JB, Symanowicz P, Sarangapani R (2002) Regional distribution and kinetics of vinyl acetate hydrolysis in the oral cavity of the rat and mouse. *Toxicol Lett 126*: 31–99

- Nakamoto T, Wagner M, Melvin JE, Bogdanffy MS (2005) Vinyl acetate induces intracellular acidification in mouse oral buccal epithelial cells. *Toxicol Lett* 158: 116121
- Norppa H, Tursi F, Pfäffli P, Mäki-Paakkanen J, Järventaus H (1985) Chromosome damage induced by vinyl acetate through *in vitro* formation of acetaldehyde in human lymphocytes and Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 45: 4816–4821
- Ott MG, Teta MJ, Greenberg HL (1989) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am J Ind Med* 16: 631–643
- Plowchalk DR, Andersen ME, Bogdanffy MS (1997) Physiologically based modelling of vinyl acetate uptake, metabolism, and intracellular pH changes in the rat nasal cavity. *Toxicol Appl Pharmacol* 142: 386–400
- Ristow H, Obe G (1975) Acetaldehyde induces cross-links in DNA and causes sisterchromatid exchanges in human cells. *Mutat Res* 58: 115–119
- Robinson DA, Bogdanffy MS, Reed CJ (2002) Histochemical localisation of carboxylesterase activity in rat and mouse oral cavity mucosa. *Toxicology* 180: 209-220
- Simon P, Filser JG, Bolt HM. (1985a) Metabolism and pharmacokinetics of vinyl acetate. *Arch Toxicol* 57: 191-195
- Simon P, Ottenwälder H, Bolt HM (1985b) Vinyl acetate: DNA-binding assay *in vivo*. *Toxicol Lett* 27: 115-120
- Simon P, Epe B, Mützel P, Schiffmann D, Wild D, Ottenwälder H, Fedtke N, Bolt HM, Henschler D (1986) Synthesis and genotoxicity of acetoxyoxirane, the epoxide of vinyl acetate. *J Biochem Toxicol* 1: 43-56
- Takeshita T, Iijama S, Higurashi M (1986) Vinyl-acetate induced sister chromatid exchanges in murine bone marrow cells. *Proc Jpn Acad* 62: 239–242 Union Carbide (1969) *Vinyl acetate, range finding toxicity studies*, Report 32–99, unpublished
- Umeda Y, Matsumoto M, Yamazaki K, Ohnishi M, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2004) Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats administered vinyl acetate monomer in drinking water. *J Occup Health* 46: 87-99
- Valentine R, Bamberger JR, Szostek B, Frame SR, Hansen JF, Bogdanffy MS (2002) Time- and concentration-dependent increases in cell proliferation in rats and mice administered vinyl acetate in drinking water. *Toxicol Sci* 67: 190–197
- Vinyl Acetate Toxicology Group (1995) *Delayed contact hypersensitivity study in guinea pigs (Buehler technique) of: vinyl acetate*, Hill Top Biolabs Inc, Cincinnati, OH, USA, report No. 94-8486-21, unpublished
- Wang-Fan W (2003) *Vinyl acetate (CAS 108-05-4): Local Lymph Node Assay in mice (identification of contact allergens)*. RCC Study Number 846925. RCC Ltd., CH-4452 Iltingen



Waxweiler RJ, Smith AH, Falk H, Tyroler HA (1981) Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. *Environ Health Perspect* 41: 159–165

WHO (World Health Organization) (1995) *Acetaldehyde*. IPCS – Environmental health criteria 167, WHO, Genf

Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A, Feron VJ (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41: 213–231

Criteria Documents used:

ACGIH (1992)

DFG (2002)

EU Draft Risk Assessment Report (2003)



10. Vedlegg: Tables 1-2

Table 1 : Summary of statistically significant non-neoplastic changes in lungs and nose in rats: main study
(EU Draft Risk Assessment Report, 2003)

