



Miljø- og
Fødevareministeriet
Miljøstyrelsen

Sundhedsvurdering af fluorstoffer i kosmetiske produkter

Kortlægning af keiske
stoffer i forbrugerpro-
dukter nr. 168

Oktober 2018

Udgiver: Miljøstyrelsen

Redaktion:

Anna Brinch (COWI A/S)

Allan Astrup Jensen (NIPSECT)

Frans Christensen (COWI A/S)

ISBN: 978-87-93710-93-1

Miljøstyrelsen offentliggør rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, som er finansieret af Miljøstyrelsen. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse.

Indhold

Forord 6

Sammenfatning og konklusion 7

Summary and conclusion 15

1. Indledning 23

1.1 Baggrund og formål for undersøgelsen 23

1.1.1 Formål og afgrænsning 23

1.2 Lovgivningen for kosmetiske produkter 24

1.3 Beskrivelse af de omfattede stoffer 24

1.3.1 Grænseværdier for de omfattede stoffer 26

2. Kortlægning af PFAS i kosmetiske produkter 28

2.1 Kortlægningsmetode 28

2.2 Kortlægning 28

2.2.1 Databaser 28

2.2.1.1 Kemiluppen (Forbrugerrådet Tænk Kemi) 28

2.2.1.2 Skin Deep Databasen 31

2.2.1.3 Green Science Policy database 32

2.2.2 Litteraturlista 32

2.3 Opsamling af kortlægning 36

2.4 Kriterier for udvælgelse af produkter til kemisk analyse 36

3. Kemiske analyser 38

3.1 Indledning 38

3.2 Metode 38

3.2.1 Analytisk metode 39

3.2.1.1 Analyseprincip for per-/polyfluoralkylstoffer (PFAS) 39

3.2.1.2 Analyseprincip for total organisk fluor (TOF): 39

3.3 Resultater 39

3.3.1 Udvalgelse af stoffer til sundhedsmæssig fare- og risikovurdering 45

4. Farevurdering 46

4.1 Indledning 46

4.2 Metode 46

4.2.1 Perfluorooctansyre (PFOA) 47

4.2.1.1 Datagrundlag 47

4.2.1.2 Identifikation 47

4.2.1.3 Fysisk-kemiske egenskaber 47

4.2.1.4 Klassificering under CLP 48

4.2.1.5 Toksikokinetik og metabolisme 48

4.2.1.6 Irritation og allergi 51

4.2.1.7 Akutte og kroniske effekter 51

4.2.1.8 Den kritiske effekt 54

4.2.2 Perfluorbutansyre (PFBA) 56

4.2.2.1	Datagrundlag	56
4.2.2.2	Identifikation	56
4.2.2.3	Fysisk-kemiske egenskaber	56
4.2.2.4	Klassificering under CLP	57
4.2.2.5	Toksikokinetik og metabolisme	58
4.2.2.6	Irritation og allergi	59
4.2.2.7	Akutte og kroniske effekter	59
4.2.2.8	Den kritiske effekt	61
4.2.3	Perfluoropentansyre (PFPeA)	62
4.2.3.1	Datagrundlag	62
4.2.3.2	Identifikation	62
4.2.3.3	Fysisk-kemiske egenskaber	62
4.2.3.4	Klassificering under CLP	63
4.2.3.5	Toksikokinetik og metabolisme	63
4.2.3.6	Irritation og allergi	63
4.2.3.7	Akutte og kroniske effekter	64
4.2.3.8	Den kritiske effekt	64
4.2.4	Perfluorhexansyre (PFHxA)	65
4.2.4.1	Datagrundlag	65
4.2.4.2	Identifikation	65
4.2.4.3	Fysisk-kemiske egenskaber	65
4.2.4.4	Klassificering under CLP	66
4.2.4.5	Toksikokinetik og metabolisme	66
4.2.4.6	Irritation og allergi	68
4.2.4.7	Akutte og kroniske effekter	69
4.2.4.8	Den kritiske effekt	71
4.2.5	Perfluorheptansyre (PFHpA)	71
4.2.5.1	Datagrundlag	71
4.2.5.2	Identifikation	71
4.2.5.3	Fysisk-kemiske egenskaber	71
4.2.5.4	Klassificering under CLP	72
4.2.5.5	Toksikokinetik og metabolisme	72
4.2.5.6	Irritation og allergi	73
4.2.5.7	Akutte og kroniske effekter	74
4.2.5.8	Den kritiske effekt	75
4.2.6	Opsummering og konklusion af farevurderingen	75
4.2.6.1	Opsummering af halveringstider for serum elimination af PFAS.	75
4.2.6.2	Opsummering af fordeling af PFAS i organismen	75
4.2.6.3	Opsummering af de enkelte stoffers egenskaber i forhold til PFOA:	76
4.2.6.4	Konklusion på farevurderingen	79
4.2.6.5	Valg af NOAEL til brug i beregningen af MoS	80
5.	Eksponeringsvurdering	81
5.1	Indledning	81
5.2	Metode	81
5.2.1	Eksponeringsscenarier	82
5.2.2	Data anvendt i eksponeringsberegningerne	82
5.2.3	Beregning af den systemiske eksponeringsdosis	83
6.	Risikovurdering	86
6.1	Indledning	86
6.2	Metode	86
6.3	Beregning af MoS	87

7. Konklusion og diskussion	89
Forkortelser	92
Referencer	94
Bilag 1.Oversigt over resultater fra kortlægningen	103
Bilag 2.Resultater fra de kemiske analyser	119

Forord

Dette projekt er en del af Miljøstyrelsens kemikalieindsats, hvor formålet er at sætte fokus på forbrugeres udsættelse for problematisk kemi. Formålet med projektet er, at opbygge viden om PFAS i kosmetiske produkter samt at afklare om anvendelse af kosmetiske produkter, der indeholder PFAS udgør en risiko for forbrugerne.

Projektet er udført fra september til december 2017 af COWI og NIPSECT. De kemiske analyser er udført af Eurofins.

Projektet har været fulgt af en styregruppe med følgende medlemmer:

- Toke Winther, Miljøstyrelsen
- Bettina Ørsnes Larsen, Miljøstyrelsen
- Anna Brinch, COWI
- Frans Christensen, COWI
- Allan Astrup Jensen, NIPSECT

Sammenfatning og konklusion

Formålet med dette projekt er at opbygge viden om fluorstoffer i kosmetiske produkter samt at afklare om anvendelse af kosmetiske produkter, der indeholder visse fluorstoffer udgør en sundhedsrisiko for forbrugere. Projektet fokuserer på perfluoralkyl- og polyfluoralkylstoffer (PFAS), som også er kendt som fluoralkylstoffer eller bare fluorstoffer. PFAS og andre fluorforbindelser anvendes i en række forskellige kosmetiske produkter så som foundations, fugtighedscremer, øjenskygge, pudder og læbestift/-pomade og barbercremer. PFAS forekommer både som ønskede indholdsstoffer i kosmetiske produkter og som utilsigtede urenheder og nedbrydningsprodukter fra produktionen af de PFAS-precursere, der anvendes i visse kosmetiske produkter.

Projektet består af tre faser:

1. Kortlægning af PFAS i kosmetiske produkter
2. Kemisk analyse af indhold af PFAS og total organisk fluor i udvalgte kosmetiske produkter
3. Sundhedsmæssig fare- og risikovurdering

Det skal bemærkes at fluoralkylstofferne betragtes som problematiske, fordi de er svært nedbrydelige (meget persistente (vP)), nogle kan ophobe sig i mennesker og i miljøet (bioakkumulerbare (B) eller meget bioakkumulerbare (vB)), og fordi nogle af stofferne også har kendte sundhedsskadelige effekter (toksiske (T)).

Stoffer, der opfylder vPvB/PBT-kriterierne under REACH, er særligt problematiske stoffer, for hvilke det ikke er muligt at fastsætte et sikkert eksponeringsniveau. Derfor skal emissionerne af sådanne stoffer minimeres.

Kortlægning af PFAS i kosmetiske produkter

Formålet med kortlægningen er, at danne et overblik over hvilke PFAS der anvendes i kosmetiske produkter på det danske marked. Dette overblik danner baggrund for udvælgelsen af kosmetiske produkter til kemisk analyse i anden fase af projektet. I kortlægningen er forskellige datakilder - databaser over kosmetiske produkter og deres indholdsstoffer samt forskellig litteraturdata om PFAS i kosmetiske produkter - blevet identificeret og gennemgået. En af hovedkilderne til kortlægningen er Forbrugerrådet Tænk Kemis app 'Kemiluppen' der indeholder information om indholdsstoffer i en lang række kosmetiske produkter indberettet af danske forbrugere. Der er derudover taget kontakt til to danske brancheforeninger, uden at dette har resulteret i yderligere information med relevans for dette projekt.

Resultaterne fra kortlægningen viser, at der anvendes en række forskellige fluoralkylstoffer og -forbindelser i kosmetiske produkter, hvor dette projekt som nævnt fokuserer på en del af disse, nemlig fluoralkylstoffer. Polytetrafluorethylen (PTFE) blev fundet i flest forskellige produkttyper, efterfulgt af C₉₋₁₅ fluoralkohol phosphat. Overordnet set bliver fluoralkylstoffer anvendt i en lang række produkter, med hovedvægt på foundations, BB/CC cream¹, cremer/lotions og pudder.

Koncentrationen af PFAS i kosmetiske produkter er blevet undersøgt i to tidligere projekter. Her viser resultaterne, at der var stor variation i koncentrationen af PFAS alt afhængig af hvilket produkt, der analyseres, samt produktets varemærke. Bortset fra solcremer blev de høje-

¹ BB kan stå for både Beauty Balm og Blemish Balm. CC står for Color Corrector.

ste målte koncentrationer fundet i foundations, hvor højeste målte værdi var 2.160 ng/g. for perfluorooctansyre (PFOA).

Resultaterne fra kortlægningen tyder desuden på, at kosmetiske produkter indeholdende fluoroalkylstoffer og -forbindelser på det danske marked typisk har kvinder og kun i få tilfælde mænd som målgruppe. Der er i kortlægningen ikke identificeret kosmetiske produkter med indhold af PFAS-relaterede stoffer decideret målrettet børn.

Baseret på resultaterne fra kortlægningen blev der udvalgt 22 produkter, samt to kontrolprodukter til kemisk analyse. Der blev kun udvalgt produkter med deklareret indhold af PFAS i selve produktet, eller med deklarerede indholdsstoffer, hvor der var viden om mulige PFAS-nedbrydningsprodukter/urenheder. Indholdsstofferne i produkterne blev identificeret baseret på informationer fra produktets International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)-liste. Produkter med følgende indholdsstoffer (INCI navne) blev prioriteret:

- C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate
- Perfluorononylethyl carboxydecyl PEG-10 dimethicone
- Perfluorononyl dimethicone
- Perfluorooctyl triethoxysilane
- PTFE
- Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl PEG phosphate
- Ammonium C₆₋₁₆ perfluoroalkyl ethyl phosphate

Faktiske produkter er herefter udvalgt på baggrund af en række kriterier, herunder antal scanninger af produktet i 'Kemiluppen', produkttype, placering af indholdsstof på ingredienslisten, produktets målgruppe og produktets pris. Derudover er der taget højde for produkternes umiddelbare tilgængelighed i butikkerne.

Kemisk analyse af indhold af PFAS og total organisk fluor i udvalgte kosmetiske produkter

Ud af de 22 udvalgte produkter, blev kun 18 produkter analyseret, da tre af produkterne ikke længere havde deklareret indhold af de udvalgte PFAS eller fluorforbindelser, og det sidste produkt var ikke muligt at indkøbe. De udvalgte produkter blev analyseret for en række enkelt PFAS, hvor der var analysestandarder, samt for indhold af totalt organisk fluor (TOF).

Der blev identificeret et eller flere PFAS stoffer i 17 produkter² (for hårspray og eyeliner dog kun i den ene af dobbeltbestemmelserne). Den højeste koncentration af et enkeltstof var 3.340 ng/g PFHxA (perfluorhexansyre) fundet i en foundation, mens den højeste koncentration af total PFAS (10.700 ng/g) blev fundet i en concealer.

For to af produkterne (begge foundations) blev der derudover fundet perfluorooctansyre (PFOA) i koncentrationer over den kommende EU grænseværdi på 25 ng/g. I 6 af produkterne blev den foreslåede EU sum-grænseværdi for C₉-C₁₄ perfluoroalkylsyre eller perfluorcarboxylsyre (PFCA'er) også overskredet.

Med TOF-metoden blev der fundet fluor i alle analyserede produkter, undtaget et enkelt produkt (hårspray). Der var relativt stor forskel mellem indholdet af de enkelte PFAS'er og kon-

² Antallet af produkter er reduceret fra 18 til 17, da der ved gennemgang af produkternes INCI-liste blev identificeret et produkt (nr. 13) med deklareret indhold af synthetic fluorphlogopite i stedet for C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate, som var grunden til at produktet blev udvalgt til analyse. Det betyder i praksis at antallet af analyserede produkter, der på basis af informationer om indholdsstoffer fra INCI listen formes at indeholde PFAS, blev reduceret til 17 i alt

centrationen af organisk fluor i produkterne. Dette skyldes, at det i mangel på standarder og analysemetoder ikke har været muligt at analysere for alle de PFAS-relevante stoffer, som er angivet i INCI-listen for det enkelte produkt. De relativt simple fluoralkylstoffer, som blev bestemt kvantitativt, stammer formentligt først og fremmest fra urenheder fra produktionen og nedbrydningsprodukter, idet de frie syrer sjældent i sig selv anvendes i kosmetiske produkter. Eksempler på de anvendte stoffer findes i Tabel 4 samt i Bilag 1.

Baseret på resultaterne fra den kemiske analyse, blev følgende stoffer udvalgt til fare- og risikovurdering:

- Perfluorooctansyre (PFOA)
- Perfluorbutansyre (PFBA)
- Perfluorpentansyre (PFPeA)
- Perfluorhexansyre (PFHxA)
- Perfluorheptansyre (PFHpA)

De sidste fire stoffer er udvalgt, idet de blev bestemt i flest antal forskellige kosmetisk produkter og i relativt høje koncentrationer. PFOA er valgt som et referencestof, som de andre udvalgte perfluoralkansyrer kan vurderes op imod og sammenlignes med. PFOA er den mest velbeskrevne PFCA og regnes for at være et af de mest potente PFAS-stoffer. PFOA blev derudover også fundet i en relativ høj koncentration i et enkelt produkt.

Sundhedsmæssig fare- og risikovurdering

Formålet med den sundhedsmæssige risikovurdering er at vurdere, om det målte indhold af fluoralkylstoffer i de analyserede kosmetiske produkter kunne udgøre en risiko for forbrugere. Eksponeringsscenarierne og risikovurderingen blev udarbejdet for følgende produkttyper:

- Bodylotion
- CC cream/foundation
- Concealer

Disse produkttyper er først og fremmest udvalgt, da de indeholder de højeste koncentrationer af de udvalgte stoffer, og derudover er produkttyperne udvalgt baseret på overvejelse omkring deres anvendelse, hvor bodylotion anvendes i større mængder på hele kroppen og foundation/CC cream anvendes i hele ansigtet. Alle tre produkter er derudover såkaldte "leave-on" produkter, dvs. de er beregnet til at blive på huden hele dagen, hvormed en større eksponering forventes i forhold til andre produkttyper, der er beregnet til at blive vasket af umiddelbart efter påføring ("rinse-off" produkter).

Farevurdering

Farevurderingen er fortrinsvis baseret på tidligere vurderinger af de udvalgte stoffer, hvor disse foreligger i EU regi, i andre landes vurderinger og i Miljøstyrelsens tidligere publikationer om PFAS, samt IARC's nylige vurdering af PFOA. Der er suppleret med nye data fra litteraturen, samt med information om fysisk-kemiske egenskaber fra forskellige databaser. I farevurderingen blev PFOA anvendt som referencestof, som de fire andre udvalgte PFCA blev vurderet op imod med hensyn til toksikologiske egenskaber, halveringstider i dyr og mennesker og distribution af stofferne i dyr og/eller mennesker.

Dette skyldes at PFOA og dets salte er relativt velundersøgte stoffer i forhold til de fire andre udvalgte PFCA (PFBA, PFPeA, PFHxA og PFHpA). Blandt disse er PFBA og PFHxA dog rimeligt godt undersøgt, mens der er begrænset information for PFPeA og PFHpA.

Generelt set blev det fundet at:

- Hvor der foreligger 'No Observed Adverse Effect' værdier (NOAELs) i sammenlignelige studier for de undersøgte PFCA, har PFOA i alle tilfælde den laveste NOAEL (0,06 mg/kg lgv/dag).
- Baseret på eksisterende data er PFOA tilsyneladende den eneste af de udvalgte PFCA der:
i) har en østrogen virkning i dyreforsøg og i *in vitro* testsystemer, ii) er muligt kræftfremkaldende, og iii) har en effekt på brystkirtlen.
- For de udvalgte PFAS var der store forskelle i perfluoralkylsyrenes serum/plasma halveringstider i forskellige dyr og mennesker samt mellem de forskellige køn. PFOA har den længste halveringstid af de udvalgte PFCA (2-8,5 år).
- PFOA er påvist i de højeste koncentrationer i knogler og knoglemarv i mennesker. Stoffet er også påvist i høje koncentrationer i menneskers blod, lunger, lever og i lever, knogler og nyrer i mus. For mennesker er der ikke påvist en forekomst af PFOA i hjernen, men det er der derimod for PFBA og PFHxA. Der ligger dog ikke data om evt. toksicitet forbundet med denne forekomst.
- PFOA har af alle PFCA den mest effektive binding til proteinet TTR og dermed den største effekt på skjoldbruskkirtlen.
- PFOA er stærkest bundet til albumin i blodet i forhold de andre PFCA under vurdering i denne rapport.

Valg af NOAEL til brug i beregning af risiko

PFOA anses således som den mest potente af de udvalgte PFCA. Eksponerings og risikovurderingen har derfor i første omgang taget udgangspunkt i PFOA med en antagelse om at alt målt PFAS-indhold i produktet er PFOA. Da der ikke umiddelbart foreligger enighed om en NOAEL for PFOA, blev MoS-beregningerne foretaget for tre scenarier med følgende udgangspunkt:

- **Scenarie 1 (dosis-approach):** Ekstern oral NOAEL = 0,06 mg/kg lgv/dag (Perkins *et al.* 2004), som er den laveste NOAEL-værdi fra dyrestudier. Idet det antages at den orale absorption er 93 % beregnes en intern NOAEL på: 0,056 mg/kg lgv/dag.
- **Scenarie 2 (dosis-approach):** Ekstern oral NOAEL = 1 mg/kg lgv/dag (Lau *et al.* 2006). Som ovenfor beregnes en intern NOAEL på 0,93 mg/kg lgv/dag med antagelse af 93 % oral absorption.
- **Scenarie 3 (serum-koncentration approach):** Som diskuteret flere steder ovenfor er udskillelsen af PFOA i mennesker meget forskelligt fra den i forsøgsdyr. For at tage højde for forskellen i udskillelse af PFOA mellem mennesker og dyr foretages også en risikovurdering, hvor der sammenlignes interne serumkoncentrationsværdier. Som NOAEL anvendes 20.000 ng/mL (svarende til den eksterne NOAEL på 1 mg/kg lgv/dag gengivet ovenfor) bestemt i Lau *et al.* (2006).

Ovenstående data er fra de to studier som det europæiske fødevareagentur (EFSA) og det europæiske kemikalieagentur (ECHA) anvender i regulatoriske vurderinger af PFOA og dets salte.

Eksponeringsvurdering

Eksponeringsvurderingen er udført i henhold til principperne fra vejledningen til sikkerhedsvurdering af kemiske stoffer i kosmetiske produkter fra EU's Videnskabelige Komite for Forbrugersikkerhed (The Scientific Committee for Consumer Safety's (SCCS) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Products and Their Safety Evaluation). Den systemiske eksponeringsdosis (Systemic Exposure Dosage, SED) er fastsat i et scenarie for en voksen person ved at anvende de standardparametre, der angives i Notes of Guidance.

I vurderingen af eksponeringen er der i første omgang anvendt data for totalt PFAS-indhold (beregnet som summen af de enkelte PFAS'er) for de udvalgte produkttyper. Den højeste målte total-PFAS koncentration indenfor hver produkttype blev anvendt i beregningen.

Der regnes på to forskellige situationer; en med 2 % hudabsorption, som regnes for et konservativt bud på, hvor stor en del af PFAS saltene der kan absorberes, samt en med 70 % hudabsorption, baseret på data fra et nyere studie for PFOA (som syre). Antagelsen om 70 % dermal absorption regnes også som værende konservativt, da det her antages, at den totale mængde målt i humant epidermis (45 %) vil blive systemisk tilgængeligt. Selve studiet påviste at 23-25 % blev optaget. Endvidere er det konservativt at antage at al PFAS forekommer på syreform.

Tabel 1 Daglige systemiske eksponeringsdosis (SED) for de tre udvalgte produkttyper med antagelse af hhv. 2 og 70 % hudabsorption (i mg/kg lgv/dag)

Produkttype	2 % hudabsorption (for APFO)	70 % hudabsorption (PFOA som syre)
Bodylotion	$2,05 \times 10^{-7}$	$7,16 \times 10^{-6}$
Concealer	$8,45 \times 10^{-7}$	$2,96 \times 10^{-5}$
Flydende foundation	$7,85 \times 10^{-7}$	$2,75 \times 10^{-5}$

Det blev fundet at den højeste anslåede daglige eksponering (SED) for total PFAS blev fundet ved brug af concealeren. Dette skyldes primært det forholdsvis høje indhold af PFAS i det konkrete produkt fundet ved de kemiske analyser.

For det tredje scenarie (serum-koncentration approach) blev den estimerede eksterne eksponeringsdosis omregnet til en intern koncentration. Som SED anvendes de højeste værdier for hhv. PFOA som salt og som syre (dvs. for concealeren). De beregnede interne koncentrationer ses i Tabel 2 nedenfor.

Tabel 2 Intern total-PFAS koncentration beregnet som hhv. PFOA salt (2 % hudabsorption) og syre (70 % hudabsorption) beregnet for concealer (i mg/ml).

Produkttype	2 % hudabsorption (for APFO)	70 % hudabsorption (PFOA som syre)
Concealer	$1,66 \times 10^{-5}$	$5,80 \times 10^{-4}$

Den beregnede interne koncentration ved 70 % hudabsorption virker høj sammenlignet med de serum/plasma koncentrationer af PFOA, der oplistes i baggrundsdokumentet for REACH Annex XV forslaget til restriktioner for PFOA (ECHA, 2015b). Dette gælder også, når der tages højde for det reelle indhold af PFOA i concealeren og ikke den totale PFAS koncentration.

Risikovurdering

Risikovurderingen følger principperne i "Notes of Guidance" (SCCS, 2016), og er baseret på en beregning af Margin of Safety (MoS). Margin of Safety (MoS) er en sikkerhedsmargen, der udtrykker forholdet mellem NOAEL og den estimerede eksponering. For at konkludere at der er lille eller ingen risiko, skal MoS være større end den sikkerhedsfaktor (assessment factor), som man ville fastsætte hvis man foretager risikovurdering som f.eks. under REACH. I Notes of Guidance angives en standardværdi på 100 (dækkende default sikkerhedsfaktorer på 10 for intraspecies forskelle og på 10 for interspecies forskelle). Derfor, som tommelfingerregel: hvis

den beregnede sikkerhedsmargin er mindre end 100, indikerer dette som udgangspunkt en risiko for forbrugerne³.

Risikovurderingen foretages trinvist/iterativt, hvilket betyder at i første omgang regnes der med det totale indhold af PFAS og der tages ikke hensyn til potensen af de enkelte PFAS-stoffer, idet det antages at alle identificerede PFAS-stoffer er ligeså potente som den mest potente PFAS (worst-case betragtning i forhold til farevurdering). De højeste beregnede eksponeringsværdier for totalt PFAS-indhold vil således blive holdt op imod NOAEL-værdien for PFOA, som den mest potente af de undersøgte PFAS. Hvis der ikke identificeres en risiko i første trin, er det ikke nødvendigt at gå videre. Hvis der i dette første trin identificeres en risiko, bliver risikovurderingen forfinet, således at der tages højde for indhold og potens af de enkelte PFAS-stoffer, for på den måde at afklare om risikoen identificeret i første trin er reel.

Tabel 3 Beregnede MoS-værdier for de tre forskellige scenarier med antagelse af hhv. 2 og 70 % hudabsorption. Beregningen er foretaget for concealeren, da den har højeste daglige eksponering (SED)

Scenarie	2 % hudabsorption (for APFO)	70 % hudabsorption (PFOA som syre)
Scenarie 1	66.012	1.886
Scenarie 2	1.100.201	31.434
Scenarie 3	1.207	34

Som det ses er den beregnede MoS for de enkelte kosmetiske produkter (baseret på Concealeren som worst case) langt over 100 i de scenarier, som er baseret på NOAEL og eksponering udtrykt som dosis (scenarie 1 og 2), for både 2 og 70 % hudabsorption. Det samme er tilfældet for scenarie 3, hvis der regnes med 2 % absorption, hvorimod scenarie 3 med en antagelse om 70 % absorption har en estimeret MoS på 34, som derved ligger under default sikkerhedsfaktoren på 100. Dog kan der, ifølge principperne i Notes of Guidance som beskrevet ovenfor, afviges fra anvendelse af denne default-faktor hvis datagrundlaget tillader det. Kemikalieagenturets (ECHA) Risk Assessment Committee (RAC) anbefaler en sikkerhedsfaktor på 25 for den generelle befolkning ved anvendelse af samme NOAEL som i scenarie 3 (NOAEL udtrykt som serum koncentration). Med samme antagelse som RAC – at der i dette scenarie 3 er taget højde for en del af interspecies-forskellene – skal MoS således være over 25 for at konkludere, at der ikke er indikationer på risiko for forbrugere. Det ses at den beregnede MoS på 34 er højere end 25, hvilket derfor indikerer at enkelte kosmetiske produkter i sig selv ikke udgør nogen risiko for forbrugere i scenarie 3.

En MoS på under 25 og dermed en risiko i det mest konservative (ekstrem worst case) scenarie, kan dog ikke udelukkes, hvis en forbruger anvender de tre kosmetiske produkter samtidig. Dette er tilfældet, hvis concealeren anvendes i mere end 1/10 af ansigtet og bodylotion og foundation anvendes som antaget i Notes of Guidance.

Den foretagne vurdering er meget konservativ/ekstrem worst case af følgende årsager:

- Den dermale absorption er sat til 70 % hvilket er konservativt. Som nævnt tidligere er værdien baseret på et studie (Franko *et al.* 2012) som viste at ca. 25 % PFOA (som syre) blev optaget gennem huden og at 45 % blev tilbageholdt i epidermis. Ved at regne med 70 % hudabsorption antages det at også den i epidermis tilbageholdte andel af PFOA vil blive systemisk tilgængeligt, hvilket er en meget konservativ antagelse. Hvis der i stedet regnes med

³ Notes of Guidance foreskriver dog, at der kan afviges fra disse default faktorer, når det specifikke datagrundlag giver anledning hertil eller hvis man på anden måde tager højde for forskelle mellem mennesker, eller mellem mennesker og dyr. Dette vurderes fra sag til sag.

25 % hudabsorption ville MoS for det enkelte produkt blive 97 i scenarie 3. Hvis concealeren anvendes i 1/10 af ansigtet og bodylotion og foundation anvendes som antaget i Notes of Guidance samtidig med at der regnes med 25 % hudabsorption ville MoS blive 70 i scenarie 3.

- Det er antaget at alt PFAS målt i de kemiske analyser forekommer som PFOA, som på basis af de tilgængelige data må antages at være den mest toksiske og den PFCA som elimineres langsomst fra menneskekroppen. Dette er igen en meget konservativ antagelse. Hvis der regnes på PFOA-koncentrationen alene eller på en 'gennemsnitlig' NOAEL for de udvalgte stoffer (som vil være højere end den for PFOA alene) ville MoS blive væsentligt større.

Alt i alt må det på basis af de opstillede meget konservative scenarier og de nul-effekt-værdier som anvendes regulatorisk i EU vurderes, at de målte koncentrationer af PFCA i kosmetiske produkter i sig selv ikke udgør en risiko for forbrugerne. En risiko kan dog ikke helt udelukkes i det mest konservative scenarie, hvis flere kosmetiske produkter indeholdende PFAS anvendes samtidig – dette meget konservative scenarie vurderes dog ikke at være særligt realistisk.

Ovenstående konklusion skal dog ses i lys af følgende usikkerheder:

- Konklusionen er baseret på studier som p.t. anses som relevante for kvantitativ risikovurdering i EU. Det skal nævnes at en række studier af PFOA indikerer, at der kunne være effekter ved lavere niveauer, men disse studier blev i RAC vurderingen ikke anset for at være egnede til kvantitativ risikovurdering.
- Data viser, at PFOA og andre PFCA elimineres meget langsommere fra serum i mennesker end fra serum i forsøgsdyr. Det er ovenfor søgt at tage højde for dette i scenarie 3. En usikkerhed ved det scenarie er at ekstern dosis er omregnet teoretisk til interne koncentrationer, og en anden er at scenariet ikke direkte tager højde for forskelle i deponering i organer mellem mennesker og dyr.
- Kosmetiske produkter kan indeholde lipofile PFAS precursere, som potentielt kan optages gennem huden, og som efter optagelsen i ukendt omfang kan metaboliseres til PFAS. I de kemiske analyser er disse precursere ikke kvantificeret. Analysen af totalt organisk fluor (TOF) giver en billede af mængden af totalt organisk fluor i produktet, men det er stadig uvist, hvor stor en del af dette, der består af lipofile precursere, som kan nedbrydes til PFAS i kroppen efter hudoptagelse. Det kan derfor ikke ud fra de kemiske analyser foretaget estimeres, hvad et eventuelt indhold af lipofile precursere bidrager til ift. den PFAS koncentration, som forekommer i blodet fra den forbruger, som anvender de kosmetiske produkter.
- Det er antaget, at PFOA er den mest toksiske PFCA. På nuværende tidspunkt vides dog for lidt om de andre PFCA til at kunne udelukke, at disse stoffer i nogle tilfælde kunne være ligeså eller mere sundhedsfarlige end PFOA.
- De fleste toksicitetsstudier er baseret på PFCA-saltene, der ikke som udgangspunkt kan antages at have samme toksikologiske profil som syrerne, hvilket behæfter konklusionerne med yderligere usikkerhed.
- I risikovurderingen ses der kun på eksponeringen af PFCA fra det enkelte kosmetiske produkt. Der er således ikke set på potentiel samtidig eksponering fra andre kilder eller fra andre stoffer med samme virkemekanismer.

Til trods for at risikovurderingen, på basis af de målte koncentrationer af PFCA viser, at det enkelte kosmetiske produkt i sig selv sandsynligvis ikke udgør en risiko for forbrugerne, overskrider koncentrationerne i produkt 4 og 17 både den kommende grænseværdi på 25 ng/g for PFOA og den foreslåede sum-grænseværdi for C₉-C₁₄ PFCA på 25 ng/g. Produkt nr. 10, 16, 21 og 23 overskrider også den foreslåede sum-grænseværdi for C₉-C₁₄ PFCA. PFOA, salte heraf og PFOA-beslægtede stoffer forbydes fra 4. juli 2020. Den 6. oktober 2017 er der indsendt forslag om at forbyd C₉-C₁₄ PFCA, salte heraf og C₉-C₁₄ PFCA-beslægtede stoffer til ECHA.

C₉-C₁₄ PFCA, PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA, PFBA og andre perfluoralkylsyre er ekstremt persistente stoffer. Enhver udledning af disse stoffer eller deres precursore vil bidrage til en akkumulering i miljøet og dermed potentielt også til en øget eksponering af mennesker via miljøet.

Summary and conclusion

The purpose of this project is to build knowledge of fluorinated substances in cosmetic products and to clarify whether the use of cosmetic products containing certain fluorinated substances presents a health risk to consumers. The project focuses on perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS), which are also denoted fluoroalkyl substances. PFAS and other fluorinated compounds are used in a variety of cosmetic products such as foundation, moisturizer, eyeshadow, powder, lipstick and shaving cream. PFAS occurs both as desired ingredients in cosmetic products and as unintentional degradation products and impurities from the production of the PFAS precursors used in certain cosmetic products.

The project consists of three phases:

Survey of PFAS in cosmetic products

Chemical analyses of PFAS and total organic fluorine content in selected cosmetic products

Health hazard and risk assessment

It should be noted that perfluoroalkyl substances are considered to be problematic as they are very persistent (vP) in the environment, some may accumulate in humans or the environment (bioaccumulative (B) or very bioaccumulative (vB)) and because some of the substances are known to be toxic (T).

For PBT/vPvB substances it is not possible to establish a safe level of exposure and emissions are to be minimised.

Survey of PFAS in cosmetic products

The purpose of the survey is to provide an overview of PFAS used in cosmetic products on the Danish market. This overview provides the basis for the selection of cosmetic products for chemical analysis in the second phase of the project. In the survey, various data sources have been identified - databases addressing cosmetic products and their ingredients, as well as a literature search on PFAS in cosmetic products - and reviewed. One of the main sources for the survey is an app from the Danish Consumer Council Tænk Kemi called 'Kemiluppen', which contains information about ingredients in a wide range of cosmetic products, reported by Danish consumers. In addition, two Danish trade associations have been contacted; however, this did not result in any additional information relevant to this project.

The results from the survey show that a variety of fluoroalkyl substances and other fluorinated compounds are present in cosmetic products. As already mentioned, this project only focuses on a part of these, namely fluoroalkyl substances. According to the databases reviewed, Polytetrafluoroethylene (PTFE) was found in most different product types, followed by C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate. Generally, fluoroalkyl substances are used in a wide range of products, with emphasis on foundations, BB/CC⁴ cream, creams/lotions and powders.

The concentration of PFAS in cosmetic products has been studied in two previous projects. Here the results showed that there was a large variation in the concentration of PFAS depending on the product type being analysed and the product brand. With the exception of sunscreens, the highest measured concentrations were found in foundations; the highest measured value was 2,160 ng/g for perfluorooctanoic acid (PFOA).

⁴ BB can stand for both Beauty Balm and Blemish Balm. CC stands for Color Corrector.

The results from the survey also indicate that cosmetic products containing fluoroalkyl substances and other fluorinated compounds on the Danish market typically have women and, in a few cases, men as target groups. The survey has not identified cosmetic products containing PFAS-related substances distinctly targeting children.

Based on the results of the survey, 22 products, as well as two control products, were selected for chemical analysis. Only products with a declared content of PFAS in the product itself or with declared ingredients where there was knowledge of possible PFAS degradation products/impurities were selected. The constituents of the products were identified based on information from the product's International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) list. Products with the following ingredients (INCI names) were prioritized:

- C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate
- Perfluorononyl ethyl carboxydecyl PEG-10 dimethicone
- Perfluorononyl dimethicone
- Perfluorooctyl triethoxysilane
- PTFE
- Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl PEG phosphate
- Ammonium C₆₋₁₆ perfluoroalkyl ethyl phosphate

Actual products were then selected on the basis of a number of criteria, including the number of scans of the product in the 'Kemiluppen' app, product type, position of the ingredient name on the product ingredient list (where earlier listing indicate higher concentration), product target group and product price. In addition, the products' immediate availability in stores was taken into account.

Chemical analysis of PFAS and total organic fluorine content in selected cosmetic products

Of the 22 selected products, only 18 products were analysed, as three of the products no longer indicated declared content of the selected PFAS or other fluorinated compounds and the last product was not possible to purchase. The selected products were analysed for a number of single PFAS where analytical standards were available, as well as for total organic fluorine (TOF) content.

One or more PFAS substances was identified in 17 products⁵ (for hair spray and eyeliner, the substances were found only in one of the duplicate determinations). The highest concentration of a single substance was 3,340 ng/g PFHxA (perfluorohexanoic acid) found in a foundation, while the highest concentration of total PFAS (10,700 ng/g) was found in a concealer.

In addition, for two of the products (both foundations) perfluorooctanoic acid (PFOA) was found in concentrations above the forthcoming EU limit value of 25 ng/g. In six of the products, the proposed REACH EU sum limit value for C₉-C₁₄ perfluoroalkyl acids or perfluorocarboxylic acids (PFCAs) was also exceeded.

Using the TOF method, fluorine was found in all analysed products, except for a single product (hair spray). There was a relatively large difference between the content of the individual

⁵ The number of products is reduced from 18 to 17, as review of the INCI list of products revealed that one product (No. 13) has a declared content of synthetic fluoroplogopite instead of C₉₋₁₅ fluorophosphate (the presence of which was the reason for this product's selection for analysis. Therefore, in practice, the number of analysed products, based on information on ingredients from the INCI list assumed to contain PFAS, was reduced to 17 in total.

PFASs and the concentration of organic fluorine in the products. This is because, in the absence of standards and analytical methods, it has not been possible to analyse for all of the PFAS-relevant substances listed in the INCI list of individual products. The relatively simple fluorinated alkyls, which were determined quantitatively, are probably derived primarily from impurities from the production and degradation products, as the free acids themselves are rarely used in cosmetic products. Examples of the substances used are listed in **Fejl! Henvissningskilde ikke fundet.** and in Appendix 1.

Based on the results from the chemical analyses, following substances were selected for the hazard and risk assessment:

- Perfluorooctanoic acid (PFOA)
- Perfluorobutanoic acid (PFBA)
- Perfluoropentanoic acid (PFPeA)
- Perfluorohexanoic acid (PFHxA)
- Perfluorheptanoic acid (PFHpA)

The last four substances were selected as they were identified in the largest number of different cosmetic products and in relatively high concentrations. PFOA was chosen as a reference substance, against which the other selected perfluoroalkanoic acids can be evaluated and compared to. PFOA is the most well-known PFCA and is considered to be one of the most potent PFAS substances. In addition, PFOA was found in a relatively high concentration in a single product.

Hazard and risk assessment

The purpose of the risk assessment was to assess whether the measured content of fluoroalkyl substances in the analysed cosmetic products could pose a risk to consumers.

Exposure scenarios and risk assessment were prepared for the following product types:

- Body lotion
- CC cream/foundation
- Concealer

These product types were selected primarily because they contain the highest concentrations of the selected substances, and secondly based on consideration of the products' use, e.g. body lotion is used in larger amounts on the entire body while foundation and CC cream are used largely on the face. All three products are also "leave-on" products, i.e. they are intended to stay on the skin all day, with a consequently greater exposure expected compared to other product types that are intended to be washed off immediately after application ("rinse-off" products).

Hazard Assessment

The hazard assessment is based primarily on previous assessments of the selected substances where available within the EU framework, in other countries' assessments and/or in the Danish Environmental Agency's previous publications on PFAS, as well as IARC's recent assessment of PFOA. The hazard assessment is supplemented with new data from the literature as well as information on physicochemical properties from different databases.

In the hazard assessment, PFOA was used as a reference substance against which the four other selected PFCAs were evaluated with respect to toxicological properties, half-life in animals and humans, and distribution of the substances in animals and/or humans.

PFOA and its salts were used as a reference substance as they are relatively well-researched substances relative to the four other selected PFCAs (PFBA, PFPeA, PFHxA and PFHpA).

Among these, PFBA and PFHxA are reasonably well studied, while limited information is available for PFPeA and PFHpA.

In general, it was found that:

- In cases where No Observed Adverse Effect (NOAEL) values were available from comparable studies for the selected PFCA, PFOA in all cases had the lowest NOAEL (0.06 mg/kg bw/day).
- Based on existing data, PFOA is apparently the only PFCA selected which: i) has an estrogenic effect in animal experiments and *in vitro* test systems; ii) is potentially carcinogenic, and iii) has an effect on the mammary gland.
- For the selected PFAS, there were major differences in the serum/plasma half-life of the perfluoroalkyl acids in different animals and humans as well as between the sexes. PFOA has the longest half-life of the selected PFCA (2-8.5 years in humans).
- PFOA is detected in the highest concentrations in bone and bone marrow in humans. The substance is also detected in high concentrations in human blood, lungs, and liver, as well as in the liver, bones and kidneys of mice. For humans, occurrence of PFOA in the brain has not been detected; however, it has been detected for PFBA and PFHxA. However, there is no data on potential toxicity associated with this occurrence.
- PFOA has the most effective binding to the protein TTR and thus the greatest effect on the thyroid gland out of the selected PFCA.
- PFOA has the strongest binding to albumin in the blood relative to the other PFCA under consideration in this report.

Selection of NOAEL for use in the calculation of risk

PFOA is therefore considered the most potent of the selected PFCA. Therefore, the exposure and risk assessment was initially based on PFOA, assuming that all measured PFAS content in the product is PFOA. As there are different approaches for NOAEL selection for PFOA, MoS calculations were made for three scenarios:

- **Scenario 1 (dose approach):** External oral NOAEL = 0.06 mg/kg bw/day (Perkins *et al.* 2004), which is the lowest NOAEL value from animal studies. Assuming that the oral absorption is 93%, an internal NOAEL was calculated at: 0.056 mg/kg bw/day.
- **Scenario 2 (dose approach):** External oral NOAEL = 1 mg/kg bw/day (Lau *et al.* 2006). As above, an internal NOAEL of 0.93 mg/kg bw/day was calculated.
- **Scenario 3 (serum concentration approach):** As discussed above, elimination of PFOA in humans is different from that in experimental animals. In order to take into account the difference in elimination of PFOA between humans and animals, a risk assessment was also performed which compares internal serum concentration values. As NOAEL, 20,000 ng/mL (equivalent to the external NOAEL of 1 mg/kg bw/day reproduced above) is used, as determined in Lau *et al.* (2006).

The above data originates from the two studies that the European Food Agency (EFSA) and the European Chemicals Agency (ECHA) use in regulatory assessments of PFOA and its salts.

Exposure assessment

The exposure assessment was carried out in accordance with the principles from the guidance for safety assessment of chemical substances in cosmetic products from the Scientific Committee for Consumer Safety (SCCS) (Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Products and Their Safety Evaluation). The Systemic Exposure Dosage (SED) was determined in scenarios using the default parameters specified in Notes of Guidance for adult consumers.

In the exposure assessment data for the total PFAS content (calculated as the sum of individual PFASs) for the selected product types was initially used. The highest measured total PFAS concentration within each product type was used in the calculation.

Two different situations are considered; one with 2% dermal absorption, which is expected to be a conservative assumption of how much of the PFAS salts would be absorbed, and one with 70% dermal absorption, based on data from a recent study on PFOA as acid. 70 % dermal absorption is considered to be conservative for the PFOA acid, as it is assumed that the total amount measured in the human epidermis (45%) would be systemically available. The study itself showed that 23-25% of PFOA as acid was absorbed. Furthermore, it is conservative to assume that all PFAS will occur as acids.

Table 1 Daily Systemic Exposure Dosage (SED) for the three selected product types assuming 2 and 70% dermal absorption, respectively (mg/kg bw/day).

Product type	2 % dermal absorption (for APFO)	70% dermal absorption (PFOA as acid)
Body lotion	2.05×10^{-7}	7.16×10^{-6}
Concealer	8.45×10^{-7}	2.96×10^{-5}
Liquid foundation	7.85×10^{-7}	2.75×10^{-5}

The highest estimated daily exposure (SED) for total PFAS was found using the concealer, unsurprising given the relatively high content of PFAS in the specific product found during the chemical analyses.

In the third scenario (serum concentration approach), the estimated external exposure dose was converted to an internal concentration. The highest SED values for PFOA as salt and as acid, respectively, were used (i.e. the SED values for the concealer). The calculated internal concentrations are shown in Table 2 below.

Table 2 Internal total PFOS-concentration calculated as PFOA as salt (2% dermal absorption) and acid (70% dermal absorption), respectively, calculated for concealer (in mg/ml).

Product type	2 % dermal absorption (for APFO)	70% dermal absorption (PFOA as acid)
Concealer	1.66×10^{-5}	5.80×10^{-4}

The calculated internal concentration at 70% dermal absorption is high compared to the serum/plasma concentrations of PFOA listed in the background document for REACH Annex XV restriction proposals for PFOA (ECHA, 2015b). This also applies when taking into account the real content of PFOA in the concealer and not the total PFAS concentration.

Risk assessment

The risk assessment follows the principles of "Notes of Guidance" (SCCS, 2016), and involves the calculation of a Margin of Safety (MoS). Margin of Safety (MoS) is a safety margin that expresses the relationship between NOAEL and the estimated exposure. In order to conclude that there is little or no risk, MoS must be greater than the assessment factor that would be used if a risk assessment, for instance as under REACH, was performed. The "Notes of Guidance" sets a default value of 100 (covering default factors of 10 for intraspecies differences

and 10 for interspecies differences) as assessment factor. Therefore, as a rule of thumb: if the calculated margin of safety is less than 100, this basically indicates a risk to consumers⁶.

The risk assessment is done stepwise/iteratively, which means that initially the total content of PFAS is used and the potency of the individual PFAS substances is not taken into account, thus assuming that all identified PFAS substances are as potent as the most potent PFAS (worst case consideration in relation to the hazard assessment). Thus, the highest calculated exposure values for total PFAS content are held against the NOAEL value for PFOA, as the most potent of the selected PFAS. If no risk is identified in the first step, it is not necessary to proceed. If a risk is identified in the first step, the risk assessment is expanded, taking into account the content and potency of the individual PFAS substances, in order to clarify whether the risk identified in the first step is real.

Table 3 Calculated MoS values for the three different scenarios assuming 2 and 70% dermal absorption, respectively. The calculations are made for the concealer as it has the highest daily exposure (SED).

Scenario	2 % dermal absorption (for APFO)	70% dermal absorption (PFOA as acid)
Scenario 1	66,012	1,886
Scenario 2	1,100,201	31,434
Scenario 3	1,207	34

As seen, the calculated MoS for the individual cosmetic product (based on the concealer as worst case) are well above 100 in the scenarios based on NOAEL and exposure expressed as dose (Scenario 1 and 2) when assuming both 2 and 70% dermal absorption. The same is true for scenario 3 if 2% absorption is considered, whereas in scenario 3 with an assumption of 70% absorption, the estimated MoS is 34, which is below the default assessment factor of 100. However, according to the principles of Notes of Guidance described above, deviations from the use of this default factor is possible, depending on the data base. The Chemical Assessment Agency (ECHA) Risk Assessment Committee (RAC) recommends an assessment factor of 25 for the general population using the same NOAEL as in scenario 3 (NOAEL expressed as serum concentration). Applying the same assumption as RAC – i.e. that a part of the interspecies differences has been accounted for in scenario 3, MoS should be above 25 to conclude that there are no indications of consumer risk. It is seen that the calculated MoS of 34 is higher than 25, which indicates that there is no risk for consumers in scenario 3 when using the individual cosmetic product.

A MoS below 25 and thus a risk in the most conservative (extreme worst case scenario) scenario cannot be ruled out if a consumer uses the three cosmetic products at the same time. This is the case if the concealer is used in more than 1/10 of the face and body lotion and foundation is used as assumed in Notes of Guidance.

The assessment is conservative/extreme worst case for the following reasons:

- Dermal absorption is set conservatively at 70%. As mentioned earlier, the value is based on a study (Franko *et al.*, 2012) which showed that approximately 25% PFOA (as acid) was absorbed through the skin and that 45% of the substance was retained in the epidermis. If using the situation of 70% dermal absorption, it is assumed that the proportion of PFOA retained in the epidermis would be systemically available, which is a highly conservative assumption. If instead 25% dermal absorption is assumed, MoS for the individual cosmetic product would be 97 in scenario 3. If the concealer is used in 1/10 of the face and body lo-

⁶ Notes of Guidance, however, prescribe that these default factors may be deviated from when the specific data gives rise to it or otherwise taking into account differences between humans or between humans and animals. This is assessed on a case by case basis.

tion and foundation is used as assumed in Notes of Guidance while 25% dermal absorption is considered, MoS will be 70 in scenario 3.

- It is assumed that all PFAS measured in the chemical analyses would occur as PFOA, which, on the basis of the available data, is assumed to be the most toxic PFAS and the PFAS which is eliminated slowest from the human body. Again, this is a highly conservative assumption. If the calculations instead are conducted for PFOA concentration alone or using an 'average' NOAEL for the selected substances (which would be higher than that for PFOA alone), MoS would be significantly larger.

All in all, based on highly conservative scenarios and the no-effect values used by the regulatory authorities within the EU, it is assessed that the measured concentrations of PFCA in cosmetic products themselves do not pose a risk to consumers. However, in the most conservative scenario a risk cannot be completely ruled out if several cosmetic products containing PFAS are used at the same time - this very conservative scenario is, however, not considered to be particularly realistic.

Still, the above conclusion must be seen in light of the following uncertainties:

- The conclusion is based on studies which are currently considered relevant for quantitative risk assessment in the EU. It should be mentioned that a number of studies of PFOA and its salts indicate that there may be effects at lower levels, but these studies were not considered suitable for quantitative risk assessment in the RAC opinion.
- Data show that PFOA and other PFCA is eliminated much more slowly from serum in humans than from serum in experimental animals. It has been attempted to take this issue into account in scenario 3. This scenario is uncertain because i) the external dose is theoretically converted to an internal concentration, and ii) the scenario does not directly account for differences in deposition in human or animal organs.
- Cosmetic products may contain lipophilic precursors, which may be absorbed through the skin and which, after exposure, could be metabolised to PFAS to an unknown extent. These precursors are not quantified in the chemical analyses. The analysis of total organic fluorine (TOF) may provide an indication of the amount of total organic fluorine in the cosmetic products, but it is unknown as to how much of the measured content consists of lipophilic precursors that could be metabolised to PFAS in the body after dermal uptake. Therefore, from the chemical analyses it cannot be determined the extent to which lipophilic precursors could contribute to the PFAS blood concentration of the consumer using the cosmetic products.
- It is assumed that PFOA is the most toxic PFCA. At the present time, too little is known about other PFCAs to rule out that these substances may be as hazardous to health or more so than PFOA in some cases.
- Most toxicity studies are based on the PFCA salts, which cannot be assumed to have the same toxicological profile as the acids, thus adding further uncertainty to the conclusions. The risk assessment only takes PFCA exposure from the cosmetic products into account. Thus, eventual exposure of PFCA from other sources or other substances with the same mode of action is not considered.

Despite the fact that the risk assessment, based on the measured concentrations of PFCA, shows that the individual cosmetic product in itself is unlikely to pose a risk for consumers, the concentrations in products 4 and 17 exceed both the upcoming EU limit value of 25 ng/g for PFOA and the proposed EU sum limit for C₉-C₁₄ PFCA of 25 ng/g. Product No. 10, 16, 21 and 23 also exceeds the proposed sum limit value for C₉-C₁₄ PFCA. PFOA, its salts and PFOA-related substances are banned from 4 July 2020. On 6 October 2017, a proposal has been submitted to ECHA to ban the manufacture and use of C₉-C₁₄ PFCA, salts thereof and C₉-C₁₄ PFCA-related substances.

C₉-C₁₄ PFCA, PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA, PFBA and other perfluoroalkyl acids are extremely persistent substances. Any emission of these substances or their precursors will contribute to an accumulation in the environment and thus potentially also to an increased exposure of humans via the environment

1. Indledning

1.1 Baggrund og formål for undersøgelsen

Perfluoralkyl- og polyfluoralkylstoffer (PFAS), også kendt som fluoralkylstoffer (eller den korte betegnelse 'fluorstoffer'), er en stor gruppe af stoffer, der bl.a. anvendes i en lang række forbrugerprodukter, for at gøre dem vand-, fedt- og smudsafvisende. Fluoralkylstofferne betragtes som problematiske, fordi de er svært nedbrydelige (meget persistente (vP)), nogle kan ophobe sig i mennesker og i miljøet (bioakkumulerbare (B) eller meget bioakkumulerbare (vB)), og fordi nogle af stofferne også har kendte sundhedsskadelige effekter (toksiske (T)). Stoffer der opfylder vPvB/PBT-kriterierne under REACH er særligt problematiske stoffer, hvor det ikke er muligt at fastsætte et sikkert eksponeringsniveau. Derfor skal emissionerne af sådanne stoffer minimeres⁷.

PFAS og andre fluorforbindelser anvendes i kosmetiske produkter fordi de er overfladeaktive og derved gør at f.eks. cremer lettere trænger ind i huden, huden får mere glans eller optager mere oxygen, eller at makeuppen bliver mere holdbar og vejrbestandig. Fluoralkylstoffer og andre fluorforbindelser bruges f.eks. i foundations, fugtighedscremer, øjenskygge, pudder og læbestift/-pomade, barbercremer mv.

PFAS anvendes både som indholdsstoffer i sig selv, men findes også i kosmetiske produkter som nedbrydningsprodukter af større fluorholdige molekyler eller som rester fra produktionen.

I denne rapport vil fluoralkylstoffer eller fluorstoffer blive anvendt som betegnelse for PFAS, hvorimod fluorforbindelser vil betegne stoffer, som ikke opfylder PFAS definitionen (dvs. som ikke har en funktionel gruppe).

1.1.1 Formål og afgrænsning

Formålet med projektet er at opbygge viden om fluorstoffer i kosmetiske produkter samt at afklare om anvendelse af kosmetiske produkter, der indeholder fluorstoffer udgør en sundhedsrisiko.

Der er i dette projekt valgt at fokusere på kosmetiske produkter med deklareret indhold af PFAS eller fluorforbindelser, hvorfra man forventer at finde rester af PFAS fra produktionen og som er tilgængelige for forbrugere på det danske marked.

Projektet består af tre forskellige dele:

1. Kortlægning af PFAS i kosmetiske produkter
2. Kemisk analyse af indhold af PFAS og total organisk fluor i udvalgte kosmetiske produkter
3. Sundhedsmæssig fare- og risikovurdering

Fokus i dette projekt er på perfluoralkyl- og polyfluoralkylstoffer, kendt som fluoralkylstoffer (eller bare fluorstoffer). Disse fluorstoffer skal ikke forveksles med de vandopløselige, uorganiske fluoridsalte der anvendes i eksempelvis tandpasta for at styrke tandemaljen (f.eks. natriumfluorid (NaF) eller natriumfluorophosphat (Na₂PO₃F)), som ikke er omfattet af denne rapport. Derudover er en række organiske fluorforbindelser, som ikke opfylder definitionen af PFAS heller ikke omfattet af denne rapport.

⁷ REACH Bilag I, paragraf 6.5

1.2 Lovgivningen for kosmetiske produkter

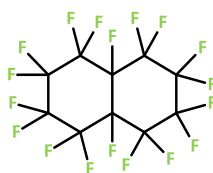
Kosmetiske produkter defineres i Kosmetikforordningens artikel 2, stk. 1 litra a) som: *"ethvert stof eller enhver blanding, der er bestemt til at komme i kontakt med dele af det menneskelige legemes overflade (hud, hovedhår og anden hårvækst, negle, læber og ydre kønsorganer) eller med tænderne og mundens slimhinder, udelukkende eller hovedsageligt med henblik på at rense og parfumere dem, at ændre deres udseende, at beskytte dem, holde dem i god stand eller korrigere kropslugt".*

Kosmetikforordningen indeholder en række bestemmelser vedrørende indhold af kemiske stoffer i kosmetiske produkter og mærkning af produkterne. Ifølge artikel 3 i kosmetikforordningen skal et kosmetisk produkt, der gøres tilgængeligt på markedet i EU, være sikkert for menneskers sundhed, når det anvendes under normale betingelser eller under betingelser, som med rimelighed kan forudses.

Kosmetikforordningen indeholder herudover en række begrænsninger vedrørende forskellige kemiske stoffer, f.eks. er det kun tilladt at anvende bestemte konserveringsmidler. Der skal foretages en sikkerhedsvurdering af de kosmetiske produkter (artikel 10) inden produkterne må markedsføres. Ifølge kosmetikforordningen skal kosmetiske produkter mærkes med fuld indholdsdeklaration (artikel 19). Det er derfor muligt at se på produktets emballage, hvilke stoffer der er anvendt i produkterne. I indholdsdeklarationen skal indholdsstofferne angives ved deres INCI-navn. INCI er en forkortelse for "International Nomenclature Cosmetic Ingredients" og er en fælles nomenklatur, som skal anvendes ved deklarering af indholdet i kosmetiske produkter i EU.

1.3 Beskrivelse af de omfattede stoffer

Der anvendes forskellige typer af fluoralkylstoffer og -forbindelser i kosmetiske produkter, dvs. både stoffer, som falder ind under definitionen af PFAS, og som dermed er omfattet af dette projekt, samt andre stoffer, så som visse organiske fluorforbindelser, som f.eks. perfluordecalin, som ikke går ind under definitionen af PFAS. Som allerede nævnt er uorganiske fluorforbindelser også uden for rammerne af projektet.

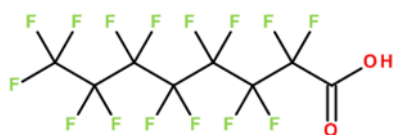


Perfluorodecalin

Dette projekt fokuserer imidlertid på anvendelsen af perfluoralkyl- og polyfluoralkylstoffer (PFAS) i kosmetiske produkter, som anvendes bl.a. for at mindske overfladespændingen. I mange tilfælde er der tale om blandinger af fluoralkylstoffer med forskellig længde af polyfluoralkylkæden

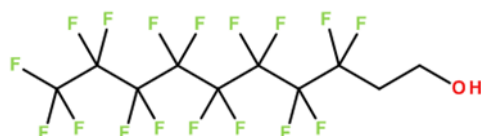
De anvendte, ofte kompliceret opbyggede, fluorstoffer og fluorforbindelser kan ligeledes indeholde produktionsrester af de grundlæggende perfluoralkylsyre eller perfluorcarboxylsyre (PFCA).

Den vigtigste PFCA er perfluoroctansyre (PFOA) med perfluoralkylkæde af syv carbonatomer:



PFOA

Den 13. juni 2017 offentliggjorde Europakommissionen: "Forordning (EU) 2017/1000 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH) for så vidt angår perfluorooctansyre (PFOA), salte heraf og PFOA-beslægtede stoffer". Begrænsningerne træder i kraft den 4. juli 2020. Indbefattet er bl.a. 8:2 fluortelomere og beslægtede stoffer (precursere), som kan nedbrydes til bl.a. PFOA. I restriktionsforslaget listes mere end 50 PFOA beslægtede stoffer (ECHA, 2015a).

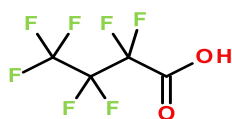


8:2 FTOH

PFOA og dets salte og beslægtede stoffer vil normalt ikke blive anvendt i kosmetiske produkter, men precursere af PFOA og salte er tidligere blevet brugt. Disse er blevet erstattet af precursere til perfluorcarboxylsyrer med kortere eller med længere perfluoralkylkæde.

Fluoralkylstoffer med en længere perfluoralkylkæde end PFOA er imidlertid også på vej til at blive udfasede og forbudte, fordi de anses for at være både meget persistente, meget bioakkumulerbare og toksiske (PBT-/vPvB-stoffer). Derfor har Tyskland i samarbejde med Sverige den 6. oktober 2017 indsendt et restriktionsforslag (ECHA, 2017) om at forbyde produktion, anvendelse og markedsføring i EU af C₉-C₁₄ perfluoralkansyrer (PFCA) samt deres salte og precursere. De stoffer det drejer sig om er perfluornonansyre (PFNA), perfluordecansyre (PFDA), perfluorundecansyre (PFUnDA), perfluordodecansyre (PFDoDA), perfluortridecansyre (PFTrDA) og perfluortetradecansyre (PFTeDA) samt deres salte og precursere.

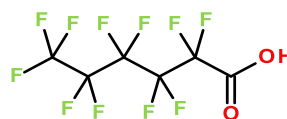
Følgende kortkædede PFCA og deres precursere, som pt. er blandt de mest anvendte, er (endnu) ikke regulerede. Der er eksempelvis tale om PFBA, PFPeA, PFHxA og PFHpA, hvor PFBA og PFHxA er de vigtigste:



PFBA



PFPeA



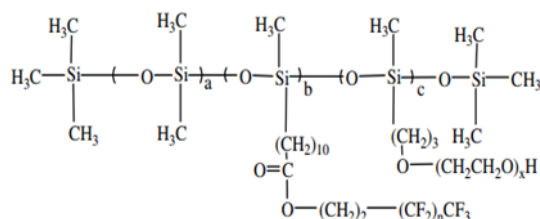
PFHxA



PFHpA

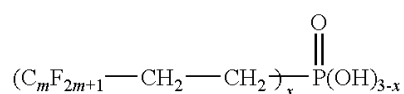
I nogle tilfælde er polyfluoralkylgruppen bundet til en siloxan, en phosphorforbindelse, en ether eller andet, hvorfra den kan fraspaltes igen, enten under anvendelsen af produktet eller efter optagelse i kroppen. Dette er illustreret for perfluoroalkylethylcarboxydecyl peg-10-

dimethicone, hvorfra den ene sidekæde kan hydrolyseres og fraspalte fluortelomeralkoholer (FTOH).



Perfluoroalkylethylcarboxydecyl peg-10-dimethicone

Et andet eksempel er fluortelomerphosphater med forskellig kædelængde, som også kan fraspalte FTOH. Som nævnt ovenfor kan FTOH nedbrydes til PFCA, f.eks. PFOA.



Fluortelomerphosphater

1.3.1 Grænseværdier for de omfattede stoffer

I begrænsningen af PFOA, dets salte og beslægtede stoffer fremgår det at PFOA og dets salte ikke må anvendes i artikler og kemiske blandinger, både i forhold til produktion, salg og import i koncentrationer på eller over 25 ng/g og at beslægtede stoffer ikke må anvendes i koncentrationer over 1000 ng/g (ECHA, 2015a).

I forslaget til begrænsningen af C₉-C₁₄ perfluoralkansyrer, deres salte og precursere bliver der foreslået grænseværdier på 25 ng/g og 260 ng/g for hhv. summen af C₉-C₁₄ PFCA og deres salte og summen af C₉-C₁₄ PFCA precursere (ECHA, 2017). Det er værd at bemærke at både PFOA grænseværdierne og de foreslåede C₉-C₁₄ perfluoralkansyrer grænseværdier ikke er risikobaserede (ikke baseret på en risiko for mennesker), da der, for stoffer, som opfylder PBT/vPvB kriterierne under REACH ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan fastsættes et sikkert eksponeringsniveau⁸. Grænseværdierne er derfor sat så lavt som teknisk muligt, så det stadig er muligt at markedsføre råvarer baseret på kortkædede PFAS, der indeholder forureninger af de langkædede PFAS (PFOA, C₉-C₁₄ PFCA og deres relaterede stoffer) op til de respektive grænseværdier.

⁸ I REACH Vejledningen R11, 2017 (side 11) står der at for stoffer, der opfylder PBT/vPvB-kriterierne, "ikke med tilstrækkelig pålidelighed kan udføres en konventionel farevurdering af langtidseffekterne og estimering af den langsigtede eksponering". REACH Vejledningen R11, 2017 (side 11) siger ydermere at "erfaringer med PBT/vPvB-stoffer har vist, at de kan give anledning til specifikke bekymringer, der måtte opstå på grund af deres potentiale til at akkumulere i dele af miljøet og i) at virkningerne af en sådan akkumulering er uforudsigelige på lang sigt; ii) sådan akkumulering er i praksis vanskeligt at vende, da ophør af emission ikke nødvendigvis medfører en reduktion af stoffkoncentrationen"

Der er derudover i Danmark fastsat et sum-kriterium for drikkevand, grundvand og jord for 12 specifikke PFAS-forbindelser (PFBS, PFHxS, PFOS, PFOSA, 6:2 FTS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA og PFDA). Grænseværdien er 0,1 µg/L for drikkevand og grundvand og 0,4 mg/kg jord (tørstof) for jord. Kriteriet er administrativt fastsat, da der kun findes tilstrækkelige data til en sundhedsmæssig vurdering for to af PFAS-forbindelserne (PFOS og PFOA) (Miljøstyrelsen, 2015). Andre EU lande samt USA har også etableret grænseværdier for PFAS i drikkevand.

2. Kortlægning af PFAS i kosmetiske produkter

2.1 Kortlægningsmetode

Formålet med kortlægningen er, at danne et overblik over hvilke PFAS, der findes i kosmetiske produkter på det danske marked. Dette overblik danner baggrund for udvælgelsen af kosmetiske produkter til kemisk analyse i den anden fase af projektet.

Kortlægningen har bestået af:

- En gennemgang af kortlægningsdata fra Tænk Kemi og andre tilsvarende kilder (databaser) for anvendelsen af PFAS og andre fluorforbindelser i kosmetiske produkter
- En gennemgang af kendt litteratur der beskriver anvendelsen af PFAS i kosmetiske produkter. Litteratursøgningen er foretaget ved søgning på "PFAS" eller "PFCA" i kombination med "cosmetics" på Web of Science samt en generel googlesøgning med de nævnte termer. Der er således ikke foretaget en meget omfattende litteratursøgning i forbindelse med nærværende projekt.

Derudover er der via Miljøstyrelsen taget kontakt til følgende danske brancheforeninger:

- VKH (brancheforeningen Dansk Vask- Kosmetik- og Husholdningsindustri)
- Kosmetik- og hygiejnebranchen (tidligere SPT, brancheforeningen for sæbe, parfume og teknisk/kemiske artikler)

VKH har oplyst, at ingen af deres medlemmer anvender fluorstoffer i kosmetiske produkter.

2.2 Kortlægning

2.2.1 Databaser

2.2.1.1 Kemiluppen (Forbrugerrådet Tænk Kemi)

Det danske Forbrugerråd Tænk Kemi lancerede i december 2015 en gratis app, "Kemiluppen"⁹, hvor forbrugere kan scanne stregkoden for kosmetiske produkter med deres smartphone. Produktet bliver efterfølgende, ud fra dets indholdsstoffer, vurderet af Forbrugerrådet Tænk Kemi, hvilket resulterer i en inddeling i kategori A, B eller C. Forbrugerrådets vurdering tager udgangspunkt i eksisterende lister og viden om problematiske stoffer, hvilket betyder, at der udelukkende er tale om en farevurdering og ikke en reel risikovurdering af produkterne. Kemiluppen havde per september 2017 ca. 223.000 downloads (Tænk Kemi, pers. komm., 2017).

Forbrugerrådet Tænk Kemi har i juni 2017 lavet et udtræk af alle scannede produkter, der indeholder fluorstoffer og andre fluorforbindelser. På tidspunktet for dataudtrækket var der i alt 11.108 vurderede kosmetiske produkter (som særskilte stregkoder) i Kemiluppens database, og 78 produkter havde et deklareret indhold af fluorstoffer (Tænk Kemi, pers. komm., 2017). Produkter med indhold af fluorstoffer og andre fluorforbindelser er identificeret af Tænk Kemi ved at sammenholde ingredienslisterne for de produkter, der findes i databasen med en liste over identificerede fluorstoffer og andre fluorforbindelser udarbejdet af Tænk Kemi. Denne liste er primært udarbejdet på baggrund af information fra Europakommissionens database for kosmetiske stoffer og ingredienser (CosIng) (Tænk Kemi, pers. komm., 2017).

⁹ <https://kemi.taenk.dk/bliv-groennere/kemiluppen-tjek-din-personlige-pleje-uoensket-kemi>

I dataudtrækket indgår også information om hvor mange gange det enkelte produkt er blevet scannet af forbrugerne, hvilket kan bruges som indikation på markedet for det enkelte produkt. I følge Tænk Kemi er de mest populære produkter i Kemiluppen blevet scannet mere end 10.000 gange (Tænk Kemi, pers. komm., 2017).

Som de fremgår af Tabel 4 er PTFE fundet i flest produkttyper (13 i alt), hvorefter C₉₋₁₅ fluoral-kohol phosphat er fundet i fire forskellige produkttyper. De øvrige fluorstoffer og -forbindelser er fundet i 1 eller 2 forskellige produkttyper. Fordelt på produkttyper, er der fundet flest forskellige fluorstoffer og -forbindelser i creme/lotions (6 forskellige stoffer), efterfulgt af foundation, samt BB/CC cream¹⁰ (tre forskellige fluorstoffer i hver). PTFE er den eneste fluorforbindelse, der er fundet i barberskum, blush/highlighter, brynprodukter, mascara/vippeprodukter, voks, øjencreme og øjenskygge.

¹⁰ BB kan stå for både Beauty Balm og Blemish Balm. CC står for Color Corrector. Både BB- og CC cream er en plejende creme med farve, der anvendes på samme måde som foundation, men som giver en anelse lettere dække.

Tabel 4 Oversigt over forekomsten af fluorstoffer og andre fluorforbindelser i kosmetiske produkter samt antal scanninger af produkter indenfor de angivne produkttyper med givne fluorstoffer og -forbindelser jf. app'en 'Kemiluppen' fra Tænk Kemi (data fra Tænk Kemi, pers. komm., 2017)

INCI navn	Barberskum/ barbergel	BB/CC cream	Blush/ highlighter	Bodylotion/ bodycreme	Bryn	Concealer/ corrector	Creame/lotion	Foundation	Hårlak/-spray/ heat spray	Hårskum	Mascara/ vipper	Neglelak/ neglepleje	Primer/fixer	Pudder	Renseserviet- ter	Scrub/peeling	Voks/creme/ gelé/olie	Øjenblyant/ eyeliner	Øjencreme	Øjenskygge	Total antal scanninger
Acetyl trifluoromethylphenyl valyl- glycine		55					1.533														1.588
C ₉₋₁₅ Fluoroalcohol phosphate		3.303				198		3.714						611							7.826
Methyl perfluorobutyl ether, Methyl perfluoroisobutyl ether													216								216
Perfluorodecalin												118			30						148
Perfluorodecalin, Polyperfluoromethy- lisopropyl ether							83														83
Perfluorononyl dimethicone																		14			14
Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone																997					997
Perfluorooctyl triethoxysilane		1.826						1.847													3.673
Polyperfluoroethoxymethoxy difluoro- ethyl peg phosphate									7	3											10
Polyperfluoroisopropyl ether							230														230
Polyperfluoromethylisopropyl ether							1.584														1.584
PTFE (polytetrafluoroethylene)	6.809		1.640	280	300	76	980	404			2.280			211			181		91	3.361	16.614
Tetradecyl aminobutyroylvalylamino- butyric urea trifluoroacetate				622			852														1.474

2.2.1.2 Skin Deep Databasen

Skin Deep databasen er en database over kosmetiske produkter udviklet af amerikanske non-profit organisation Environmental Working Group. Databasen er lanceret i 2004 og indeholder informationer om kosmetiske produkter og deres indholdsstoffer. Skin Deep databasen indeholder p.t. information om 70.806 produkter fra 2.117 forskellige brands. Information om ingredienser kommer hovedsageligt fra produkternes egne ingredienslister, men også fra den videnskabelige litteratur eller fra industrien (EWG, n.d.). I databasen opdeles produkterne i nuværende produkter (produkter fundet på markedet inden for de sidste tre år) og gamle produkter (produkter fundet på markedet indenfor de sidste 3-6 år).

For at finde frem til relevante produkter, er der i databasens søgefelt søgt på "fluoro". Dette gav 40 hits, og herefter blev potentielle fluorstoffer og -forbindelser udvalgt (21 i alt), hvorefter databasen blev grundigere gennemgået mht. hvilke typer produkter stofferne er fundet i. Stoffer, der kun er fundet i gamle produkter blev frasorteret, da der for disse produkter er stor sandsynlighed for, at sammensætningen er blevet ændret og at produktet derfor ikke længere indeholder relevante fluorstoffer. Der er efterfølgende lavet en googlesøgning på de specifikke produktnavne identificeret i Skin Deep databasen, for at undersøge hvorvidt det er muligt for danske forbrugere at købe produktet. Denne udvælgelse resulterede i 11 stoffer, der findes i produkttyper, som forhandles i Danmark samt 1 stof, hvor det er usikkert hvorvidt det findes i produkter der forhandles i Danmark (se Tabel 5) (se også tabellen i Bilag 1). Der har i visse tilfælde været et overlap med produkterne identificeret gennem Kemiluppens database.

Tabel 5 Data fra Skin Deep databasen (<http://www.ewg.org/skindeep>) for udvalgte fluorstoffer og andre fluorforbindelser

INCI stofnavn	Produkttype (antal produkter)	Kommentar
C ₉₋₁₅ Fluoroalcohol phosphate	Makeup med SPF (21), foundation (21), concealer (11), BB cream (4), solcreme med SPF >30 (4), eyeliner (2), ansigtscreme (2), Anti-aging creme (1), hudlysningsprodukt (1)	Flere af produkterne sælges også i DK.
Octafluoropentyl methacrylate	Hårspray (4), balsam (3), shampoo (3), hårpleje/-serum (2), maske (1), hårstyling (1)	Alle produkter er fra samme mærke, som også sælges i DK.
C ₄₋₁₈ Perfluoroalkylethyl thiohydroxypropyltrimonium chloride	Balsam (1)	Produktet sælges på nettet via dansk forhandler.
Polytetrafluoroethylene acetoxypentyl betaine	Barberskum (1)	Produktet sælges på nettet via dansk forhandler.
Perfluorononyl octyldodecyl glycol meadowfoamate	Blush (1)	Produktet sælges på nettet via dansk forhandler.
Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone	Balsam (1), serum (1)	Serum sælges på nettet via dansk forhandler.
Perfluorononyl dimethicone	Eyeliner (60), øjenskygge (8), læbebalsam (1), barbercreme (1), hårspray (1)	Usikkert hvorvidt produkter forhandles i DK, men nogle af varemærkerne gør
Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl peg phosphate	Solcreme SPF >30 (1), Solcreme SPF 15-30 (3)	Produkterne sælges ikke umiddelbart i DK
Perfluorodecalin	Ansigtscreme (11), solcreme (6), anti-aging produkt (6), øjencreme (5), CC cream (5), ansigtsrens (4), aknebehandling (3), maske (2), shampoo (1), balsam (1), ansigtsgel (1), læbeplumber (1),	Et af mærkerne forhandles flere steder i DK.

INCI stofnavn	Produkttype (antal produkter)	Kommentar
	scrub (1), neglelak (1), hårsty- ling (1)	
Perfluorooctyl triethoxysilane	CC cream (2)	Produktet sælges på nettet via dansk forhandler.
Methyl perfluorobutyl ether	Læbeprodukt (1), maske (1)	Produkterne sælges på nettet via dansk forhandler
PTFE (polytetrafluoroethylene))	Foundation (17), øjenskygge (14), makeup med SPF (11), fugtcreme med SPF (9), mas- cara (9), ansigtspudder (8), blush (7), anti-aging produkt (6), bronzer/highlighter (6), fugtgivende creme (3), barber- skum (2), barberskum til mænd (2), øjencreme (2), ansigts- creme (1), øjenbrynsprodukt (1), anden øjenmakeup (1)	Få af produkterne sælges i DK.

2.2.1.3 Green Science Policy database

Green Science Policy (GSP) instituttet er et amerikansk NGO-institut, med formål at viderebringe viden om ansvarligt brug af kemikalier til både forskere, politikere og andre interessenter. GSP instituttet har i 2014 udarbejdet en oversigt over fluorstoffer i kosmetiske produkter (GSP, 2014). Denne oversigt er bygget op omkring data fra Skin Deep databasen (se afsnit 2.2.1.2) samt GoodGuide® databasen, som er en anden amerikansk database som vurderer forskellige forbrugerprodukter ud fra forskellige parametre alt efter hvilket forbrugerprodukt der er tale om (databasen indeholder information om kosmetiske produkter, fødevarer, husholdningsprodukter (rengøring) samt kosmetiske produkter til børn). De kosmetiske produkter bliver vurderet på baggrund af deres indholdsstoffer, tilsvarende produkterne i Skin Deep databasen. Relevante stoffer og produkttyper fra GSP's oversigt, som ikke allerede er inkluderet i data fra Skin Deep databasen, er inkluderet i Bilag 1.

2.2.2 Litteraturodata

Fujii *et al.* har i 2013 lavet en undersøgelse af koncentrationer af PFCA i forskellige typer af kosmetiske produkter (Fujii *et al.* 2013). I undersøgelsen blev der udvalgt 24 forskellige kosmetiske produkter til ansigt og negle, herunder 9 forskellige solcremer, hvor det af indholdsfortegnelsen fremgik, at produktet indeholdte enten polyfluoroalkyl phosphat estere (PAP) eller andre fluorstoffer. Undersøgelsen blev udført på kosmetiske produkter købt i Japan. Oprindelseslandet var hovedsageligt Japan, men to af de analyserede produkter kom fra Frankrig, og et stammede fra USA.

Resultaterne viste, at der for 87 % (13 ud af 15) af de kosmetiske produkter (eksklusiv solcreme), hvor PAP eller andre typer af fluorstoffer fremgår af ingredienslisten, blev fundet koncentrationer af PFCA. For solcremer alene var dette resultat 89 % (8 ud af 9). De højeste koncentrationer af PFCA blev fundet i solcremer (19 µg/g samlet mængde PFCA som det højeste), se Tabel 6.

Tabel 6 Indhold af PFCA målt i solcremer (Fujii *et al.* 2013)

Stof	Koncentrationer [ng/g]
PFHxA (C ₆)	180-6.500
PFHpA (C ₇)	53-670
PFOA (C ₈)	3,7-5.700
PFNA (C ₉)	7,3-670

PFDA (C ₁₀)	1,9-2.900
PFUnDA (C ₁₁)	47-330
PFDoDA (C ₁₂)	78-1.400
PFTTrDA (C ₁₃)	28-140
PFTeDA (C ₁₄)	28-600

Blandt de kosmetiske produkter (eksklusiv solcreme), blev de højeste koncentrationer fundet i foundations – både faste (dvs. pudder) og flydende produkter, se Tabel 7. De laveste PFCA koncentrationer blev fundet i læbestift. De samlede koncentrationer af PFCA, i de tilfælde hvor samtlige 9 PFCA blev fundet i det samme produkt, lå mellem 140 ng/g (makeup base coats) og 5,9 µg/g (fast pudder foundation).

Tabel 7 Indhold af PFCA målt i øvrige kosmetiske produkter (Fujii *et al.* 2013)

Stof	Koncentrationer [ng/g]	Produkttyper
PFHxA (C ₆)	4,7 – 2.100	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat ¹¹ , flydende make-up base ¹²
PFHpA (C ₇)	13-290	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, flydende make-up base
PFOA (C ₈)	4,1-1.700	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift
PFNA (C ₉)	1,0-380	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift
PFDA (C ₁₀)	2,8-1.000	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift
PFUnDA (C ₁₁)	0,76-180	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift
PFDoDA (C ₁₂)	2,4-940	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift
PFTTrDA (C ₁₃)	0,91-71	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, flydende make-up base
PFTeDA (C ₁₄)	0,75	Foundation (flydende og fast), manicure-produkt, manicure base coat, flydende make-up base, læbestift

Som det fremgår af ovenstående tabel varierer koncentrationen af de forskellige PFCA'er meget, alt afhængigt af det specifikke kosmetiske produkt som er analyseret.

Som kontrol blev der analyseret to produkter (hhv. et negleprodukt og en solcreme) der blev fremstillet af de samme producenter, men hvor PAP eller andre fluorstoffer ikke fremgik af indholdsfortegnelsen. Disse produkter indeholdt ingen påviselige niveauer af PFCA, hvilket ifølge forfatterne af studiet indikerer, at PAP kan være en vigtig kilde til PFCA i kosmetiske

¹¹ En neglelak der lægges som underlag under almindelig neglelak, for at glatte eventuelle riller i neglelaken og for at få en mere ensartet overflade

¹² Typisk en såkaldt "primer" som lægges under foundation, for at få denne til at holde længere

produkter (Fujii *et al.* 2013). For at undersøge dette nærmere, blev to kommercielt tilgængelige råvarer (mica og talc) behandlet med PAP'er også analyseret for indhold af PFCA. I mica var koncentrationen af de enkelte PFCA 1,1-8,4 µg/g, og den samlede mængde PFCA var 35 µg/g. I talc var koncentrationen af de enkelte PFCA 0,06-0,6 µg/g og den samlede mængde PFCA 2,5 µg/g. Forfatterne estimerede, baseret på information om indholdet af PAP i råvarerne, at den samlede mængde af PFCA i råvarer med PAP var 700 µg/g PAP og 50 µg/g PAP for henholdsvis mica og talc. Dette tyder igen på, at råvarer med PAP kan være en vigtig kilde til PFCA i kosmetiske produkter (Fujii *et al.* 2013).

I Sverige har Naturskyddsföreningen analyseret 22 kosmetiske produkter fra 9 forskellige varemærker for indhold af PFAS. Produkterne kommer fra kendte varemærker og er tilfældigt udvalgt. Alle produkterne har deklareret indhold af fluorstoffer.

De PFAS og fluorforbindelser som var angivet på indholdsfortegnelsen for produkterne var (INCI navne):

- C₉₋₁₅ Fluoroalcohol Phosphate
- Ammonium C₆₋₁₆ perfluoroalkylethyl phosphate
- Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl peg phosphate
- Polyperfluoromethylisopropyl ether
- Perfluorononyl dimethicone
- Perfluorooctyl triethoxysilane
- Polytef
- Polytefum
- PTFE

Der blev i alt analyseret for 16 forskellige PFAS: (PFBS, PFHxS, PFOS, PFDS, PFOSA, 6:2 FTS, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTriDA, PFTeDA, PFHxDA). Ud af de 22 produkter, blev der fundet PFAS i 20 af produkterne, og som det fremgår af Tabel 8 nedenfor, var der stor variation i det totale indhold af PFAS alt afhængig af, hvilket produkt man analyserede (fra 0,13 ng/g til 7.730 ng/g). Det var særligt ét produkt der indeholdt store mængder af forskellige PFAS. 17 produkter indeholdt PFOA, 12 indeholdt PFNA og 10 indeholdt PFDA (Naturskyddsföreningen, 2017a). Naturskyddsföreningen har ikke rapporteret resultater for andre PFAS end de tre ovennævnte.

Tabel 8 Analyse af PFAS i kosmetiske produkter i Sverige (Naturskyddsföreningen, 2017b).

Produkt	PFAS deklareret	PFOA [ng/g]	PFNA [ng/g]	PFDA [ng/g]	Totalt indhold af PFAS [ng/g]
Lumene Nude perfection fluid foundation (Soft honey 2)	C ₉₋₁₅ Fluoroalcohol phosphate	2.160	659	891	7.730
The Body Shop Fresh Nude Foundation (Bali Vanilla 020)	Ammonium C ₆₋₁₆ Perfluoroalkylethyl Phosphate	8,05	2,75	6,78	7.490
The Body Shop Shade adjusting drops (Darkening)	Ammonium C ₆₋₁₆ Perfluoroalkylethyl Phosphate	2,5	-	-	4.810
Lumene BLUR Foundation longwear (6 golden light)	Perfluorooctyl triethoxysilane	-	-	-	1.290
Lumene Luminous matt (Soft honey 2)	Perfluorooctyl triethoxysilane	-	-	-	384
Lumene Longwear blur (Soft Honey 2)	Perfluorooctyl triethoxysilane	0,37	0,11	-	364

Produkt	PFAS deklareret	PFOA [ng/g]	PFNA [ng/g]	PFDA [ng/g]	Totalt indhold af PFAS [ng/g]
Lumene CC color correcting powder 6 in 1 (light/medium)	Perfluorooctyl triethoxysilane	-	-	-	348
Eylure Brow Palette, brow trio	PTFE	42	43,1	34,8	243
H&M Face Palette (3 farver)	Polytef (PTFE)	9,49	7,47	8,98	51,3
H&M Face Palette (4 farver)	Polytefum (PTFE), Polytef (PTFE)	6,08	4,44	4,84	27,5
H&M Highlight Palette	Polytef (PTFE), Polytefum (PTFE)	2,96	3,22	3,38	20,3
IsaDora Eye color bar	PTFE	1,34	1,44	1,29	8,62
Loreal SkinPerfection (Correcting Day Moisturiser)	PTFE	1,2	0,97	0,93	4,68
Biotherm Skin-best (cream spf 15)	PTFE	0,72	0,74	0,42	3,75
IsaDora Ultra Cover compact powder (22 camouflage classic)	Polyperfluoroethoxymethoxy Difluoroethyl Peg Phosphate	3,3	0,11	-	3,56
IsaDora Hydralight (57 fair beige)	Polyperfluoroethoxymethoxy Difluoroethyl Peg Phosphate	3	-	-	3,00
Garnier The Miracle Cream (Anti-wrinkle skin beautifier)	PTFE	0,95	0,53	0,37	2,51
Gillette Satin Care, Pure & Delicate	[ikke angivet i rapporten]	0,6	-	-	0,60
IsaDora Anti-Shine Mattifying Powder (Matte bonde 30)	Polyperfluoroethoxymethoxy Difluoroethyl PEG Phosphate	0,34	-	-	0,34
Biotherm Aquasource (Rich Cream, dry skin)	Polyperfluoromethylisopropyl ether	0,13	-	-	0,13
H&M Color Essence Eye Pencil (celestial)	Perfluorononyl dimethicone	-	-	-	Ikke fundet
Biotherm Homme Aquapower	Polyperfluoromethylisopropyl ether	-	-	-	Ikke fundet

Med udgangspunkt i informationer fra de to ovennævnte studier, har Henricsson i et speciale fra Lund Universitet undersøgt forekomsten af PFAS i kosmetiske produkter på det svenske marked (Henricsson, 2017). I undersøgelsen blev 30 varemærker udvalgt til undersøgelse, og herefter blev indholdsfortegnelsen for i alt 1.354 produkter indenfor kategorierne solcreme, foundation, pudder, fugtighedscreme, eyeliner og øjenskygge gennemgået.

PFAS i produkterne blev identificeret baseret på deres INCI navne (Henricsson, 2017). Det fremgår ikke af rapporten, hvilke specifikke INCI navne der er blevet screenet for på produkternes ingredienslister, men følgende PFAS blev identificeret i de undersøgte produkter:

- Perfluorooctyl triethoxysilane
- Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl PEG phosphate

- Ammonium C₆-C₁₆ perfluoroalkylethyl phosphate
- Perfluorononyl dimethicone
- Polyperfluoromethyl isopropyl ether

Ud af de 1.354 undersøgte produkter, havde 59 (4,4 %) af produkterne et deklareret indhold af PFAS. De 59 produkter var fordelt på 6 forskellige varemærker. Disse 6 varemærker tegner sig for 29 % af de samlede salg i Sverige (Henricsson, 2017). Tabel 9 viser en oversigt over hvilke produkttyper, der har et deklareret indhold af PFAS. Her ses det, at foundations og pudder er de produkttyper, der oftest har indhold af PFAS.

Tabel 9 Oversigt over antal produkter med indhold af PFAS, samt information om hvor stor en andel af produkter indenfor den pågældende produkttype, der har et deklareret indhold af PFAS (Henricsson, 2017)

Produkttype	Antal produkter med indhold af PFAS	Andel af produkter der indeholder PFAS ud af totalt antal produkter
Fugtighedscreme	1	1,7
Foundation	23	39,0
BB/CC cream	11	18,6
Pudder	18	30,5
Eyelinert	6	10,5

2.3 Opsamling af kortlægning

Resultaterne fra kortlægningen viser, at der var stor variation i koncentrationen af PFAS alt afhængig af, hvilket produkt der analyseres. Bortset fra solcremer blev de højeste koncentrationer fundet i foundations (både flydende og faste). PFAS findes i mange forskellige typer kosmetiske produkter, dog hyppigst i creme/lotion, foundation, BB/CC cream og i pudder. Der er også store forskelle i koncentrationen af PFAS fra mærke til mærke. Resultaterne tyder også på, at produkter indeholdende fluorstoffer på det danske marked typisk har kvinder og i få tilfælde mænd som målgruppe. Det kan dog ikke udelukkes at flest kvinder anvender Kemiluppen. I kortlægningen ikke er identificeret kosmetiske produkter med indhold af PFAS relaterede stoffer decideret målrettet børn.

Resultaterne fra kortlægningen viser derudover, at selvom der for kosmetiske produkter findes mange INCI navne relateret til fluorerede stoffer, så er det langt fra alle der er PFAS eller som kan nedbrydes til PFAS.

Data fra kortlægningen er samlet i Bilag 1. Derudover indeholder tabellen information om stoffernes kemiske opbygning samt mulige nedbrydningsprodukter.

2.4 Kriterier for udvælgelse af produkter til kemisk analyse

Produkter til kemisk analyse blev udvalgt på basis af følgende kriterier og overvejelser.

Kun produkter med deklareret indhold af PFAS i selve produktet (dvs. PFAS-indholdsstof), eller med indholdsstoffer hvor der er viden om mulige PFAS-nedbrydningsprodukter/urenheder er blevet udvalgt (se tabel i Bilag 1 for yderligere info). Derudover er der udvalgt stoffer, hvor det umiddelbart vurderes muligt at udføre en farevurdering for stoffet eller potentielle nedbrydningsprodukter/urenheder (PFCA). Produkter med følgende indholdsstoffer (stoffernes INCI-navne) er derfor blevet prioriteret:

- C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate
- Perfluorononylethyl carboxydecyl PEG-10 dimethicone

- Perfluorononyl dimethicone
- Perfluorooctyl triethoxysilane
- PTFE
- Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl PEG phosphate
- Ammonium C₆₋₁₆ perfluoroalkyl ethyl phosphate

Derefter er produkterne udvalgt efter (prioriteret rækkefølge):

1. Hvor mange scanninger produktet har i Kemiluppen,
2. Produkttype (forskellige produkttyper med forskellig eksponering udvælges),
3. Placering af indholdsstof på ingredienslisten (produkter hvor fluorstoffer ligger højt på listen (hvilket indikerer en høj koncentration) prioriteres)
4. Om produktet har forskellige målgrupper (produkter til mænd inkluderes) og
5. Om produktet er dyrt/billigt (forskellige prisklasser udvælges).

Derefter er der også taget højde for produkternes umiddelbare tilgængelighed i butikkerne. I tilfælde af, at et produkt ikke har været tilgængeligt, er det blevet skiftet ud med det næste produkt på listen.

Anvendelse af ovenstående fremgangsmåde resulterede i udvælgelse af 22 forskellige produkter til kemisk analyse.

Herudover er der udvalgt to kontrolprodukter, som er udvalgt efter to forskellige kriterier. Begge produkter har ikke noget deklareret indhold af PFAS på ingredienslisten, og det ene produkt (en bodylotion) er fra en producent, der er kendt for ikke at bruge fluorerede stoffer (producent af svanemærkede produkter) samt et produkt (foundation) som tilsvarede et af de 22 udvalgte produkter, men uden deklareret indhold af PFAS¹³.

¹³ Det har dog efterfølgende vist sig, at foundation nr. 11 (kontrolprodukt) har et deklareret indhold af synthetic fluorphlogopite, hvilket ikke er blevet opdaget inden produktet er blevet analyseret. Dette betyder, at der reelt set kun har været et enkelt helt fluorfrit kontrolprodukt inkluderet i analysen. Dette diskuteres yderligere i afsnit 3.3.

3. Kemiske analyser

3.1 Indledning

Der findes og anvendes en lang række forskellige fluoralkylstoffer og andre fluorforbindelser. Det vil være uoverkommeligt at lave en fuldstændig analyse og bestemmelse af så mange mulige stoffer, for hvilke der kun foreligger standardanalysemetoder for et fåtal. Det er ofte de grundlæggende perfluoralkylsyrer listet nedenfor samt nogle fluortelomere, der foreligger standardanalysemetoder for. Det er ligeledes disse syrer, man kan forvente som nedbrydningsprodukter og urenheder i kosmetiske produkter. Det er således ikke alle forekommende fluorforbindelser, der bliver bestemt ved analyse af nedenfor listede stoffer, derfor laves der også totalbestemmelse af organisk fluor (TO_{RF}). Da det heller ikke har været muligt at analysere for de fluorstoffer/-forbindelser, der er angivet på produkternes INCI på et kommercielt laboratorium, kan TO_{RF} kan bruges som et mål for, at der findes andre fluorforbindelser end PFCA i produkterne. Den overvejende del af det fluor, der er identificeret vha. TO_{RF} metoden, må antages at stamme fra de fluoralkylstoffer og andre organiske fluorforbindelser, der er deklareret på produkterne.

3.2 Metode

22 produkter (samt to kontrolprodukter) blev udvalgt til kemisk analyse. Ud af de 22 udvalgte produkter, blev kun 18 produkter analyseret, da tre af produkterne ikke længere havde deklareret indhold af de udvalgte PFAS, og det sidste produkt var ikke muligt at indkøbe

De udvalgte produkter blev alle analyseret for følgende enkelt PFAS, for hvilke der foreligger analysestandarder (analysepakke tilgængelig på et kommercielt laboratorium), samt for indhold af totalt organisk fluor (TO_{RF}):

- Perfluorbutansyre (PFBA)
- Perfluorpentansyre (PFPeA)
- Perfluorhexansyre (PFHxA)
- Perfluorheptansyre (PFHpA)
- Perfluoroctansyre (PFOA)
- Perfluornonansyre (PFNA)
- Perfluordecansyre (PFDA)
- Perfluorundecansyre (PFUnA)
- Perfluordodecansyre (PFDoA)
- Perfluortridecansyre (PFTrA)
- Perfluortetradecansyre (PFTeA)
- Perfluor-3,7-dimethyloctansyre (PF-3,7-DMOA)
- 7H-Dodecafluorheptansyre (HPFHpA)
- Perfluorbutansulfonat (PFBS)
- Perfluorhexansulfonat (PFHxS)
- Perfluorheptansulfonat (PFHpS)
- Perfluoroctansulfonate (PFOS)
- Perfluoroctansulfonamid (PFOSA)
- Perfluordecansulfonat (PFDS)
- 4:2 Fluortelomersulfonat (4:2 FTS)
- 6:2 Fluortelomersulfonat (6:2 FTS)
- 8:2 Fluortelomersulfonat (8:2 FTS)

For de prøver, der blev analyseret, blev der lavet dobbeltbestemmelser for per-/polyfluoralkylstoffer (PFAS) og enkeltbestemmelser for TOrF.

3.2.1 Analytisk metode

3.2.1.1 Analyseprincip for per-/polyfluoralkylstoffer (PFAS)

Delprøver på 0,1 gram homogeniseres og ekstraheres med methanol i 30 minutter ved brug af ultralyd. Adskillige udvalgte per- eller polyfluorinerede stoffer (PFAS) blev tilsat som interne standarder til prøvematerialet. Prøverne blev herefter koncentreret til tørhed, acetonitril blev tilsat, og der blev udrystet med hexan. Ved det efterfølgende trin for prøveoprensning blev der tilsat aktivt kul for at eliminere eventuelle interfererende stoffer. Analysen udføres ved væske-kromatografi med masseselektiv detektion (LC-MS/MS).

De enkelte per- eller polyfluorinerede stoffer identificeres med retentionstid, molekyl- eller fragment-ioner og kvantificeringen af de enkelte per- eller polyfluorinerede stoffer udføres overfor isotop-mærkede standarder.

Nogle af prøverne blev re-analyseret på grund af udfordringer i matricen, og der blev udført supplerende oprensning med "solid-phase" ekstraktion (SPE)

3.2.1.2 Analyseprincip for total organisk fluor (TOrF):

Delprøver på 1 gram blev homogeniserede ved at "kværne" prøverne ved anvendelse af en Retsch ZM 200 Ultra-centrifugal kværn, eller de blev blot homogeniseret direkte afhængig af prøven. Der blev presset tabletter af prøverne. Ved afbrændingen i en gasstrøm med oxygen af 8-10 tabletter ved 900 °C efter et fastlagt temperaturprogram vil de organiske fluorstoffer nedbrydes til hydrogenfluorid. Hydrogenfluorid blev opsamlet kvantitativt i en impinger med en bufferopløsning. Mængden af hydrogenfluorid blev bestemt ved ionkromatografi.

3.3 Resultater

Resultaterne fra de kemiske analyser ses sammenfattet for de produkter, hvor der er identificeret indhold af PFAS i Tabel 10 nedenfor. Detaljerede resultater er vist i Bilag 2.

I udvælgelsen af produkter til analyse, blev der udvalgt to kontrolprodukter uden deklareret indhold af PFAS (produkt nr. 18 og 11). Som det ses i resultaterne er der dog ved TOrF-metoden identificeret indhold af fluor i produkt nr. 11. Efter indkøb af det produkt og gennemgang af dets INCI-liste blev synthetic fluorphlogopite identificeret som indholdsstof, og selvom dette er et uorganisk fluorstof kan det (på baggrund af stoffets struktur) ikke udelukkes, at stoffet bidrager til indholdet af fluor i kontrolproduktet. Derudover blev der ved gennemgang af produkternes INCI-liste identificeret yderligere 1 produkt (nr. 13) med deklareret indhold af synthetic fluorphlogopite i stedet for C₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate, som var grunden til at produktet blev udvalgt til analyse (ud fra data fra Kemiluppen). Det betyder i praksis at antallet af analyserede produkter der på basis af informationer om indholdsstoffer fra INCI listen formodes at indeholde PFAS reduceres til 17 i alt.

Der blev identificeret et eller flere PFAS stoffer i alle 17 produkter (for hårspray (prøve nr. 12a) og eyeliner (prøve nr. 6) dog kun i den ene af dobbeltbestemmelserne). Den højeste koncentration af et enkeltstof var 3.340 ng/g PFHxA fundet i en foundation (nr. 14). Den højeste koncentration af total PFAS blev fundet i produkt nr. 4 (concealer) (10.700 ng/g). Derudover er det bemærkelsesværdigt, at der er fundet PFOA i produkt 4 og 17 i koncentrationer over den kommende grænseværdi på 25 ng/g. PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTrA og PFTeA (C₉-C₁₄ PFCA) er identificeret i 6-9 af de 17 testede produkter med deklareret indhold af PFAS eller andre organiske fluorforbindelser. I 6 af disse (nr. 4, 10, 16, 17, 21 og 23) overskrider den foreslåede sum grænseværdi for C₉-C₁₄ PFCA'er på 25 ng/g. I produkt nr. 4 ligger summen af disse stoffer ca. 180 gange over sum grænseværdien.

Med TOF-metoden blev der fundet fluor i alle analyserede produkter, undtaget kontrolprodukt nr. 18 og i hårsprayen (produkt nr. 12). Der var relativt stor forskel mellem indholdet af de enkelte PFAS'er og koncentrationen af organisk fluor i produkterne. Dette formodes at skyldes, at det i mangel på standarder og analysemetoder ikke har været muligt at analysere for alle de PFAS-relevante stoffer, som er angivet i INCI-listen for det enkelte produkt. De relativt simple fluoralkylstoffer, som blev bestemt kvantitativt, stammer formentlig først og fremmest fra urenheder fra produktionen og nedbrydningsprodukter, idet de frie syrer sjældent i sig selv anvendes i kosmetiske produkter. Det skal yderligere bemærkes, at da man med TOF-metoden ikke får information om, hvilke organiske fluorstoffer det identificerede fluor stammer fra, kan metoden ikke anvendes til risikovurdering af de kosmetiske produkter.

Sammenligning af resultaterne fra analyserne i nærværende projekt med Naturskyddsföreningens undersøgelse fra tidligere på året viser, at koncentrationerne af PFOA og PFNA i kosmetiske produkter er sammenlignelige, mens der i dette projekt er fundet højere koncentrationer af PFDA (891 ng/g i en foundation i den svenske undersøgelse, sammenlignet med 1.710 ng/g i en concealer i nærværende undersøgelse). I forhold til det japanske studie (Fujii *et al.* 2013) er de fundne koncentrationer også sammenlignelige, der er dog generelt set fundet lidt højere koncentrationer af alle PFAS i nærværende undersøgelse, sammenlignet med de japanske data.

Følgende analyserede stoffer blev ikke fundet i nogen af de udvalgte produkttyper:

- Perfluorhexansulfonat (PFHxS)
- Perfluorheptansulfonat (PFHpS)
- Perfluoroctansulfonate (PFOS)
- Perfluoroctansulfonamid (PFOSA)
- Perfluordecansulfonat (PFDS)

Det skal dog understreges, at selv om stofferne ikke er blevet fundet i bestemte produkttyper som en del af de kemiske analyser i dette projekt, så kan det ikke udelukkes, at disse stoffer kan findes i produkter på det danske marked

Tabel 10 Oversigt over PFAS koncentrationer identificeret i de analyserede produkter (ng/g) samt total organisk fluor. De analyserede produkter er inddelt efter produkttype samt nummer. "a" anvendes som betegnelse for dobbeltbestemmelsen.

Produkttype	Deklareret stof på INCI liste	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnA	PFDoA	PFTrA	PFTeA	PF-3,7-DMOA	HPFHpA	PFBS	4:2 FTS	6:2 FTS	8:2 FTS	Total PFAS	TOrF
Ansigtsscrub nr. 5	Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone	2,4	3,1	5,4	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	3.300
Ansigtsscrub nr. 5a	Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone	2,6	4	6,3	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	
BB cream nr. 7	Perfluorooctyl triethoxysilane	51	9,2	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	76	37.000
BB cream nr. 7a	Perfluorooctyl triethoxysilane	16	8,7	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43	
Bodylotion nr. 21	PTFE	4,8	4,2	4,5	4,6	5,2	6,4	7,5	8,6	10	13	12	-	-	-	-	-	-	81	280.000
Bodylotion nr. 21a	PTFE	4,9	4,2	4,5	4,8	5,4	6,2	7,8	9,1	9,8	14	12	-	-	-	-	0,78	-	83	
Bodylotion nr. 19	Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone	3,4	3,2	24	5,1	20	1,4	6,3	0,86	1,5	-	0,5	-	-	-	-	-	1,1	68	8.600
Bodylotion nr. 19a	Perfluorononylethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone	3,4	2,7	24	5,1	22	1,3	6,1	0,83	1,4	-	0,48	-	-	-	-	-	0,93	68	
CC cream nr. 2	Perfluorooctyl triethoxysilane	35	8,2	-	0,93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	33.000

Produkttype	Deklareret stof på INCI liste	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnA	PFDoA	PFTrA	PFTeA	PF-3,7-DMOA	HPFHpA	PFBS	4:2 FTS	6:2 FTS	8:2 FTS	Total PFAS	ToF
CC cream nr. 2a	Perfluorooctyl triethoxysilane	35	7,7	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56	
CC cream nr. 20	Perfluorooctyl triethoxysilane	146	39	383	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	602	69.000
CC cream nr. 20a	Perfluorooctyl triethoxysilane	149	40	397	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	619	
Concealer nr. 4	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	180	190	1.930	860	2.300	830	1.640	440	842	470	369	-	4	2	4,6	270	240	10.600	230.000
Concealer nr. 4a	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	180	190	1.940	860	2.370	820	1.710	440	840	450	330	-	3,9	2	4,1	260	260	10.700	
Creme/lotion nr. 22	PTFE	1,5	1,2	1,1	0,96	1,1	1,1	1	1	0,75	0,63	0,72	-	-	-	-	-	-	11	740.000
Creme/lotion nr. 22a	PTFE	2,3	1,6	1,5	1	1,1	0,87	0,85	0,91	0,53	0,46	0,51	-	-	-	-	-	-	12	
Creme/lotion nr. 23	PTFE	4,2	2,9	2,6	2,6	3,1	3,9	5	6,4	7,2	10	8,2	-	-	-	-	-	-	56	130.000
Creme/lotion nr. 23a	PTFE	4,3	2,8	2,8	2,6	3,2	3,7	4,9	6,2	6,5	10	7,8	-	-	-	-	-	-	55	
Eyeline nr. 6	Perfluorononyl dimethicone	-	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-	1,9	200.000
Eyeline nr. 6a	Perfluorononyl dimethicone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	
Foundation nr. 13	Synthetic fluorphlogopite.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	69.000
Foundation nr. 13a	Synthetic fluorphlogopite.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	

Produkttype	Deklareret stof på INCI liste	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnA	PFDoA	PFTrA	PFTeA	PF-3,7-DMOA	HPFHpA	PFBS	4:2 FTS	6:2 FTS	8:2 FTS	Total PFAS	ToF
Foundation nr. 14	Ammonium C ₆₋₁₆ perfluoroalkyl ethyl phosphate	280	450	3.220	830	3,9	0,53	1,8	-	0,78	-	-	-	-	-	-	24	-	4.820	160.000
Foundation nr. 14a	Ammonium C ₆₋₁₆ perfluoroalkyl ethyl phosphate	290	470	3.340	827	4,3	0,58	1,8	0,49	0,51	-	-	13	-	-	-	23	-	4.970	
Foundation nr. 17	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	22	20	80	48	64	35	43	17	17	NA	NA	-	-	-	-	43	NA	390	79.000
Foundation nr. 17a	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	21	20	81	44	66	33	40	17	18	NA	NA	-	-	-	-	42	NA	380	69.000
Foundation nr. 8	Perfluorooctyl triethoxysilane	86	30	276	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	409	59.000
Foundation nr. 8a	Perfluorooctyl triethoxysilane	89	32	284	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	423	
Highlighter nr. 10	PTFE	36	20	18	17	17	22	23	25	29	47	43	-	-	-	-	-	-	300	310.000
Highlighter nr. 10a	PTFE	35	20	17	18	17	21	22	24	26	40	39	-	-	-	-	-	-	280	59.000
Hårspray nr. 12	Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl peg phosphate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Hårspray nr. 12a	Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl peg phosphate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,69	-	0,69	
Pudder nr. 3	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	84	32	34	4,6	NA	-	NA	-	-	-	-	#	#	-	#	-	-	155	180.000
Pudder nr. 3a	C ₉₋₁₅ fluoroalcohol phosphate	87	29	30	2,7	NA	-	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	
Øjenskygge nr. 16	PTFE	8,3	4,9	5,4	5,3	6	7,1	7,8	8	9,2	11	9,9	-	-	-	-	-	-	83	190.000

Produkttype	Deklareret stof på INCI liste	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnA	PFDoA	PFTrA	PFTeA	PF-3,7-DMOA	HPFHpA	PFBS	4:2 FTS	6:2 FTS	8:2 FTS	Total PFAS	TOF
Øjenskygge nr. 16a	PTFE	8,3	5,4	5,5	4,6	6	6,6	7,6	8,2	8,1	8,9	9,2	-	-	-	-	-	-	12	180.000
Kontrolprodukter																				
Bodylotion nr. 18	Ingen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Bodylotion nr. 18a	Ingen	-	-	-	-	0,7*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,696	
Foundation nr. 11	Synthetic fluorphlogopite.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	67.000
Foundation nr. 11a	Synthetic fluorphlogopite.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	

-: Under "Limit of Quantification" (LOQ)

#: Kan ikke rapporteres. LOQ er forøget på grund af forstyrrelser fra matricen.

NA: Det var ikke muligt at analysere for dette stof på grund af forskellige interferenser og matriceforstyrrelser

ND: Ikke detekteret

*0,7 ng/g er identisk med LOQ for dette produkt. Det kan ikke udelukkes at produktet indeholder PFOA som baggrundsforurening. Hvis man tager gennemsnittet af dobbeltbestemmelserne ligger man dog under LOQ.

3.3.1 Udvælgelse af stoffer til sundhedsmæssig fare- og risikovurdering

Følgende stoffer er blevet udvalgt til sundhedsmæssig fare- og risikovurdering:

- Perfluorooctansyre (PFOA)
- Perfluorbutansyre (PFBA)
- Perfluoropentansyre (PFPeA)
- Perfluorhexansyre (PFHxA)
- Perfluorheptansyre (PFHpA)

De sidste 4 stoffer er udvalgt, idet de blev identificeret i flest forskellige kosmetiske produkter (14-16 af i alt 17 produkter) og i relativt høje koncentrationer. PFOA er valgt som et referencestof, som de andre udvalgte perfluoralkansyrer kan vurderes op imod og sammenlignes med. PFOA er den mest velbeskrevne PFCA og regnes for at være et af de mest potente PFAS-stoffer. PFOA blev fundet i 9 ud af 17 produkter, heraf var koncentration over den kommende grænseværdi på 25 ng/g i to af produkterne. I et ene af disse produkter (produkt nr. 4) var koncentrationen næsten 100 gange over grænseværdien.

Eksposeringsscenarierne og risikovurderingen vil blive udarbejdet for følgende produkttyper:

- Bodylotion
- CC cream/foundation
- Concealer

Disse produkttyper er først og fremmest udvalgt da de indeholder de højeste koncentrationer af de udvalgte stoffer (concealeren – produkt nr. 4 indeholder mest ud af alle testede produkttyper), og derudover er produkttyperne udvalgt baseret på overvejelse omkring deres anvendelse, hvor bodylotion anvendes i store mængder (på hele kroppen) og foundation/CC cream anvendes i hele ansigtet. Alle tre produkter er derudover såkaldte "leave-on" produkter, dvs. de er beregnet til at blive på huden hele dagen.

4. Farevurdering

4.1 Indledning

Formålet med den sundhedsmæssige fare- og risikovurdering er, at vurdere om det målte indhold af PFAS-stoffer i de analyserede kosmetiske produkter kan udgøre en risiko for brugerne.

Farevurderingen vil blive foretaget for følgende stoffer:

- Perfluorooctansyre (PFOA)
- Perfluorbutansyre (PFBA)
- Perfluorpentansyre (PFPeA)
- Perfluorhexansyre (PFHxA)
- Perfluorheptansyre (PFHpA)

Der bliver således ikke udarbejdet farevurdering for PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTTrA og PFTTeA (C₉-C₁₄ PFCA) til trods for at disse stoffer er identificeret i 6-9 af de 17 testede produkter med deklareret indhold af PFAS eller andre organiske fluorforbindelser. Dette er i tråd med, at det generelt ikke er muligt med tilstrækkelig sikkerhed at fastsætte et sikkert eksponeringsniveau for PBT/vPvB stoffer under REACH¹⁴.

Som nærmere beskrevet i afsnit 6.1 vil risikovurderingen blive foretaget trinvist/iterativt, hvilket betyder at der i første omgang regnes med totalt indhold af PFAS, hvor der ikke tages hensyn til potensen af de enkelte PFAS-stoffer, idet det antages at alle identificerede PFAS-stoffer er ligeså potente som den mest potente PFAS (dvs. PFOA). C₉-C₁₄ PFCA vil derfor, ligesom de øvrige identificerede PFAS-stoffer, indgå i risikovurderingen på denne måde.

Det kan nævnes at PFNA (C₉) og PFDA (C₁₀) begge har en harmoniseret klassificering som Repr 1B (kan skade forplantningsevnen eller det ufødte barn), og disse klassificeringer er (delvist) baseret på read-across til PFOA. Der er ikke harmoniserede klassificeringer for de resterende C₁₁-C₁₄ PFCA og der foreligger på nuværende tidspunkt få toksikologiske studier udført for disse stoffer.

4.2 Metode

Farevurderingen er fortrinsvis baseret på tidligere vurderinger af de udvalgte stoffer, hvor disse foreligger i EU regi (ECHA 2013abc; ECHA 2015b; EFSA, 2008, 2012), i andre landes vurderinger (US EPA 2005, 2009) eller i Miljøstyrelsens tidligere publikationer om PFAS (Lassen *et al.* 2013; Kjølholt *et al.* 2015; Lassen *et al.* 2015), samt IARC's nylige vurdering af PFOA (IARC, 2017). Desuden benyttes forfatterens litteratursamlinger. Der er suppleret med nye søgninger i Google Scholar.

Data for fysisk-kemiske egenskaber er desuden søgt i PubChem, Comptox¹⁵, Guidechem, Molbase, ECHAs database over registrerede stoffer samt tilsvarende databaser.

¹⁴ I følge REACH vejledningen R11, 2017 (side 32) er det dog muligt at lave en kvantitativ risikovurdering for mennesker, der er direkte eksponeret for et PBT/vPvB stof. F.eks. arbejdstagere, der er udsat for direkte eksponering på arbejdspladsen. I RAC vurderingen af PFOA (ECHA, 2015a) er der således udarbejdet kvantitativ risikovurdering for flere eksponeringsscenarier.

¹⁵ Data fra <https://comptox.epa.gov> er ofte modelberegnet.

4.2.1 Perfluorooctansyre (PFOA)

4.2.1.1 Datagrundlag

Bortset fra PFOS er PFOA det mest velundersøgte PFAS og den PFAS, der er vurderet oftest. De fleste toksikologiske undersøgelser er imidlertid foretaget med ammoniumsaltet APFO, der er mere vandopløselig end syren og ikke flygtigt som syren. Det er almen praksis at vurdere PFOA på basis af data for APFO.

PFOA er et meget problematisk stof (SVHC), som er optaget på REACHs Kandidatliste. Det er i EU besluttet at forbyde de fleste anvendelser af PFOA, dets salte og beslægtede stoffer, der kan omdannes til PFOA, fra maj 2020. I forbindelse med beslutningsprocesserne er der udarbejdet grundige vurderinger, som bl.a. danner baggrund for denne vurdering, hvor PFOA er et slags model-/referencestof for de fire PFCA med kortere perfluoralkylkæde, som skal vurderes i denne rapport (ECHA, 2013abc; ECHA, 2015b, US EPA, 2005).

4.2.1.2 Identifikation

CAS nr. 335-67-1 (PFOA)

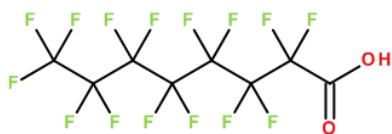
EC nr. 206-397-9

Indeks nr. 607-704-00-2

Molekylformel

$C_8HF_{15}O_2$

Strukturformel



Synonymer

Pentadecafluorooctansyre, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentadecafluoro-1-octanoic acid, pentadecafluoroktansyre, perfluoroktansyre.

Isomere og salte

	Ammoniumperfluorooctanoat (APFO)	Natriumperfluorooctanoat (NaPFO)	Kaliumperfluorooctanoat	Sølvperfluorooctanoat
CAS nr.	3825-26-1	335-95-5	2395-00-8	335-93-3
EC nr.	223-320-4	206-404-5	219-248-8	206-402-4
Molekylformel	$C_8H_4F_{15}NO_2$	$C_8F_{15}NaO_2$	$C_8F_{15}KO_2$	$C_8AgF_{15}O_2$

Der findes 10 forgrenede PFOA isomere hver med CAS numre og som gruppe har de CAS nr. 90480-55-0.

4.2.1.3 Fysisk-kemiske egenskaber

Egenskab	PFOA	APFO	NaPFO
Molvægt	414,07	431,101	436,052

Egenskab	PFOA	APFO	NaPFO
Kogepunkt °C (ved 101,3 kPa)	^{ab} 188; 189	^a Dekomponerer; 190; ^c sublimerer ved 130	^e 188
Smeltepunkt °C	^{ab} 54,3; ^{be} 52-54	^b 157-165; ^e 164; ^c De- komponerer >105 °C	^e 52,1
Opløselighed i vand (ved 25 °C)	^b 9,5 g/L = 0,023 mol/L; ^d 3,30 g/L	^{bc} 500 g/L; ^e 0,284 mol/L = 122 g/L	^e 0,853 mol/L = 372 g/L
Densitet (ved 20 °C), g/cm ³	^d 1,792	^e 1,73	
Damptryk (ved 25 °C)	^{ab} 4,2 Pa = ^d 0,032 mm Hg;	^c 0,0028 Pa = 2,2 x 10 ⁻⁵ mm Hg; ^f 7 x 10 ⁻⁵ mm Hg = 0,0093 Pa ved 20°C	^e 0,254 mm Hg
Fordelingskoefficient Log P _{ow}	^b 2,69 ved pH 7 ; ^e 5,68	^e 5,53	^e 3,79

^a Washburn *et al.* 2005; ^bECHA (2013a); ^cECHA (2013b); ^dPubChem; ^eComptox; ^fGriffith & Long 1980.

Både PFOA som syre og salte er faste, farveløse stoffer. Egenskaberne er imidlertid meget forskellige. Syren har et forholdsvis lavt smeltepunkt og et højt kogepunkt, mens saltene dekomponerer som normalt for organiske salte. Syren har et lavt damptryk, mens saltene ikke er flygtige. Syren er moderat opløselig i vand, hvor den dissocieres som en middelstærk syre. Saltene er som forventet meget mere vandopløselige f.eks. er APFO 50 gange mere vandopløseligt end syren. I vandig opløsning er der en pH-afhængig ligevægt mellem syre og syre-rest-ionen.

4.2.1.4 Klassificering under CLP

Både PFOA og APFO har samme harmoniserede klassificering og mærkning (ECHA C&L-fortegnelsen, 2017).

Fareklasse og kategori	Kode for faresætninger	Faresætninger
Acute Tox. 4	H302	Farlig ved indtagelse
Eye dam. 1	H318	Forårsager alvorlige øjenskader
Acute Tox. 4	H332	Farlig ved indånding
Carc. 2	H351	Mistænkt for at fremkalde kræft
Lact	H362	Kan skade børn, der ammes.
STOT RE 1	H372	Forårsager leverskader ved længerevarende eller gentagen eksponering
Repr. 1B	H360D	Kan skade forplantningsevnen eller det ufødte barn

4.2.1.5 Toksikokinetik og metabolisme

Absorption i mave-tarmkanal

I en klinisk undersøgelse var absorptionen af en oral dosis af ammoniumsaltet af PFOA (APFO) meget hurtig og effektiv. PFOA koncentrationen i blod var maksimal efter ca. 1½ time. Gentagen ugentlig dosering af APFO betød fortsat absorption og akkumulering. Der var ingen alders- eller kønsforskel (Patent, cit. fra IARC, 2017).

Absorptionen af APFO i mave-tarm kanalen i rotter er nærmest fuldstændig. I hanrotter, der var udsat for en enkelt oral dosis på 11 mg/kg af ^{14}C -mærket APFO, blev 93 % af dosen optaget i løbet af 24 timer (Laboratorierapport fra 1979, cit. fra IARC, 2017). Hudabsorptionen i et andet forsøg med rotter blev vurderet som betydelig, men blev ikke nærmere kvantificeret. Konklusionen i artiklen var, at oral- og hudoptagelsen var relativt ens (Kennedy, 1985).

Hudoptagelse

Hudabsorptionen af APFO ($100\ \mu\text{L}/\text{cm}^2$ af 20 % APFO opløst i vand) blev undersøgt i *in vitro* med hudpræparater fra rotte og menneske med et eksponeringsareal på $0,64\ \text{cm}^2$. Ved "steady-state" blev der optaget $190 \pm 57\ \text{ng APFO} \times \text{cm}^2/\text{time}$ igennem menneskehud og $6.500 \pm 3.000\ \text{ng APFO} \times \text{cm}^2/\text{time}$ gennem rottehud. Efter 48 timer blev hudabsorptionen gennem menneskehud beregnet til $<0,05\ \%$, mens absorptionen var omkring 34 gange større ($< 1,5\ \%$) gennem rottehud (Fasano *et al.* 2005). Permeabilitetskoefficienten blev beregnet til $9,49 \pm 2,86 \times 10^{-7}\ \text{cm}/\text{time}$ for menneskehud og $3,25 \pm 1,51 \times 10^{-5}\ \text{cm}/\text{time}$ for rottehud. Det skal bemærkes, at hudabsorption af et vandopløseligt salt normalt vil være minimal. Hudabsorptionen af syren selv eller lipofile precursorer, som vil kunne forekomme i kosmetiske produkter, forventes at være langt større.

Hudgennemtrængeligheden af syren selv som ^{14}C -mærket PFOA opløst i acetone i en pH-justeret saltopløsning er senere undersøgt *in vivo* i mus og *in vitro* med hud fra mus og menneske (Franko *et al.* 2012). I *in vivo* forsøget blev 0,5 %, 1 % og 2 % opløsninger af PFOA (som syre) i acetone påført mus på ører og deres barberede ryg – i alt $100\ \mu\text{L}$. Der kunne efter fire dages forløb konstateres en dosis-relateret øget PFOA koncentration i blodserum på 152 til $226\ \mu\text{g}/\text{mL}$. En fordobling af den administrerede dosis resulterede ikke i en fordobling af koncentrationen i blodet. Hudoptagelsen blev ikke nærmere kvantificeret. I forsøget med mus-hud trængte 38,6 % af den anvendte mængde PFOA igennem huden i løbet af 25 timer, mens 11 % blev tilbageholdt i huden. For menneskehud var der kun 23-25 %, der trængte igennem huden, men næsten halvdelen (45 %) blev tilbageholdt i selve hudlaget.

Undersøgelsen viste, at hudoptagelsen var meget afhængig af om PFOA var dissocieret eller ej. Den ikke-dissocierede lipofile perfluorooctansyre ved pH 2,25 (median permeabilitetskoefficient: $5,5 \times 10^{-2}\ \text{cm}/\text{time}$) var i undersøgelsen omkring 1000 gange mere hudgennemtrængelig end den dissocierede syre ved pH 5,5 (median permeabilitetskoefficient: $4,4 \times 10^{-5}\ \text{cm}/\text{time}$), der frigør perfluorooctanoat-ionen, som forekommer i salte. Permeabilitetskoefficienten ved pH 5,5 svarer til ovennævnte resultat for rottehud i Fasano *et al.* (2005).

Washburn *et al.* (2005) anvendte data fra studiet af Fasano *et al.* (2005) til at estimere overførslen af PFO (anion af PFOA) fra flydende forbrugerartikler (eksempelvis plejemiddel til tæpper) over huden og ind i blodet. Mængden af overført PFO afhænger ifølge artiklens forfattere af koncentrationen af PFO i produktet, det udsatte areal af huden, varigheden af kontakten og hudgennemtrængeligheden af stoffet (data fra Fasano *et al.* (2005)). Washburn *et al.* (2005) kommer i deres studie frem til en anslået dermal absorptionskoefficient på $1,0 \times 10^{-5}/\text{time}$, hvilket indikerer en meget lav hudgennemtrængelighed.

I tidligere studier af PFAS i tekstiler udført for Miljøstyrelsen (Lassen *et al.* 2015) blev 2 % hudabsorption (ligeledes baseret på data fra Fasano *et al.* (2005)) angivet som et meget konservativt estimat af absorption af PFAS gennem menneskehud.

Fordeling og akkumulation

I en undersøgelse blev fordelingen i kroppen af en oral dosis på 10 mg/kg IgV ^{14}C -mærket APFO tilført med mavesonde undersøgt i både rotter, mus, hamster og kanin (Hundley *et al.* 2006). Kaniner blev aflivet og analyseret efter 168 timer, de andre dyr efter 120 timer. Hunrotter, kaniner og hanhamstere havde udskilt det meste (74-90 % af radioaktiviteten) med urinen. Mus udskilte kun 3-7 % med urin og hanrotter 26 %. Hunrotter havde en overraskende stor

fordeling på 28 % i fæces, hvor der kun var 8-9 % i fæces i hanrotter, hanmus og hamstere af begge køn. I hunmus og kaniner af begge køn var fordelingen kun 4-6 %. Mus, hanrotter og hunhamstere havde mest i væv. For hanrotter var det i blod, lever og nyrer, for mus i leveren og for hamstere spredt ud til adskillige væv og organer.

Af det absorberede PFOA bindes > 90 % i blodet til plasmaproteinet *albumin* (Han *et al.* 2003). Halveringstiden for elimination af PFOA fra menneskeblod var 2-4 år for særligt eksponerede, mens halveringstiden er den dobbelte i den almindelige mindre udsatte befolkning (Seals *et al.* 2011; Russell *et al.* 2015; Wang *et al.* 2015).

I et ældre 28 dages forsøg fik rotter dagligt tilført henholdsvis 3, 10 og 30 mg PFOA/kg lgv som syre med mavesonde og fordelingen af PFOA i kroppen blev bestemt (Ylinen *et al.* 1990). I hver forsøgsgruppe deltog normalt 6 dyr. Gennemsnitskoncentrationerne i forskellige organer er vist i Tabel 11.

Tabel 11 Fordeling af PFOA i forskellige væv fra rotter efter daglige tilførsel på henholdsvis 3, 10 og 30 mg/kg lgv (gennemsnit koncentration $\pm$ standardafvigelse) (Ylinen *et al.* 1990)

Væv/organ	Køn	3 mg/kg lgv/dag	10 mg/kg lgv/dag	30 mg/kg lgv/dag
Blodserum ($\mu\text{g/mL}$)	Hun	2,40 (3 dyr)	12,47 $\pm$ 4,07	13,92 $\pm$ 6,06
	Han	48,60 $\pm$ 10,30	87,27 $\pm$ 20,09	51,56 $\pm$ 11,47
Lever ($\mu\text{g/g}$)	Hun	1,81 $\pm$ 0,49	3,45 $\pm$ 1,36	6,64 $\pm$ 2,64
	Han	39,90 $\pm$ 7,25	51,71 $\pm$ 11,18	49,77 $\pm$ 10,76
Nyrer ($\mu\text{g/g}$)	Hun	0,06 $\pm$ 0,02	7,36 $\pm$ 3,19	12,54 $\pm$ 8,24
	Han	1,55 $\pm$ 0,71	40,56 $\pm$ 14,94	39,81 $\pm$ 17,67
Milt ($\mu\text{g/g}$)	Hun	0,15 $\pm$ 0,04	0,38 $\pm$ 0,17	1,59 $\pm$ 0,49
	Han	4,75 $\pm$ 1,66	7,59 $\pm$ 3,50	4,10 $\pm$ 1,57
Lunger ($\mu\text{g/g}$)	Hun	0,24 (3 dyr)	0,22 $\pm$ 0,15	0,75 $\pm$ 0,26
	Han	2,95 $\pm$ 0,54	22,58 $\pm$ 4,59	23,71 $\pm$ 5,42
Hjerne ($\mu\text{g/g}$)	Hun	<LOQ	0,029 $\pm$ 0,019	0,044 $\pm$ 0,018
	Han	0,398 $\pm$ 0,144	1,464 $\pm$ 0,211	0,710 $\pm$ 0,320
Æggestok ($\mu\text{g/g}$)	Hun	<LOQ	0,41 $\pm$ 0,27	1,16 $\pm$ 0,58
Testikler ($\mu\text{g/g}$)	Han	6,24 $\pm$ 2,04	9,35 $\pm$ 4,02	7,22 $\pm$ 3,17

Resultaterne fra Ylinen *et al.* (1990) viste at:

- Der skete en mindre akkumulering af PFOA i hunrotter end i hanrotter pga. den hurtigere udskillelse med urinen i hunrotter;
- Der skete en form for mætning af koncentrationer af PFOA i de fleste væv efter den midterste dosis;
- De højeste koncentrationer af PFOA forekom blod, lever, nyrer og lunger;
- Koncentrationer af PFOA i hjernen var små, men voksede betydeligt med doseringen.
- Halveringstiden af PFOA i blodet var 24 timer i hunrotter og 105 timer i hanner;
- Halveringstiden af PFOA i leveren var henholdsvis 60 timer i hunner og 210 timer i hanner.

I et studie af obduktionsvæv væv fra 20 afdøde mennesker blev de højeste koncentrationer af PFOA konstateret i knogler, lunger og lever (Perez *et al.* 2013). Knogler indeholdt den højeste koncentration af PFOA af alle undersøgte PFAS.

Toksikokinetik i mennesker af 11 PFAS stoffer– heriblandt PFOA, PFHxA og PFHpA – blev studeret af Fábrega *et al.* (2015) med en valideret fysiologisk baseret farmaco-kinetisk (PBPK) model. Fordelingen i kroppen blev beskrevet ved en fordelingskoefficient mellem koncentrationen i et bestemt væv og koncentrationen i blodet. Der var ingen signifikant korrelation mellem

denne fordeling og kædelængden. Bortset fra PFOS, havde PFOA en relativt større andel fordelt til blodet blandt de 11 undersøgte PFAS, og PFOA havde også højeste fundne PFAS koncentration i blod, knoglemarv og lunger.

Den højeste koncentration af PFOA i rotter kan måles i blod, lever, nyrer og lunger. I en nylig undersøgelse blev fordelingen af lave eksponeringer af PFOA, PFHxA og PFBA i mus undersøgt med intravenøs indsprøjtning af 7,22 MBq ¹⁸F-mærkede radioaktive forbindelser (Burkemper *et al.* 2017). Fire timer efter indsprøjtningen blev radioaktiviteten målt i 15 væv/ organer som % af dosis per gram væv. De højeste indhold af PFOA var i leveren (7 ± 2 %) og i lårknogler (4 ± 1 %).

Metabolisme

PFOA kan dannes ved metabolisme/nedbrydning af beslægtede komplekse derivater, men det er almindeligt kendt, at perfluoralkyl kæden ikke kan nedbrydes yderligere i miljø, dyr og mennesker, pga. den meget stærke binding mellem carbon og fluor. Perfluoralkylforbindelser kan generelt ikke nedbrydes mikrobiologisk (Ochoa-Herrera *et al.* 2016).

Der er mange flere undersøgelser, der bekræfter stabiliteten f.eks. i et 28 dages forsøg med rotter eksponeret for PFOA intraperitonealt kunne fluorid ikke måles i blod eller urin (Van den Heuvel *et al.* 1991), som ville forventes, hvis perfluoralkylkæden blev nedbrudt.

Udskillelse

Den primære udskillelse af PFOA er med urinen, og i mus, rotter og aber var halveringstiden for eliminering af en dosis 20-30 dage. Urinudskillelsen af PFOA i mennesker er mindre effektiv pga. effektiv re-absorption i nyrerne (IARC, 2017). Udskillelsen af perfluoralkansyrer gennem nyrerne og re-absorption er grundigt beskrevet af Han *et al.* (2012). Dette betyder, at PFCA alligevel kan akkumulere i menneskers væv og organer, selvom stofferne hurtigt udskilles i dyr.

4.2.1.6 Irritation og allergi

PFOA som syre vil virke kraftigt irriterende på hud og slimhinder, mens saltene er mere neutrale og ikke har samme effekt (Franko *et al.* 2012). APFO var således ved hudpenslingsforsøg kun meget svagt irriterende på kaninhud (Griffith & Long 1980; Kennedy 1985). APFO var mindre irriterende på rottehud end på kaninhud (Kennedy, 1985). APFO virker mildt irriterende på kaninøjne (Griffith & Long 1980). Hverken PFOA eller APFO er klassificeret som irriterende.

Der foreligger ingen oplysninger om eventuel allergifremkaldende effekt, og hverken PFOA eller APFO er klassificeret som sensibiliserende.

4.2.1.7 Akutte og kroniske effekter

Den akutte hud toksicitet (LD₅₀) af APFO er bestemt til 4.300 mg/kg lgv i hankaniner, til 7.000 mg/kg lgv i hanrotter og til >7.500 mg/kg lgv i hunrotter (Kennedy, 1985).

Gentagen eksponering

I et 14 dages forsøg med mus og rotter, der med mavesonde fik tilført 0,3 til 30 mg forgrenet eller lige-kædet APFO/kg lgv dagligt havde den laveste eksponering for lineært APFO på 0,3 mg/kg lgv effekt (LOAEL) i både mus og rotter, mens de forgrenede isomere havde lidt mindre effekt, som primært var lipid ændringer i serum (Loveless *et al.* 2006). I EU RAC rapporten (ECHA, 2015b) anfører man på side 104 fejlagtigt, at eksponeringen på 0,3 mg/kg lgv/dag er NOAEL for rotter, selvom det står klart i tabel 6 i artiklen af Loveless *et al.* (2006), at for lineære isomere i rotter er 0,3 mg/kg lgv en LOAEL, og det samme for alle isomere i mus.

I et 28 dages forsøg blev rotter udsat for henholdsvis 0, 30, 100, 300, 1.000 og 3.000 ppm APFO i foderet. Hanrotter, som blev udsat for 30 ppm APFO, og hunrotter udsat for 300 ppm havde forstørret lever og histopatologiske ændringer af leverceller (Griffith & Long 1980). Dvs. 'No Observed Adverse Effect' niveauet (NOAEL) for hunrotter var 100 ppm, og LOAEL for hanrotter var 30 ppm.

For hanrotter, der blev udsat for APFO i foderet i 13 uger (90 dage), var den laveste indtagelse, der ikke gav uønskede leverpåvirkninger (dvs. NOAEL), 0,06 mg/kg Igvdag, og den laveste tilførsel der havde en effekt (LOAEL) var 0,64 mg/kg Igvdag (Perkins *et al.* 2004).

I et 90 dages forsøg med aber udsat for 0, 3, 10, 30 og 100 mg APFO/kg Igvdag via mavesonde var der kraftige organpåvirkninger og dødsfald i de to højeste dosisgrupper. I laveste dosis gruppe (3 mg/kg Igvdag) var der ingen effekter (NOAEL). I modsætning til for rotter er det effekter på immunsystemet (reticuloendothelial system) og mave-tarmkanalen, der er karakteristiske for aber (Griffith & Long 1980).

I et toårigt langtidsdyreforsøg med rotter (også diskuteret under "Carcinogenicitet") som blev udsat for koncentrationer af APFO i foderet på 0, 30 og 300 ppm, kunne der ved den høje dosis konstateres effekter såsom ændrede blodværdier og påvirkning af lever, nyrer, testikler og bugspytkirtel. Der var mindre betydende effekter ved den anden dosis på 30 ppm, svarende til en indtagelse på 1,3 mg/kg Igvdag for hanrotter og 1,6 mg/kg Igvdag for hunrotter. I mangel på en endnu lavere eksponering blev disse indtagelser anset som NOAEL (Butenhoff *et al.* 2012), men de bør nok nærmere betegnes som LOAEL.

Effekten af hudeksponering for gentagne doser af APFO blev undersøgt i hanrotter, der fik tilført 20, 200 eller 2.000 mg/kg Igvdag opløst eller opslæmmet i 0,5 mL vand på et barberet område af ryggen, som svarede til 15 % af rotternes kropsoverflade og var dækket af en krave. APFO blev påført 2x5 gange med 2 hviledage imellem. Eksponeringstiden var 6 timer per dag (Kennedy, 1985). Alle de behandlede dyr havde forstørret levervægt, dvs. LOAEL for hudeksponering af APFO i dette korttidsforsøg var < 20 mg/kg Igvdag (Kennedy 1985).

Toksikologiske mekanismer

Perfluoralkansyrer (PFCA) og deres salte med forskellig kædelængde kan bl.a. aktivere "peroxisome proliferator-activated receptor- α " (PPAR α) i leverceller, og de kan derfor forårsage peroxisom proliferation, forstørret lever og øget fedtsyreoxidation mv. (Ikeda *et al.* 1985). PFCA med en middel-lang fluoralkyl kædelængde, sådan som PFHpA og PFOA, er de mest potente PPAR α aktivatorer, mens PFCA med længere eller kortere kæder udviser mindre aktivitet. PPAR α er den bedst undersøgte levertoksikologiske mekanisme for PFOA, men der er andre mekanismer, så som oxidativt stress, aktivering af "liver X receptor α (LXR α)", "constitutive androstane receptor (CAR)" og "pregnane X receptor (PXR)" (IARC, 2017),

Mutagenicitet/genotoksicitet

PFOA/APFO var ikke genotoksisk i diverse testsystemer. Det har hverken mutagen effekt i Ames-testen med *Salmonella typhimurium* bakterier, eller fremkalder chromosom forandringer i cellesystemer (IARC, 2017). Negative resultater i Ames-Testen af APFO blev allerede publiceret i 1980 (Griffith & Long, 1980).

Carcinogenicitet

Teksten i dette afsnit er, hvor andet ikke er anført, baseret på IARC (2017) og referencer deri.

Kræftfremkaldende effekt i dyr

Der foreligger to ældre langtidsundersøgelser med rotter, der fik ammoniumsaltet APFO i foderet i 2 år.

I den ene undersøgelse blev han- og hunrotter udsat for koncentrationer af APFO svarende til 0, 30 eller 300 ppm i foderet eller en gennemsnitlig daglig dosis på 0, 1,3 og 14,2 mg PFOA/kg lgv i hanrotter og 0, 1,6 og 15,1 mg/kg lgv i hunrotter. Efter 2 år havde hanrotter, udsat for den højeste eksponering, en signifikant øget hyppighed af svulster i testiklerne ("Leydig cell adenomas") og skader på bugspytkirtlen. Hunrotterne havde til sammenligning en signifikant øget hyppighed af svulster i brysterne (fibroadenomas) (Butenhoff *et al.* 2012).

I den anden undersøgelse blev hanrotter udsat for 300 ppm APFO i foderet (13,6 mg/kg lgv). Efter 2 år var der blandt de eksponerede hanrotter en øget hyppighed af svulster i lever, testikler og bugspytkirtel (Biegel *et al.* 2001).

Kræftfremkaldende effekt i mennesker

Der er epidemiologiske studier af PFOA-udsatte arbejdere i USA, som kan tyde på en øget risiko for at dø af nyre- og blærekræft.

Undersøgelser af særligt udsatte befolkninger med boliger nær en større fluorkemisk virksomhed i USA, som forurenede Ohio floden med PFOA og som medførte forurening af drikkevand og brønde, viste en fordobling eller mere af nyre- og testikelkræft, samt en dosis-afhængig øget hyppighed af nyre-, prostata- og brystkræft.

Der er også epidemiologiske undersøgelser af den almindelige befolkning, bl.a. danske, der rapporterer en lille overhyppighed af kræft i prostata og bugspytkirtel. Her er problemet dog, at normalbefolkningen samtidigt er udsat for PFOS i højere koncentration og andre PFCA i lavere koncentration samt mange andre faktorer. Da der er tale om udsættelse for en cocktail af stoffer, hvor PFOA endda ikke er mest forekommende, bliver udsagnskraften for PFOA alene utilstrækkelig.

Samlet vurdering ifl. IARC

IARC (2017) vurderede, at der var begrænset evidens for at PFOA var kræftfremkaldende i mennesker og forsøgsdyr. Derfor var den samlede vurdering at PFOA var muligt kræftfremkaldende i mennesker (gruppe 2B).

Reproduktionstoksicitet

Mange dyreforsøg især med mus har vist, at drægtige hunners udsættelse for PFOA/APFO kan skade fostrene (Lau *et al.* 2007).

I en af undersøgelserne fik drægtige mus dag 1-17 tilført APFO med mavesonde svarende til 1, 3, 5, 10, 20 eller 40 mg PFOA/kg (Lau *et al.* 2006). Antallet af levende fødte unger var signifikant nedsat i grupper udsat for 10 mg/kg lgv eller mere. Overlevelse efter fødslen var påvirket og åbning af øjne var forsinket ved 5 mg/kg lgv. I alle dosis grupper, undtagen den laveste på 1 mg/kg lgv, var der en påvirkning af afkommets vækst. Dvs. NOAEL i denne undersøgelse for reproduktionstoksicitet var 1 mg/kg lgv.

I en senere undersøgelse af samme forskergruppe viste det sig, at effekterne efter fødslen skyldtes PFOA overført både via placenta og via brystmælk (Wolf *et al.* 2007).

Steady-state koncentrationer af PFOA i rottemælk er i øvrigt 10 gange lavere end i moderdyrets blod (Hinderliter *et al.* 2005). Det er modsat for de lipophile persistente forureninger som f.eks. PCB og PBDE. Derfor er brystmælkanalyser en mindre velegnet monitoringsmetode for PFAS. Der er imidlertid lavet mange undersøgelser af modernælk især med henblik på at vurdere spædbørns indtagelse af PFOA (f.eks.: Antignac *et al.* 2013; Mondal *et al.* 2014; Lorenz *et al.* 2016; Kang *et al.* 2016; Lee *et al.* 2018).

I en anden undersøgelse af samme forskergruppe blev andre og mere følsomme mussestammer på samme måde eksponeret dag 1-17 i drægtighedsperioden for 0,1, 0,3, 0,6, 1, 3, 5, 10 og 20 mg APFO/kg lgv/dag (Abbott *et al.* 2007). I den mest følsomme mussestamme var der mindsket overlevelse af nyfødte ved en eksponering på 0,6 mg/kg lgv/dag, dvs. at NOAEL var 0,3 mg/kg lgv/dag.

Macon *et al.* (2011) undersøgte lav-dosis effekter af PFOA med formål at undersøge brystkirteludvikling i mus efter prænatal eksponering og at bestemme den tilsvarende interne dosimetri forbundet med disse effekter. Der blev observeret hæmmet udvikling af brystkirtlen op til 84 dage efter fødslen ved eksponering for 0,3 mg/kg lgv/dag. Derudover blev der observerede hæmmet brystkirteludvikling, selv ved lavere doser APFO (0,01 mg/kg lgv/dag). Den absolutte og relative levervægt steg i den højeste behandlingsgruppe (1 mg/kg lgv/dag), men virkningen var ikke lige så vedholdende (op til 14 dage efter fødslen) sammenlignet med ændringerne i brystkirtlen (Macon *et al.* 2011)

I en 3-generations-undersøgelse med mus betød moderdyrets udsættelse for 1-3 mg PFOA/kg lgv/dag som APFO i drikkevand en forsinkelse af bl.a. brystudviklingen hos afkommet med en senere forstyrrelse af mælkeproduktionen, efter at ungen var udvokset (White *et al.* 2011).

Hormonforstyrrende effekter

PFOA er på mange måder hormonforstyrrende (White *et al.* 2011) og påvirker funktionen af skjoldbruskkirtel hormoner ved at bindes til thyroxins (T4) plasma transport protein, transthyretin (TTR), og kan dermed nedsætte T4 koncentrationen i blodet (Weiss *et al.* 2009).

Eksponering af voksne rotter til PFOA (25 mg APFO/kg lgv med mavesonde) sænkede testosteronniveauet i testiklerne, forøgede østradiol niveauet i blodserum og formindskede den relative vægt af de accessoriske kønsorganer (Biegel *et al.* 1995). Dette kunne forklares ved at PFOA inducerer enzymet lever aromatase, som omdanner testosteron til østradiol.

4.2.1.8 Den kritiske effekt

Påvirkning af blodbilledet og leveren er den mest følsomme effekt med den laveste eksperimentelt bestemte NOAEL værdi på 0,06 mg/kg lgv/dag (svarende til 60 µg PFOA/kg lgv/dag) i et 90 dages forsøg med hanrotter udsat for APFO i foderet (Perkins *et al.* 2004).

Der er tale om ældre undersøgelser af kortere varighed, og NOAEL værdierne er meget usikre, fordi der er for få lave dosisgrupper. Det er overraskende, at NOAEL er højere for langtidsforsøgene, hvor de burde være lavere, hvilket kan indikere at der måske nærmere tale om en LOAEL i langtidsstudierne. Der er desuden andre studier, som rapporterer højere NOAEL værdier end i den citerede 90 dages undersøgelse. Forsøgene er desuden lavet med APFO og ikke PFOA, hvilket påhæfter data med en yderligere usikkerhed.

I undersøgelsen af udviklingstoksicitet (Lau *et al.* 2006) blev bestemt en NOAEL på 1 mg APFO/kg lgv i mus for en påvirkning af afkommets vækst. Denne NOAEL er blevet brugt ved EU RAC vurderingen (ECHA 2015b), se nedenstående for uddybende gennemgang af denne vurdering. I en anden mere følsom mussestamme eksponeret for et bredere dosis regime var der en mindsket overlevelse af nyfødte ved en eksponering på 0,6 mg/kg lgv/dag, dvs. at NOAEL var 0,3 mg/kg lgv/dag (Abbott *et al.* 2007).

Det Europæiske Fødevareagentur (EFSA) har for en del år siden anbefalet en tolerabel daglig indtagelse (TDI) for PFOA på 1.5 µg/kg lgv per dag. Denne TDI blev beregnet på basis af den laveste NOAEL identificeret på 0,06 mg/kg lgv/dag (fra studiet af Perkins *et al.* 2004) samt en

beregnet en benchmark dosis for en 10 % effekt (BMDL₁₀)¹⁶ på 0,3 mg/kg Ig/dag. Der blev anvendt en sikkerhedsfaktor på 100 for at kompensere for forskelle mellem og indenfor dyrearter samt en sikkerhedsfaktor på 2 for usikkerhed i toksikokinetik (EFSA, 2008).

TDI-værdien er senere blevet kritiseret for at være for høj og ikke i tilstrækkeligt omfang at have taget i betragtning den meget store forskel mellem udskillelse i urinen af PFOA i dyr og mennesker, hvor udskillelsen i mennesker kan være 1000 gange mindre end i rotter (Harada *et al.* 2005). Den har desuden ikke taget højde for, at mange af de foreliggende få dyreforsøg er gamle, ikke publiceret i åben litteratur, og derfor kan være af en begrænset kvalitet. Desuden er undersøgelser af PFOA selv og ammoniumsaltet APFO ikke vurderet separat, men blandet sammen, hvad der betyder yderligere usikkerhed. Befolkningen er endvidere udsat for PFOA-precursere, der ofte er mere lipofile og formodentlig lettere optages gennem huden, hvorefter precursorer inde i kroppen nedbrydes til PFOA og bindes til albumin i blodet.

Voksnes gennemsnitlige daglige indtagelse af PFOA med føden i EU er blevet vurderet til 0,08-4,3 ng/kg Ig (EFSA, 2012). Det betyder, at indtagelsen er langt mindre end den etablerede TDI, men med anvendelse af en sikkerhedsfaktor på 1000 (worst case) i stedet for 10 for ekstrapolering fra rotter til mennesker, på grund af den meget mere effektive resorption i nyrerne i mennesker i forhold til rotter nævnt ovenfor ville TDI'en blive 0,15 ng/kg Ig/dag og dermed blive overskredet for en mindre del af befolkningen, uden at bidrag fra drikkevand, indeklimate og hudkontakt mv. er medregnet.

I baggrundsdokumentet for REACH Annex XV forslag til restriktioner for PFOA (ECHA, 2015b) beregnes flere DNEL ("derived no-effect level") værdier på baggrund af NOAEL fra dyreforsøg beregnet ud fra indtagelsen og beregnede serumkoncentrationer og fra epidemiologiske undersøgelser i mennesker ud fra målte serumkoncentrationer og heraf beregnede "NOAEL" værdier. I baggrundsdokumentet foreslås forskellige DNEL-værdier for forskellige kritiske effekter, herunder mindsket vægt af unger hos mus (Lau *et al.* 2006), neonatal overlevelse hos mus (Abbott *et al.* 2007) og forsinket udvikling i brystkirtlen hos mus (Marcon *et al.* 2011). Baseret på de epidemiologiske undersøgelser foreslås i baggrundsdokumentet desuden DNEL-værdier for forhøjet total kolesterol og LDL i humant serum (Stenland *et al.* 2009) samt reduceret fødselsvægt hos mennesker (Fei *et al.* 2007) (ECHA, 2015b).

I den endelige vurdering fra RAC (ECHA, 2015a) blev konkluderet, at selvom der er bekymring for effekterne på brystkirtlen hos mus, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at fastsætte en robust NOAEL-værdi, der kan bruges til DNEL-beregningerne. Samme konklusion kommer RAC frem til i forhold til NOAEL-værdierne fra de epidemiologiske studier. Derfor blev det foreslået at beregne DNEL på basis af studiet fra Lau *et al.* (2006), som støttes af data fra Abbott *et al.* (2007). I den endelige vurdering af RAC beregnes DNEL således på baggrund af en NOAEL på 20.000 ng/mL serum (svarende til en ekstern NOAEL på 1 mg/kg/dag). For serumkoncentration blev en sikkerhedsfaktor (assessment factor) på 25 (for den generelle befolkning) anset som værende tilstrækkelig, hvilket resulterede i en DNEL på 800 ng/mL (ECHA, 2015a). Der blev ikke udregnet en 'ekstern' DNEL.

Bernauer (2010) fra det tyske Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) har angivet fem forskellige NOAEL værdier (serum PFOA koncentrationer i µg/mL) og anvendt den laveste fra et humant epidemiologisk studie til at beregne en intern DNEL på 0,8 µg PFOA/mL serum og en ekstern DNEL på 0,08-0,17 µg PFOA/kg Ig/dag. Denne DNEL angives at være 2-10 gange

¹⁶ BMD metoden i risikovurdering gør brug af hele dosis-responskurven for en effekt, i modsætning til NOAEL, der anvender laveste eksponering uden effekt. BMDL₁₀ er den dosis, hvor ændring af respons sandsynligvis vil være mindre end 10 %. Sandsynligheden afhænger af det statistiske konfidensniveau, normalt 95 % (EFSA, 2016)

lavere end DNEL beregnet ud fra dyreforsøg. Det kan nævnes at RAC vurderede at de tilgængelige epidemiologiske studier ikke er egnede til kvantitativ risikovurdering.

4.2.2 Perfluorbutansyre (PFBA)

4.2.2.1 Datagrundlag

De fleste data er hentet fra Miljøstyrelsens tidligere litteraturstudie af miljø- og sundhedsmæssige effekter af kortkædede PFAS (Kjølholt *et al.* 2015). Disse er suppleret med data i senere artikler/rapporter fra forfatternes arkiv eller fundet ved søgninger i Google Scholar. Data for fysisk-kemiske egenskaber er desuden søgt i PubChem, Comptox, Guidechem, Molbase, og andre internetbaserede databaser.

4.2.2.2 Identifikation

CAS nr. 375-22-4

EC nr. 206-786-3

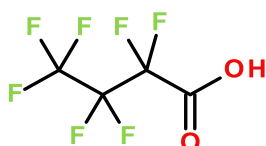
UN nr. 3265

Syren, natrium- og sølvsaltet er præregistreret under REACH forordningen.

Molekylformel

C₄HF₇O₂

Strukturformel



Synonymer

Perfluorobutanoic acid, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanoic acid, heptafluorobutyric acid.

Salte

	Natriumheptafluorbutyrat (NaPFB)	Kaliumheptafluorbutyrat (KPFB)	Sølvheptafluorbutyrat (AgPFB)	Ammoniumheptafluorbutyrat (APFB)
CAS nr.	2218-54-4	2966-54-3	3794-64-7	10495-86-0
EC nr.	218-721-6		223-266-1	
Molekylformel	C ₄ F ₇ NaO ₂	C ₄ F ₇ KO ₂	C ₄ AgF ₇ O ₂	C ₄ H ₄ F ₇ NO ₂

4.2.2.3 Fysisk-kemiske egenskaber

Egenskab	PFBA	NaPFB	KPFB	AgPFB	APFB
Molvægt	214,038	236,021	252,129	320,90	231,07
Kogepunkt °C	^a 121; ^{cd} 120	^b 120.2			
Smeltepunkt °C	^{ad} -17,5; 18	^d 248-250;			
Opløselighed i vand	^d Blandbar ^a 0,345 mol/L = 74 g/L	^a 1,01 mol/L = 238 g/L		^a 1,01 mol/L = 238 g/L	
Densitet (ved 25°C) g/cm ³	^{cd} 1,645; ^a 1,68				

Damptryk (ved 25 °C)	^d ≈10 mm Hg = 1333 Pa; ^c 1300 Pa;				
Fordelingskoefficient Log P _{ow}	^a 2,66, 2,82	^a 2,22		^a 2,22	^c 2,08

^aComptox; ^bChemnet; ^cSigma-Aldrich; ^dChemicalbook;

PFBA er en farveløs væske.

4.2.2.4 Klassificering under CLP

Der findes ingen harmoniseret klassificering for PFBA.

Der er 91 firmaer, der har indsendt en notificeret klassificering i henhold til CLP kriterierne (ECHA C&L-fortegnelsen, 2017).

Fareklasse og kategori for Perfluorbutansyre (PFBA)	Kode for faresætninger	Faresætninger
Skin Corr. 1A Eye dam. 1 (59 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H318	Forårsager alvorlig øjenskade
Skin Corr. 1A (24 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Skin Corr. 1B (5 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Ingen info om fareklasse og kategori (1 firma)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H318	Forårsager alvorlig øjenskade
	H370	Kan forårsage organskader
Skin Corr. 1B Eye dam. 1 Met. Corr. 1 (1 firma)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H318	Forårsager alvorlig øjenskade
	H290	Kan ætse metaller
Skin Corr. 1B STOT SE 3 (1 firma)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H335	Kan forårsage irritation af luftvejene

Et enkelt firma har indsendt en notificeret klassificering af natriumsaltet i henhold til CLP kriterierne:

Fareklasse og kategori for NaPFB	Kode for faresætninger	Faresætninger
Skin irrit. 2	H315	Forårsager hudirritation
Eye irrit. 2	H319	Forårsager alvorlig øjenirritation
STOT SE 3	H335	Kan forårsage irritation af luftvejene

23 firmaer har indsendt en notificeret klassificering af sølvsaltet i henhold til CLP kriterierne:

Fareklasse og kategori for AgPFB	Kode for faresætninger	Faresætninger
Eye dam. 1	H318	Forårsager alvorlig øjenskade

4.2.2.5 Toksikokinetik og metabolisme

Chang *et al.* (2008) sammenlignede toksikokinetik af en enkelt dosis PFBA i rotter, mus, og aber. I forsøgene med rotter og mus blev ammoniumsaltet benyttet, og i aber blev kaliumsaltet benyttet. Efter oral eksponering vil mavesyren gøre at denne forskel ingen betydning har, idet ligevægten forskydes, så det meste PFBA i begge tilfælde vil forekomme som perfluorbutansyre. Resultaterne gennemgås nedenfor.

Data for mennesker stammende fra arbejdsmiljøeksponering (inhalation og hudoptagelse) eller fra oral eksponering for forurenede drikkevand, og var derfor ikke en enkeltdosis af et enkelt stof, men længerevarende udsættelser for en uspecificeret blanding af forbindelser målt som PFBA i blodserum (Chang *et al.* 2008).

Optagelse

I hunrotter, der fik tilført med mavesonde en enkelt dosis på 10, 30, 100 eller 300 mg ammoniumpfluorbutyrat/kg lg opløst i vand, blev optagelsen i mave-tarmkanalen skønnet fuldstændig (100 %) på baggrund af, at alt det tilførte PFBA blev genfundet i urinen indenfor et døgn (Chang *et al.* 2008). For hanrotter var eliminationen med urinen kun 50-90 %. I mus og aber blev en endnu mindre brøkdel af PFBA (35-68 %) udskilt i urinen efter et døgn. Årsagen til de lavere eliminationer kan både være en mindre optagelse eller en længere eliminationstid. Den direkte absorption blev ikke bestemt i forsøgene.

Hudoptagelsen af PFBA som syre eller salt blev heller ikke undersøgt af Chang *et al.* (2008), men det er sandsynligt, at optagelsen gennem huden af et vandopløseligt PFBA-salt vil være meget lille og meget mindre end optagelsen i mave-tarm kanalen.

Fordeling

Det optagne PFBA bindes til albumin i blodet og transporteres rundt i kroppen, indtil det enten udskilles eller deponeres i væv og organer. Bindingskonstanten for bindingen af PFBA til albumin i mennesker målt med fluorescens var 1.1×10^6 per mol. Dette var fem gange mere end for PFOA (Chen og Guo, 2009).

I blodet var halveringstiden for eliminering af indtaget PFBA i rotter henholdsvis ni og to timer i hanner og hunner. I mus var den gennemsnitlige halveringstid til sammenligning henholdsvis 5-16 timer i hanner og tre timer i hunner; i aber 41-46 timer og i mennesker 72 og 87 timer (Chang *et al.* 2008).

Ud af 177 undersøgte personer med nuværende eller tidligere arbejdsmiljøeksponering for materiale, der metaboliseres til PFBA, havde 72 % af personerne mindre end kvantificeringsgrænsen på 0,5 ng PFBA/mL i blodet, og 96 % mindre end 2,0 ng PFBA/mL i blodet. Flere nuværende arbejdere havde kvantificerbare koncentrationer af PFBA end de tidligere arbejdere. Halveringstiden i blodserum af PFBA var i et udsnit af denne arbejderpopulation indtil < 7 dage. Dette er meget mindre end for PFOA, hvor halveringstiden er 2-8 år (Wang *et al.* 2015).

I en nylig undersøgelse blev fordelingen i væv og organer af PFOA, PFHxA og PFBA i mus efter lave eksponeringer for ^{18}F -mærkede radioaktive forbindelser undersøgt (Burkemper *et al.* 2017). Fire timer efter indsprøjtningen blev radioaktiviteten målt i 15 væv/organer som % af dosis per gram væv. Koncentrationer af PFBA var højest i maven, hvor PFBA med 7,5 % fordelte sig meget mere end de to andre stoffer tilsammen. Der var meget lidt i fedt, muskler og hjerne i denne undersøgelse. Flere detaljer er diskuteret under opsummeringen i afsnit 4.2.6.2.

I en spansk undersøgelse af organer fra 20 afdøde mennesker var PFBA den mest forekommende PFAS i lunger og nyrer med medianværdier henholdsvis på 807 og 263 ng/g vådvægt, mens indholdet af PFOA i lunger kun var en tiendedel af PFBA (Perez *et al.* 2013). Indholdet

af PFBA i hjerne og lever var også betydeligt. Gennemsnitskoncentrationen af PFBA i leveren var nogenlunde den samme som PFOA, henholdsvis 13,6 og 12,9 ng/g vådvægt. Der var i gennemsnit 13,5 ng PFBA/g vådvægt i hjernen, men intet PFOA i hjernevævet.

Metabolisme

Derivater af perfluoralkansyrer, f.eks. telomeralkoholer, kan metaboliseres til perfluoralkansyrer, men syrerne kan ikke omsættes yderligere.

Udskillelse

Den primære eliminationsrute for PFAS er via nyrerne i urinen. Hunrotter og hunmus har en større og hurtigere elimination pga. en mindre resorption i nyrerne. I forsøg med rotter blev 51-90 % og 101-112 % af den administrerede dosis af PFBA som ammoniumsalt i løbet af et døgn udskilt med urinen hos henholdsvis hanner og hunner. I tilsvarende forsøg med mus blev 35 % og 65-68 % af den administrerede dosis af PFBA som ammoniumsalt i løbet af et døgn udskilt med urinen hos henholdsvis hanner og hunner. Ligeledes i aber blev 41 og 46 % af den administrerede dosis af PFBA som kaliumsalt udskilt med urinen af henholdsvis hanner og hunner i løbet af et døgn (Chang *et al.* 2008).

I gnavere øges elimination af PFAS med urinen generelt med kortere kædelængde (Kudo *et al.* 2001). Imidlertid opfører PFBA sig lidt anderledes og elimineres f.eks. langsommere i rotter end PFHxA (Yang *et al.* 2009).

I Sydkorea blev PFBA bestemt i urinprøver fra 20-29 årige i koncentrationer på ND-1.720 ng/L (Kim *et al.* 2014).

PFAS udskilles i mindre omfang med brystmælk end lipophile miljøgifte. De kortkædede PFCA er ikke undersøgt så ofte i brystmælk som PFOA, I en fransk undersøgelse af PFAS i 48 prøver af brystmælk blev PFBA bestemt i 17 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 81 ng/L og en maksimum koncentration på 134 ng/L, mens PFOA blev bestemt i 98 % af prøverne med samme gennemsnitskoncentration som PFBA, men med en højere maksimum koncentration (224 ng/L) (Antignac *et al.* 2013). I nabolandet Spanien blev PFBA påvist i alle 10 undersøgte prøver af brystmælk i en gennemsnitlig koncentration på 50 ng/L og med en maksimum koncentration på 155 ng/L. Til sammenligning var koncentrationerne af PFOA henholdsvis 177 og 980 ng/L (Lorenzo *et al.* 2016)

I 264 modermælksprøver fra Sydkorea blev PFBA ikke bestemt, mens PFOA blev bestemt i >98 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 72 ng/L (Kang *et al.* 2016). I en senere undersøgelse af 293 prøver blev PFBA ikke bestemt, og PFOA lidt lavere med 55 ng/L som gennemsnit (Lee *et al.* 2018).

4.2.2.6 Irritation og allergi

Som det fremgår af de notificerede klassificeringer kan PFBA som syre og salte forårsage irritation af hud, øjne og luftveje (se afsnit 4.2.2.4). Der er ikke oplysninger om allergi.

4.2.2.7 Akutte og kroniske effekter

Toksikologiske mekanismer

PFBA kan, som andre perfluoralkylsyrer og salte, aktivere "peroxisome proliferator-activated receptor- α " (PPAR- α) i rotteleverceller *in-vivo*, og derfor forårsage peroxisom proliferation, forstørret lever og øget fedtsyreoxidation, men PFBA er mindre effektiv end PFOA (Ikeda *et al.* 1985).

I specielle *in-vitro* modelsystemer med dyreceller har det vist sig, at denne effekt på PPAR- α var omkring 20 gange mindre for PFBA end for PFOA. PFBA var imidlertid to gange mere aktivt end PFOS i disse test (Wolf *et al.* 2008).

Desuden blev PPAR- α lettere induceret af PFBA i celler fra mus end fra mennesker i denne *in-vitro* test (Wolf *et al.* 2008) og i *in vivo* test (Foreman *et al.* 2009). I modsætning til andre PFCA, så inducerer PFBA kun PPAR- α , men ikke også PPAR- γ (Rosenmai *et al.* 2016).

I andre *in-vitro* testsystemer med rotteceller var der en klar tendens til at aktiviteten voksede med kædelængden fra PFPrA, PFBA, PFHxA og PFOA, med PFOA ca. 7 gange mere aktivt end PFBA (Bjork og Wallace 2009). Der var imidlertid ingen betydende aktivitet i *in-vitro* forsøg med kulturer af menneskeceller, bortset fra i en *in vitro* test system med humane leverceller (hepatocarcinoma cell line HepG2), hvor cytotoxiciteten blandt PFCA voksede med kædelængden. Således havde PFBA en 20 gange mindre cytotoxicitet end PFOA (Buhrke *et al.* 2013).

Kortids dyreforsøg

Fortløbende 28 dages og 90 dages orale toksicitetsundersøgelser af ammoniumperfluorbutyrat (PFBA) blev udført med han- og hunrotter med daglige tilførsler af PFBA med mavesonde på 0, 6, 30 og 150 mg/kg i 28 dages undersøgelsen og 0, 1, 2, 6 og 30 mg/kg i 90 dages undersøgelsen. I en sammenligningsundersøgelse blev 30 mg/kg ammoniumperfluoroctanoat (PFOA) dagligt tilført rotter i 28 dage (Butenhoff *et al.* 2012). Effekterne i hanrotter var bl.a. øget levervægt, forstørrede leverceller, samt nedsat koncentration af kolesterol og thyroxin i blodet. NOAEL var 6 mg/kg lgv/dag, og LOAEL var 30 mg/kg lgv/dag både ved 28 dages og 90 dages forsøgene. Der var ingen konstaterede effekter i hunrotterne. Forskellen i følsomhed blev forklaret med, at hunrotter havde lavere PFBA koncentration i blod og lever, fordi hunrotter lettere udskilte PFBA. I sammenligningsundersøgelsen med PFOA blev der konstateret kliniske tegn på forgiftning i både hun- og hanrotter, som illustrerer den større giftighed af PFOA.

Der er ikke identificeret noget langtidsdyreforsøg i nærværende undersøgelse.

Mutagenicitet/genotoksicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Carcinogenicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Reproduktionstoksicitet

I en ældre undersøgelse blev drægtige mus – fra dag 1 til dag 17 – dagligt udsat for PFBA som ammoniumsalt i doser på 35, 175 og 350 mg/kg lgv. Der var levereffekter på moderdyret ved de to høje doser samt flere "full-litter resorptions" og forsinkelse af vaginal åbning, men ingen signifikante effekter på afkommet ved laveste dosis, bortset fra at fostrenes øjenåbning var 1-1½ dag forsinket (Das *et al.* 2008). Lignende effekter ses for PFOA ved langt lavere doser. Dette indikerer, at PFBA var mindre reprotoxisk end PFOA.

Hormonforstyrrende effekter

Det fremgår af rotteforsøgene gennemgået ovenfor (Butenhoff *et al.* 2012), at udsættelse for PFBA kan nedsætte koncentrationen af thyroxin i blodet. PFBA har en forstyrrende effekt på skjoldbruskkirtelhormoner i zebrafisk, men denne effekt er 28 gange mindre end for PFOA (Godfrey *et al.* 2017).

Nogle PFAS kan påvirke funktionen af thyroxins transport proteiner bl.a. transthyretin (TTR) ved konkurrence om receptorerne (Ren *et al.* 2016). De forskellige PFAS har forskellig bin-

dingspotens. Blandt PFCA har PFOA højeste potens for binding til TTR. Potensen af PFBA er ca. 300 gange mindre.

PFBA havde i modsætning til PFOA ingen østrogen virkning i *in vitro* testsystemer (Rosenmai *et al.* 2016).

4.2.2.8 Den kritiske effekt

Den kritiske effekt er på leveren. For PFBA var NOAEL for levereffekter 6 mg /kg/dag både i et 28 dages og i et 90-dages mavesondeforsøg med hanrotter. I lignende forsøg var NOAEL for PFOA 0,06 mg/kg lgv/dag eller 100 gange mindre, så PFBA er meget mindre levertoksisk end PFOA. Der findes ingen NOAEL for langtidsudsættelse eller for hudeksponering for PFBA.

4.2.3 Perfluoropentansyre (PFPeA)

4.2.3.1 Datagrundlag

De fleste data er hentet fra Miljøstyrelsens tidligere litteraturstudie af miljø- og sundhedsmæssige effekter af kortkædede PFAS (Kjølholt *et al.* 2015). Disse er suppleret med data i nyere artikler/rapporter i forfatternes litteratursamlinger eller fundet ved søgninger i Google Scholar. Der foreligger meget få offentligt tilgængelige data for PFPeA. Data for fysisk-kemiske egenskaber er desuden søgt i PubChem, Comptox, Guidechem, Molbase, og andre internetbaserede databaser.

4.2.3.2 Identifikation

CAS nr. 2706-90-3

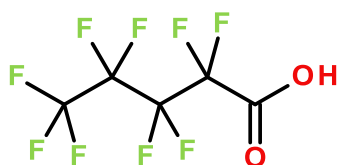
EC nr. 220-300-7

UN nr. 3265

Molekylformel

C₅HF₉O₂

Strukturformel



Synonymer

Perfluoropentanoic acid (engl.), 2,2,3,3,4,4,5,5,5-nonafluoropentanoic acid, perfluorovaleric acid (PFPA).

Salte

	Natriumperfluorpentanoat (NaPFPe)	Ammoniumperfluorpentanoat (APFPe), ammonium perfluorovalerate
CAS nr.	2706-89-0	68259-11-0
EC nr.	220-299-3	269-514-2
Molekylformel	C ₅ F ₉ NaO ₂	C ₅ H ₄ F ₉ NO ₂

4.2.3.3 Fysisk-kemiske egenskaber

Egenskab	PFPeA	NaPFPe	APFPe
Molvægt	264,047	286,028	281,078
Kogepunkt °C (ved 1 atm)	^a 138; ^{cd} 140;	^a 143; ^e 124,4	^a 143; ^b 124,4
Smeltepunkt °C	^a 14,3	^a 7,1	
Opløselighed i vand	^a 0,235 mol/L = 62 g/L	^a 0,935 mol/L = 267 g/L	^a 0,935 mol/L = 263 g/L
Relativ densitet (ved 25°C)	^a 1,67;; ^{de} 1,713;		
Damptryk (ved 25 °C)	^e 7,93 mm Hg = 1057 Pa; ^a 3,54 mm Hg = 472 Pa	^a 4,84 mm Hg = 645 Pa; ^e 7,94 mm Hg = 1059 Pa	^a 4,84 mm Hg = 645 Pa; ^b 7,93 mm Hg = 1057 Pa
Fordelingskoefficient Log P _{ow}	^a 3,64; ^e 2,54	^a 3,33; ^e 1,20	^a 3,33
Molvægt	264,047	286,028	281,078

^aComptox; ^bChemnet; ^cSigma-Aldrich; ^dChemicalbook; ^eMolbase; ^fChemspider

PFPeA er en farveløs væske.

4.2.3.4 Klassificering under CLP

Der findes ingen harmoniseret klassificering af PFPeA.

For PFPeA har 31 firmaer indsendt en notificeret klassificering i henhold til CLP kriterierne (ECHA C&L-fortegnelsen, 2017).

Fareklasse og kategori for perfluoropentansyre	Kode for fare-sætninger	Faresætninger
Skin Corr. 1B (30 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Met. Corr. 1	H290	Kan ætse metaller
Skin Corr. 1C	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Eye Dam. 1 (1 firma)	H318	Forårsager alvorlig øjenskade

4.2.3.5 Toksikokinetik og metabolisme

Der foreligger ingen undersøgelser af toksikokinetik for PFPeA, men som andre PFCA vil stoffet være metabolisk inert.

Ansatte i den østrigske Miljøstyrelse fik i et nyligt studie undersøgt deres urin for 12 PFAS (Hartmann *et al.* 2017). Alle urinprøver indeholdt PFOS, PFOA PFNA og PFHxA, og PFAS med kædelængde ≥ 10 carbon blev ikke påvist i urinen. PFPeA blev fundet i 73 % af prøverne i koncentrationer fra ND-8,5 ng/L, så der er formentlig blandt den almindelige befolkning en vis eksponering for stoffet, samt en vis optagelse og udskillelse i urin.

PFAS udskilles i mindre omfang med brystmælk end lipophile miljøgifte. De kortkædede PFAS er ikke undersøgt så ofte som PFOA. I en fransk undersøgelse af PFAS i 48 prøver af brystmælk blev PFPeA ikke fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen (mellem 0,05 og 0,07 µg/L), mens PFOA blev bestemt i 98 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 82 ng/L og maksimum på 224 ng/L (Antignac *et al.* 2013). I nabolandet Spanien blev PFPeA ikke påvist i 10 undersøgte prøver (Lorenzo *et al.* 2016).

I 264 modernælkprøver fra Sydkorea blev PFPeA bestemt i 82 % af prøverne med en mediankoncentration på 58 ng/L, mens PFOA blev bestemt i >98 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 72 ng/L (Kang *et al.* 2016). I en senere undersøgelse af 293 prøver blev PFPeA kun bestemt i 1 af prøverne med en koncentration på 4 ng/L. Indholdet af PFOA var >10 gange højere med 55 ng/L som gennemsnit og 657 ng/L som maksimum (Lee *et al.* 2018).

I gravide kan PFAS overføres fra moderens blod til placenta (Zhang *et al.* 2013). I modsætning til PFHxA, PFHpA og PFOA, der blev påvist i moderens blod, navlestrengsblod, placenta og fostervand, så blev PFPeA kun påvist i fostervand.

I en spansk undersøgelse af organer fra 20 afdøde mennesker var blev perfluoropentansyre (PFPeA) kun påvist i lungevæv med medianværdi på 44,5 ng/g vådvægt, som var næsten det dobbelte af indholdet af PFOA i lunger (Perez *et al.* 2013).

4.2.3.6 Irritation og allergi

PFPeA er en stærk syre, der kan forårsage svære irritationer af hud, øjne og luftveje, som det også fremgår af den notificerede klassificering (se afsnit 4.2.3.4).

4.2.3.7 Akutte og kroniske effekter

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret toksikologiske undersøgelser med dyr eksponeret for PFPeA.

Toksikologiske mekanismer

Mange perfluoralkylsyre og salte, inklusiv PFPeA, kan fremkalde peroxisom proliferation, induktion af den peroxisomale fedtsyre oxidation og forstørret lever, ved at aktivere "peroxisome proliferator-activated receptor- α " (PPAR- α) i cellekernen.

I en nylig undersøgelse blev det vist at PFPeA var en svag peroxisom proliferator i celler fra mus og mennesker med en potens mellem PFBA og PFHxA (Wolf *et al.* 2013).

PFPeA og PFOA var aktiv i både PPAR- α og PPAR- γ "reporter gene assays" (Rosenmai *et al.* 2016).

Mutagenicitet/genotoksicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier, men som andre PFCA er PFPeA formentlig ikke genotoksisk.

Carcinogenicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Reproduktionstoksicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Hormonforstyrrende effekter

PFPeA havde i modsætning til PFOA ingen østrogen virkning i *in vitro* testsystemer (Rosenmai *et al.* 2016).

4.2.3.8 Den kritiske effekt

Der er ikke identificeret nogen toksikologiske undersøgelser med dyr eksponeret for PFPeA i nærværende studie og derfor kan den kritiske effekt ikke bestemmes, men formentlig vil effekter på leveren via PPAR- α være de kritiske i betragtning af, at PFPeA er en potent peroxisomal proliferator. PFOA er imidlertid ca. 10 gange mere aktivt end PFPeA.

Der foreligger derfor heller ingen data til bestemmelse af NOAEL værdier.

4.2.4 Perfluorhexansyre (PFHxA)

4.2.4.1 Datagrundlag

De fleste data er hentet fra Miljøstyrelsens tidligere litteraturstudie af miljø- og sundhedsmæssige effekter af kortkædede PFAS (Kjølholt *et al.* 2015). Disse er suppleret med data i senere artikler/rapporter fra forfatternes arkiv eller fundet ved søgninger i Google Scholar. Data for fysisk-kemiske egenskaber er desuden søgt i PubChem, Comptox, Guidechem, Molbase, og andre internetbaserede databaser.

4.2.4.2 Identifikation

CAS nr. 307-24-4

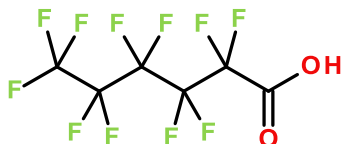
EC nr. 206-196-6

UN nr. 3265

Molekylformel

$C_6HF_{11}O_2$

Strukturformel



Synonymer

Perfluorohexanoic acid, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-undecafluorohexanoic acid, undecafluorohexanoic acid, perfluorocaproic acid.

Isomere og salte

	Ammoniumperfluorhexanoat (APFHx)	Natriumperfluorhexanoat (NaPFHx)	Ethylammonium perfluorohexanoat (ethylammonium salt af forgrenet isomer)
CAS nr.	21615-47-4	2923-26-4	68015-84-9
EC nr.	244-479-6	220-881-7	268-149-6
Molekylformel	$C_6H_4F_{11}NO_2$	$C_6F_{11}NaO_2$	$C_9H_8F_{13}NO_2$

4.2.4.3 Fysisk-kemiske egenskaber

Egenskab	PFHxA	NaPFHx	APFHx	Ethylammonium salt
Molvægt	314,053	336,036	331,085	409,147
Smeltepunkt °C	^a _{ce} 14;	^a 61,5		^a 50,5
Kogepunkt °C (ved 1 atm)	^a _{ce} 157;	^a 202,	^a 168	^a 163
Vandopløselighed (ved 25 °C)	^d 15,7 g/L; ^a 0,298 mol/L = 94 g/L;;	^a 0,225 mol/L = 76 g/L	^a 0,892 mol/L = 295 g/L	^a 0,433 mol/L = 177 g/L
Densitet g/cm ³	^a 1,72; ^c 1,759 (20°C); ^e 1,762;	^a 1,69		^a 1,74;

Egenskab	PFHxA	NaPFHx	APFHx	Ethylammonium salt
	^e 1,722;			
Damptryk (ved 25 °C)	^d 1,98 mm Hg = 264 Pa; ^a 1,63 mm Hg = 217 Pa;;	^a 1,45 mm Hg = 193 Pa: ^f 3,09 mm Hg = 4,11 Pa;	^a 1,65 mm Hg = 220 Pa ^f 3,09 mm Hg = 4,11 Pa;	^a 0,756 mm Hg = 100 Pa
Fordelelskoefficient Log P _{ow}	^a 4,10; ^d 3,45;	^a 3,33; ^a 1,83	^a 2,78; ^a 3,50	^a 4,93

^aComptox; ^bChemSrc; ^cChemicalbook; ^dPubChem; ^eChemspider; ^fChemnet

PFHxA er en farveløs væske og en stærk syre, mens saltene er faste stoffer.

4.2.4.4 Klassificering under CLP

PFHxA er præregistreret under REACH forordningen. PFHxA, dets salte og precursere er under vurdering for "risk management options" af Tyskland med nylige konklusioner (RMOA 2017). Der findes ingen harmoniseret klassificering af PFHxA.

For PFHxA har 29 firmaer indsendt en notificeret klassificering i henhold til CLP kriterierne (ECHA C&L-fortegnelsen, 2017).

Fareklasse og kategori for perfluorhexansyre	Kode for faresætninger	Faresætninger
Skin Corr. 1B (24 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Skin Corr. 1B (3 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H335	Kan forårsage irritation af luftvejene
Met. Corr. 1 Skin Corr. 1B Eye Dam. 1 (1 firma)	H290	Kan ætse metaller
	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H318	Forårsager alvorlig øjenskade
Acute Tox 3 Acute Tox 3 Skin Corr. 1B Acute Tox. 2 (1 firma)	H301	Giftig ved indtagelse
	H311	Giftig ved hudkontakt
	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
	H330	Livsfarlig ved indånding

4.2.4.5 Toksikokinetik og metabolisme

Optagelse

I rotter og mus, der fik tilført oralt enten 2 eller 100 mg PFHxA/kg IgV (¹⁴C-mærket og som natrium salt), tog det kun 15-30 minutter, før koncentrationen i blodserum var maksimal, og næsten 100 % af en oral dosis af PFHxA blev udskilt med urinen indenfor et døgn (Gannon *et al.* 2011).

I en anden undersøgelse med en enkelt intravenøs tilførsel på 10 mg PFHxA/kg IgV (som syre) blev 80 % udskilt i urinen indenfor 24 timer. Efter gentagne orale tilførsler blev henholdsvis 90 % (i hanrotter) og 70-100 % (i hunrotter) udskilt igen (Chengelis *et al.* 2009a)

På baggrund af disse undersøgelser antages optagelsen af PFHxA i mave-tarm kanalen i rotter og mus for at være hurtig og fuldstændig. Hvordan saltene optages vides ikke. Der er ikke identificeret undersøgelser, der kan belyse hudoptagelsen af PFHxA eller dets salte.

Fordeling

I blodet bindes PFHxA på et andet sted på serum albumin end PFOA, men PFOA er stærkere bundet, idet 5-6 PFOA molekyler kan bindes til hvert albumin molekyle (D'eon og Mabury, 2010).

I en nylig undersøgelse blev fordelingen i væv og organer af PFOA, PFHxA og PFBA som syrer i mus efter lave eksponeringer for ¹⁸F-mærkede radioaktive forbindelser undersøgt (Burkemper *et al.* 2017). Fire timer efter indsprøjtningen blev radioaktiviteten målt i 15 væv/organer som % af dosis per gram væv. Koncentrationen af PFHxA var på nær i maven langt højere end for PFBA. Der var meget lidt af alle tre stoffer i fedt, muskler og hjerne. Detaljer er diskuteret under opsummeringen i afsnit 4.2.6.2.

I en spansk undersøgelse af organer fra 20 afdøde mennesker indeholdt leveren og hjernen de højeste koncentrationer af perfluorhexansyre (PFHxA) med median værdier på henholdsvis 68,3 and 141 ng/g vådvægt (Perez *et al.* 2013).

Toksikokinetik i mennesker af 11 PFAS stoffer – heriblandt PFOA, PFHxA og PFHpA - blev studeret af Fábrega *et al.* (2015) med en valideret PBPK model. Fordelingen i kroppen blev beskrevet ved en fordelingskoefficient mellem koncentrationen i et bestemt væv og koncentrationen i blodet. Der var ingen signifikant korrelation mellem denne fordeling og kædelængden. PFHxA havde en relativ høj fordeling til hjerne og lever, men forekom også i høj grad i lunger og knoglemarv. Den absolutte koncentration af PFHxA i hjernen var 10 gange højere end for PFOA. Bortset fra PFOS, havde PFOA en relativt større andel fordelt til blodet blandt de 11 undersøgte PFAS, og PFOA havde også højeste fundne PFAS koncentration blod, knoglemarv og lunger.

Halveringstider for serum elimination

Halveringstiden for PFHxA (syren) i blodserum efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg PFHxA/kg lgv var henholdsvis 0,4 og 1,5 timer i hun- og hanrotter (Chengelis *et al.* 2009a). I rotter, der med mavesonde fik tilført gentagne, daglige orale doser på 50, 150 og 300 mg PFHxA/kg lgv i 26 dage, var halveringstiden i serum 2-3 timer, uanset dosisstørrelse og -antal samt kønnet.

Halveringstider for serum elimination af en enkelt oralt administreret PFHxA (som natriumsalt) var i en anden undersøgelse 1,6 timer i hanrotter og 0,6 time i hunrotter (Gannon *et al.* 2011). Dette svarer til, hvad man fandt efter intravenøs administration af syren i den tidligere undersøgelse af Chengelis *et al.* (2009a).

I aber, der fik tilført en enkelt intravenøs dosis på 10 mg PFHxA/kg lgv, var serum halveringstiden 2-5 timer uden klar kønsforskel (Chengelis *et al.* 2009a).

I grise var plasma elimination halveringstiden af PFHxA 4,1 dage, mens den var 236 dage for PFOA dvs. mere end 50 gange hurtigere (Numata *et al.* 2014).

Beregninger har vist, at den gennemsnitlige ("geomean") serum elimination halveringstid for PFHxA i mennesker var 32 dage med et interval på 14-49 dage (Russell *et al.* 2013). Undersøgelsen viste, at halveringstiden af PFHxA er meget længere i mennesker end i forsøgsdyr, men stadig 40-80 gange hurtigere end for PFOA.

I den almene befolkningen er koncentrationer af PFHxA i blodserum/plasma normalt meget lav og under detektionsgrænsen (LOD). For beboere i nærheden af virksomheder, som producerede fluorstoffer, viste en undersøgelse fra USA, at PFHxA kun kunne måles i blodserum i omkring halvdelen af befolkningen og med en gennemsnitlig/median koncentrationen af PFHxA på 1,4/1,0 ng/mL (Frisbee *et al.* 2009).

Metabolisme

Gannon *et al.* (2011) undersøgte og bekræftede, at PFHxA ikke kan metaboliseres *in vitro* eller *in vivo*.

Udskillelse

Den vigtigste elimination af PFHxA sker med urinen. I en japansk undersøgelse af rotter og mus, der fik tilført PFHxA (som ¹⁴C-mærket ammoniumsalt) med mavesonde som en enkelt dosis på 50 mg/kg lgv eller som gentagne doser i 14 dage, blev op til 90 % genfundet i urinen og resten i fæces (Iwai, 2011).

Det der udskilles i fæces er formentlig den del af indtagelsen, der ikke blev optaget i mave-tarmkanalen. I får udskilles 4,35 % af indtaget PFHxA i fæces. Til sammenligning var udskillelsen af PFOA i fæces fra får kun 3,95 % (Numata *et al.* 2014).

Den daglige elimination af toksiske stoffer og re-absorption af nyttige anioniske metabolitter i nyrerne varetages af transportproteiner (f.eks. Oat1) lokaliseret i cellemembraner. Både PFHxA og PFOA, men mest PFHpA, hæmmer Oat1 formidlet *p*-aminohippurat transport i nyrerne (Weaver *et al.* 2010).

Ansatte i den østrigske miljøstyrelse fik i et nyligt studie undersøgt deres urin for 12 PFAS (Hartmann *et al.* 2017). Udover PFOS og PFNA så indeholdt alle urinprøver PFHxA i koncentrationer fra < 0,5 – 3,0 ng/L (median 1,5 ng/L) og PFOA i koncentrationer på 0,79-5,1 ng/L (median 1,9 ng/L). PFAS med kædelængde ≥ 10 carbon blev ikke påvist i urinen.

PFAS udskilles i mindre omfang med brystmælk end lipophile miljøgifte. De kortkædede PFAS er ikke undersøgt så ofte i brystmælk som PFOA. I en fransk undersøgelse af PFAS i 48 prøver af brystmælk blev PFHxA bestemt i 2 % af prøverne med en maksimum koncentration på 53 ng/L, mens PFOA blev bestemt i 98 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 82 ng/L og en maksimum koncentration på 224 ng/L (Antignac *et al.* 2013). I nabolandet Spanien blev PFHxA påvist i 1 af de 10 undersøgte prøver af brystmælk i en koncentration på 6 ng/L. Til sammenligning var gennemsnitskoncentrationerne af PFOA 177 ng/L og 980 ng/L maksimum koncentrationen (Lorenzo *et al.* 2016).

I 264 modernælkprøver fra Sydkorea blev PFHxA bestemt i 71 % af prøverne med en mediankoncentration på 47 ng/L, mens PFOA blev bestemt i >98 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 72 ng/L (Kang *et al.* 2016). I en senere undersøgelse af 293 prøver blev PFHxA bestemt i 40 % af prøverne med en gennemsnitskoncentration på 13 ng/L og maksimum koncentration på 129 ng/L. Indholdet af PFOA var 4 gange højere med 55 ng/L som gennemsnit og 657 ng/L som maksimum (Lee *et al.* 2018).

I gravide kan PFAS overføres fra moderens blod til placenta (Zhang *et al.* 2013). Blandt andet blev PFHxA og PFOA påvist i moderens blod, navlestrengsblod, placenta og fostervand.

4.2.4.6 Irritation og allergi

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante data, men PFHxA vil som relativ stærk syre kunne være irriterende på hud, øjne og slimhinder.

En mulig association mellem PFHxA eksponering og børneastma er blevet undersøgt, men der var ingen forskel i de målte serumkoncentrationer (median = 0,2 ng/mL) i 10-15-årige børn med og uden astma og ingen dosis-respons (Dong *et al.* 2013).

4.2.4.7 Akutte og kroniske effekter

De fleste undersøgelser er med oral administration af PFHxA eller dets salte. Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret publicerede toksicitetsundersøgelser med hudeksponering eller inhalation.

Akut toksicitet

Natriumperfluorhexanoat (NaPFHx), som er natriumsaltet af PFHxA, har en lav akut oral LD₅₀ på >1.750 mg/kg lgv (Loveless *et al.* 2009).

Toksikologiske mekanismer

Mange perfluoralkylsyrer og salte, inklusive PFHxA, kan fremkalde peroxisom proliferation, induktion af den peroxisomale fedtsyre oxidation og forstørret lever, ved at aktivere "peroxisome proliferator-activated receptor- α " (PPAR- α) i cellekernen (Wolf *et al.* 2008). Desuden bliver PPAR- α lettere induceret i mus end i menneskeceller.

I andre testsystemer med rotteceller var der også en klar tendens til, at aktiviteten voksede med kædelængden med PFOA 2 gange mere aktivt end PFHxA (Bjork og Wallace 2009). Der var ingen betydelig aktivitet i celler fra mennesker.

Både PFHxA og PFOA var aktiv i PPAR- α og PPAR- γ "reporter gene assays" (Rosenmai *et al.* 2016).

Celletoksicitet

I en *in vitro* test system med humane leverceller (hepatocarcinoma cell line HepG2) havde PFHxA en 8 gange mindre cytotoxicitet end PFOA (Buhrke *et al.* 2013).

Mulkiewicz *et al.* (2007) undersøgte cytotoxiciteten af flere PFCA, bl.a. PFHxA, i flere *in vitro* testsystemer. Toksiciteten var relativ lille, men øgedes med kædelængden. PFHxA havde omkring 10 gange mindre toksicitet i denne test end PFOA.

I en anden *in vitro* model med kræftceller fra tyktarmen hos mennesker (HCT116) faldt de estimerede effektivitetsværdier (EC₅₀) jo længere perfluoralkylkæden var med PFHxA > PFHpA > PFOA > PFNA etc. Det vil sige, at PFHxA havde mindre effekt end PFOA (Kleszczynski *et al.* 2007).

Korttid dyreforsøg

I et 90-dages forsøg fik rotter med mavesonde tilført forskellige koncentrationer af natriumsaltet af PFHxA (Loveless *et al.* 2009). Baseret på levereffekter og blodparametre blev NOAEL for rotter bestemt til 20 mg/kg lgv/dag. Denne værdi var tre gange højere end for PFOA, hvor NOAEL var 6 mg /kg/dag i lignende forsøg.

I et andet 90-dages rotteforsøg blev 10, 50 og 200 mg/kg PFHxA som syren opløst i vand administreret med mavesonde (Chengelis *et al.* 2009b). I alle dosisgrupper blev hanrotternes vægtøgning mindsket, mens dette kun skete for hunrotterne ved de to højeste eksponeringer. Mild leverforstørrelse (hepatocellular hypertrophy) og øget levervægt kunne konstateres i hanrotterne, mens der ingen effekt var på dyrenes adfærd. Baseret på levereffekterne blev NOAEL bestemt til 50 mg/kg lgv/dag i hanrotter og til 200 mg/kg lgv/dag i hunrotter. Disse NOAEL værdier var 30 gange højere end for PFOA.

Mutagenicitet/genotoksicitet

Natriumsaltet af perfluorhexansyre (NaPFHx) var hverken mutagen i Ames-testen eller inducerede chromosomafvigelser i lymfocytter fra mennesker (Loveless *et al.* 2009).

I modsætning til PFOA, så genererede PFHxA ikke reaktive oxygen forbindelser eller fremkaldte DNA skader i humane HEPG2 celler (Eriksen *et al.* 2010).

Carcinogenicitet

Der foreligger en nyere langtidsundersøgelse (104 uger/24 mdr.), hvor hanrotter med mavesonde dagligt fik tilført 2,5, 15 og 100 mg PFHxA/kg lgv som syren opløst i vand, mens hunrotter fik tilført dobbelte doser (Klaunig *et al.* 2015). De anvendte højeste dosis svarede til maksimalt tolereret dosis, der ikke bringer rotternes overlevelse i fare (MTD). Der blev ikke konstateret signifikante effekter af PFHxA på kropsvægt, foderindtagelse, adfærd, blodets sammensætning eller hormonforstyrrelser. I de højest eksponerede hunrotter var der dog effekter på nyrer, lever og mave, mens urinen var mere sur i de mest eksponerede hanrotter. Derfor blev NOAEL bestemt til 15 mg/kg lgv/dag for hanrotter og 30 mg/kg lgv/dag i hunrotter. Det oplyses, at der ikke blev fundet tegn på svulster i de undersøgte organer, men dette blev ikke dokumenteret i artiklen.

Reproduktionstoksicitet

Perfluorhexansyre (PFHxA) blev identificeret som et potentielt fostermisdannende og udviklingsskadende stof i en screening test for fostermisdannelser med embryoner fra frøer ("Xenopus" (FETAX) assay") (Kim *et al.* 2015).

I et 90-dages en-generation reprotoksicitet studie fik rotter med mavesonde tilført forskellige koncentrationer af natriumsaltet af PFHxA (Loveless *et al.* 2009). Der blev beregnet en NOAEL værdi på 100 mg/kg lgv/dag baseret på effekter på rotteafkommets udvikling. PFHxA havde derimod ingen uønskede effekter på rotternes reproduktion og adfærd ved den højeste eksponering på 500 mg/kg lgv/dag.

Reproduktionstoksiciteten af ammonium saltet af PFHxA blev undersøgt i drægtige hunmus, der blev udsat for en daglig oral dosis på op til 500 mg/kg lgv fra dag 6 til 18 i drægtighedsperioden. Ved eksponering for 175 mg/kg lgv/dag var der et øget antal dødfødte unger og unger der døde den første dag. Desuden havde ungerne vægtreduktion. NOAEL for reprotoksicitet blev i denne undersøgelse bestemt til 100 mg/kg lgv/dag (Iwai og Hoberman, 2014).

Hormonforstyrrende effekter

Nogle PFAS kan påvirke funktionen af thyroxins transport proteiner: transthyretin (TTR) og thyroxin-bindende globulin (TBG) ved konkurrence om receptorerne (Ren *et al.* 2016). De forskellige PFAS havde forskellig bindingspotens. Blandt PFCA havde PFOA højeste potens for binding til TTR. Potensen af PFHxA var ca. 10 gange mindre.

Der er undersøgelser, som tyder på, at PFHxA kan forstyrre funktionen af hormonet thyroxin og påvirke udviklingen af nervesystemet hos fugle (Vongphachan *et al.* 2011; Cassone *et al.* 2012).

PFHxA havde i modsætning til PFOA ingen østrogen virkning i *in vitro* testsystemer (Rosenmai *et al.* 2016).

I en gruppe 13-15-årige unge i Taiwan blev hormonniveauer i blodserum sammenlignet med koncentrationer af PFAS i serum, heriblandt PFOA (gennemsnit: 0,5 ng/mL) og PFHxA (gennemsnit: 0,2 ng/mL). De fleste PFAS blev bestemt i >94 % af prøverne. Resultaterne viste at højere serum PFAS niveauer var associerede med lavere testosteron niveauer og højere østradiol niveauer, men der var ingen statistisk signifikant sammenhæng specifikt for PFHxA.

4.2.4.8 Den kritiske effekt

Den kritiske effekt af PFHxA er en effekt på leveren, hvor NOAEL værdien for PFHxA i et langtidsforsøg var 20 mg/kg IgV/dag. Effekten af PFHxA på leveren er 3-400 gange mindre end for PFOA afhængigt af hvilke data man sammenligner med.

Russell *et al.* (2013) beregnede en benchmark dosis (BMDL₁₀) til 13 mg PFHxA/kg IgV.

4.2.5 Perfluorheptansyre (PFHpA)

4.2.5.1 Datagrundlag

De fleste data er hentet fra Miljøstyrelsens tidligere litteraturstudie af miljø- og sundhedsmæssige effekter af kortkædede PFAS (Kjølholt *et al.* 2015). Disse er suppleret med data i senere artikler/rapporter fra forfatternes arkiv eller fundet ved søgninger i Google Scholar. Data for fysisk-kemiske egenskaber er desuden søgt i PubChem, Comptox, Guidechem, Molbase, og andre internetbaserede databaser.

4.2.5.2 Identifikation

CAS nr. 375-85-9

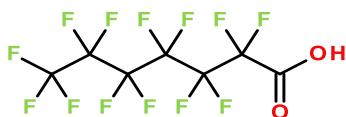
EC nr. 206-798-9

UN nr. 3261

Molekylformel

C₇HF₁₃O₂

Strukturformel



Synonymer

Perfluoroheptanoic acid, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-tridecafluoroheptanoic acid.

Salte

	Natriumperfluorheptanoat (NaPFHp)	Ammoniumperfluorheptanoat (APFHp).
CAS nr.	20109-59-5	6130-43-4
EC nr.	243-518-4	228-098-2
Molekylformel	C ₇ F ₁₃ NaO ₂	C ₇ H ₄ F ₁₃ NO ₂

4.2.5.3 Fysisk-kemiske egenskaber

Egenskab	PFHpA	NaPFHp	APFHp
Molekylvægt	364,061	386,044	381,093
Kogepunkt °C (ved 1 atm)	^a 179, ^c 175; ^b 176	^{ab} 176; ^d 175,8	^a 176
Smeltepunkt °C	^{ac} 30; ^{ab} 31-36	^a 35,7;	^a 164
Opløselighed i vand (25 °C)	^a 0,217 mol/L = 79 g/L; 4,2 g/L	^a 0,867 mol/L = 335 g/L	^a 0,867 mol/L = 330 g/L
Densitet g/cm ³	^{ab} 1,792	^d 1,735	
Damptryk (25 °C)	^b 10 mm Hg =	^a 0,128 mm Hg =	^a 0,128 mm Hg =

Egenskab	PFHpA	NaPFHp	APFHp
	1333 Pa	17 Pa; 0,539 mm Hg	
Fordelingskoefficient, Log P _{ow}	4,15; ^a 4,91, 4,67	^a 3,45	^a 3,45

^aComptox; ^bChemspider; ^cSigma-aldrich; ^dGuidechem

PFHpA er et beigeifarvet krystallinsk stof.

4.2.5.4 Klassificering under CLP

Der findes ingen harmoniseret klassificeringen af PFHpA.

For PFHpA har 32 firmaer indsendt en notificeret klassificering i henhold til CLP kriterierne (ECHA C&L-fortegnelsen, 2017).

Fareklasse og kategori	Kode for fare-sætninger	Faresætninger
Acute Tox. 4	H302	Farlig ved indtagelse
Skin Corr. 1B (24 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Ikke klassificeret (3 firmaer)		
Skin Corr. 1C	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader
Met. Corr.	H290	Kan ætse metaller
Eye Dam. (1 firma)	H318	Forårsager alvorlig øjenskade
Skin Corr. 1B (4 firmaer)	H314	Forårsager svære forbrændinger af huden og øjenskader

4.2.5.5 Toksikokinetik og metabolisme

Optagelse og fordeling

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret undersøgelser af optagelsen af PFHpA eller dets salte ved indtagelse, indånding eller gennem huden.

Som for andre PFAS bindes stort set alt det optagne PFHpA til albumin i blodet og transporteres rundt i kroppen indtil det enten udskilles eller deponeres i væv og organer. Bindingskonstanten for PFHpA i mennesker målt med fluorescens var $9,4 \times 10^3$ per mol. Dette var 2 gange mere end for PFOA (Chen og Guo, 2009).

I et forsøg med han- og hunrotter var serum elimination halveringstiden for PFHpA (administreret intravenøs som syren) hhv. 2,4 timer og 1,2 timer. I hanrotter var dette 50 gange kortere tid end for PFOA. For hunrotter var halveringstiden omtrent den samme som for PFOA. Udskillelsen via nyrerne i hanrotter var mere effektiv for PFHpA end for PFOA, PFNA og PFDA, mens udskillelsen af PFHpA for hunrotter var den samme som PFOA, men mere effektiv end for de PFCA med længere kæde (Ohmori *et al.* 2003).

I grise var plasma elimination halveringstiden af PFHpA 74 dage, mens den var 236 dage for PFOA (Numata *et al.* 2014).

I den almene befolkningen er koncentrationer af PFHpA i blodserum/plasma normalt meget lav og under detektionsgrænsen (LOD). For beboere i nærheden af virksomheder, som producerede fluorstoffer, viste en undersøgelse fra USA, at PFHpA kun kunne måles i blodserum i omkring halvdelen af befolkningen og med en gennemsnit/median koncentrationen af PFHpA på 1,2/0,9 ng/mL (Frisbee *et al.* 2009).

I gravide kan PFAS overføres fra moderens blod til placenta (Zhang *et al.* 2013). Blandt andet PFHxA, PFHpA og PFOA blev påvist i moderens blod, navlestrengsblod, placenta og foster-

vand, mens PFPeA kun blev påvist i fostervand. PFHpA blev overført til placenta mere end dobbelt så meget som PFOA.

Toksikokinetik af 11 PFAS stoffer – heriblandt PFOA, PFHxA og PFHpA - i mennesker blev studeret af Fábrega *et al.* (2015) med en valideret PBPK model. Fordelingen i kroppen blev beskrevet ved en fordelingskoefficient mellem koncentrationen i et bestemt væv og koncentrationen i blodet. Der var ingen signifikant korrelation mellem denne fordelingskoefficient og kædelængden. PFHpA havde en ekstrem høj relativ fordeling til knoglemarv og lever, men også til lunger og nyrer.

Udskillelse

I en ældre sammenlignende undersøgelse af PFHpA, PFOA, PFNA og PFDA som syrer tilført ved en enkelt intravenøs injektion på 25 mg/kg lgv i rotter faldt urinudskillelsen med kædelængden samtidigt med at udskillelse med fæces blev øget (Kudo *et al.* 2001). Efter 120 timer var henholdsvis 92 % og 55 % af dosis af PFHpA og PFOA udskilt med urinen i hanrotter, mens PFCA med længere kæder stort set ikke blev udskilt med urinen. Hunrotter, der udskiller PFOA hurtigere end hanrotter, udskilte også PFHpA hurtigere end PFOA. Størrelsesorden af udskillelsen af disse PFCA med fæces var 2-5 %.

I får udskilles 3,20 % af indtaget PFHpA i fæces. Til sammenligning var udskillelsen af PFOA i fæces fra får 3,95 % (Numata *et al.* 2014).

Den daglige elimination af toksiske stoffer og re-absorption af nyttige anioniske metabolitter i nyrerne varetages af transportproteiner (f.eks. Oat1) lokaliseret i cellemembraner. PFHpA, hæmmer Oat1 formidlet *p*-aminohippurat transport i nyrerne mere end PFOA (Weaver *et al.* 2010).

I hanrotter blev PFHpA som syre hurtigt udskilt i urinen, idet 92 % af en intravenøs dosis blev elimineret indenfor 120 timer (Kudo *et al.* 2001). For PFOA var det kun 55 % af dosis, som blev udskilt efter 120 timer.

Ansatte i den østrigske