Concentration (ppm):	Incidence of Lesions Other than Tumors ^a							
	Males				Females			
	Control	50	200	600	Control	50	200	600
Lungs:	(58)	(59)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)
Bronchial exfoliation								
very slight	0	0	0	8**	0	0	0	0
slight	0	0	0	26**	0	0	0	4
moderate	0	0	0	2	0	0	0	0
Intraluminal fibrous projections								
very slight	0	0	0	16***	0	0	0	3
slight	0	0	0	14***	0	0	0	28***
moderate	0	0	0	1	0	0	0	8**
severe	0	0	0	0	0	0	0	1
Pigment macrophage								
very slight	1	0	0	0	0	0	0	1
slight	1	3	3	33***	6	4	1	10
moderate	0	0	1	2	0	0	0	4
Peribronchiolar/perivascular lymphoid aggregates								
very slight	5	1	0*	0*	0	1	2	0
slight	15	18	21	14	11	14	14	23*
moderate	1	4	1	2	2	1	2	5
Nose:	(59)	(60)	(59)	(59)	(60)	(60)	(60)	(59)
Olfactory epithelial atrophy								
very slight	0	1	4	0	0	1	4	0
slight	0	2	47***	7*	0	0	23***	18***
moderate	0	0	2	33***	0	0	0	30***
severe	0	0	0	10**	0	0	0	3
Olfactory epithelial squamous metaplasia								
very slight	0	0	0	2	0	0	5	4
slight	0	0	0	12**	0	0	0	26***
moderate	0	0	0	9**	0	0	0	7**
severe	0	0	0	1	0	0	0	0

^a Figures in parenthesis present the number of animals from which this tissue was examined microscopically. Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence is indicated by * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Cited from Bogdanffy et al. (1994b)



Table 1 (continued) : Summary of statistically significant non-neoplastic changes in lungs and nose in rats: main study (EU Draft Risk Assessment Report, 2003)

Concentration (ppm):	Incidence of Lesions Other than Tumors ^a							
	Males				Females			
	Control	50	200	600	Control	50	200	600
Nose:	(59)	(60)	(59)	(59)	(60)	(60)	(60)	(59)
Olfactory epithelial regeneration								
very slight	0	0	3	0	0	0	3	2
slight	0	0	30***	1	0	0	16***	7**
moderate	0	0	2	0	0	0	3	0
Olfactory epithelial inflammatory cell infiltrate								
very slight	0	0	0	1	0	0	0	0
slight	0	0	0	7 *	0	0	0	5*
moderate	0	0	0	1	0	0	0	1
Epithelial nest-like infolds								
very slight	0	0	1	0	0	0	0	0
slight	0	0	15***	5	0	0	5	5*
moderate	0	0	1	5	0	0	0	2
Olfactory epithelial leukocytic exudate								
very slight	0	0	0	0	0	0	1	0
slight	0	0	0	11***	0	0	0	5 *
moderate	0	0	0	2	0	0	1	3
severe	0	0	0	1	0	0	0	0
Basal cell hyperplasia								
very slight	2	5	3	1	0	0	7*	0
slight	0	0	40***	21***	0	0	24***	35***
moderate	0	0	11***	22***	0	0	3	16***
severe	0	0	0	2	0	0	0	0
Turbinate leukocytic exudate								
very slight	0	2	0	0	1	1	3	1
slight	4	8	5	5	4	3	3	7
moderate	3	6	3	8	0	1	1	7 **
severe	0	0	0	1	0	0	0	0
Submucosal inflammatory cell infiltrate								
slight	2	0	1	2	0	0	0	0
moderate	1	3	1	6	0	0	0	5 *
severe	0	0	0	1	0	0	0	0
very severe	0	0	1	0	0	0	0	0

^a Figures in parenthesis present the number of animals from which this tissue was examined microscopically. Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence is indicated by * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Cited from Bogdanffy et al. (1994b)



Table 2 : Summary of statistically significant non-neoplastic changes in lungs and nose of mice: main study (EU Draft Risk Assessment Report, 2003)

Concentration (ppm):	Incidence of Lesions Other than Tumors ^a							
	Males				Females			
	Control	50	200	600	Control	50	200	600
	(51)	(51)	(56)	(53)	(56)	(55)	(55)	(51)
Lungs:								
Accumulation of alveolar macrophages								
very slight	5	1	4	3	5	2	6	1
slight	10	2 *	4	7	3	8	4	10
moderate	0	4	8 **	4	2	1	1	12 **
severe	1	1	4	0	1	3	1	1
Intra-alveolar eosinophilic material								
very slight	0	0	3	1	0	0	2	1
slight	3	1	1	19 ***	0	0	0	7 **
moderate	0	0	0	10 **	0	0	1	15 ***
severe	0	0	0	2	0	0	0	1
Accumulation of brown pigmented macrophages								
very slight	2	2	1	11 *	3	5	1	2
slight	0	0	5	12 ***	1	1	4	21 ***
moderate	0	0	1	1	0	0	0	2
Intraluminal fibroepithelial projections								
very slight	0	1	2	3	1	0	0	6
slight	0	0	0	17 ***	0	2	1	19 ***
moderate	0	0	0	3	0	0	0	7 **
Bronchial gland dilatation	14	16	26	17	8	17	20 *	15
Bronchial/bronchiolar epithelial flattening and/or exfoliation								
very slight	0	0	0	4	0	0	0	4 *
slight	1	0	0	25 ***	0	0	0	28 ***
moderate	0	0	0	7 *	0	0	0	4 *
severe	0	0	0	0	0	0	0	1
Bronchial/bronchiolar epithelial disorganization								
very slight	0	0	0	0	0	0	0	5 *
slight	0	0	0	11 **	0	1	0	18 ***
moderate	0	0	0	4	0	0	0	0

^a Figures in parenthesis present the number of animals from which this tissue was examined microscopically. Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence is indicated by * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Cited from Bogdanffy et al. (1994b)



Table 2 (continued): Summary of statistically significant non-neoplastic changes in lungs and nose of mice: main study (EU Draft Risk Assessment Report, 2003)

Concentration (ppm):	Incidence of Lesions Other than Tumors ^a							
	Males				Females			
	Control	50	200	600	Control	50	200	600
Nose:	(52)	(48)	(53)	(50)	(56)	(57)	(55)	(51)
Inflammatory exudate	0	0	2	15***	0	0	1	5**
Mucosal inflammatory infiltrate	1	0	0	12**	1	2	0	5
Submucosal gland hyperplasia								
slight	3	3	28***	25***	2	5	42***	35***
moderate	0	0	8**	15***	0	0	7**	13***
Olfactory epithelial atrophy (mainly dorsal meatus)								
very slight	0	0	2	0	0	0	0	0
slight	0	0	5	0	2	4	8	0
moderate	0	0	28***	2	0	0	26***	0
severe	0	0	4	3	0	0	4	1
Olfactory epithelial atrophy (widespread)								
slight	0	0	1	0	0	0	0	0
moderate	1	0	8*	5	0	0	12***	5*
severe	0	0	4	39***	0	0	2	45***
Squamous metaplasia at the naso/maxilloturbinate region								
very slight	0	0	0	0	0	0	0	1
slight	1	1	2	13**	4	2	0	13*
moderate	0	1	0	11***	0	0	0	6**
severe	0	0	0	0	0	0	0	1
Replacement olfactory by respiratory epithelium								
slight	0	0	5	11***	0	0	15***	10***
moderate	0	0	1	0	0	1	5*	10***
severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Trachea/bronchi:	(49)	(46)	(51)	(48)	(55)	(56)	(52)	(48)
Epithelial hyperplasia	0	0	2	19***	1	1	0	11***

^a Figures in parenthesis present the number of animals from which this tissue was examined microscopically. Significance of differences in a pairwise (Fisher's) test between each treatment and control incidence is indicated by * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.
Cited from Bogdanffy et al. (1994b)

Table 3: Incidence of tumours of the respiratory tract in Crl:CD(SR)BR rats after exposure to vinyl acetate (Bogdanffy *et al.* 1994b, as compiled by DFG 2002)

		0	50 ppm	200 ppm	600 ppm
Nasal cavity	$\pm O_3^a$	(59) (60)	(60) (60)	(59) (60)	(59) (59)
inverted papilloma	$\pm O_3^a$	0	0	0	4
	$\pm O_3^a$	0	0	0	0
papilloma	$\pm O_3^a$	0	0	1	0
	$\pm O_3^a$	0	0	0	0
squamous cell carcinoma	$\pm O_3^a$	0	0	0	2
	$\pm O_3^a$	0	0	0	4
carcinoma <i>in situ</i>	$\pm O_3^a$	0	0	0	1
	$\pm O_3^a$	0	0	0	0
sum of all tumours	$\pm O_3^a$	0	0	1	7 ^a
	$\pm O_3^a$	0	0	0	4
Larynx	$\pm O_3^a$	(59) (60)	(60) (60)	(60) (60)	(60) (59)
squamous cell carcinoma	$\pm O_3^a$	0	0	0	0
	$\pm O_3^a$	0	0	0	1

^a $p < 0.01$, Fisher's exact test
number of animals investigated in brackets

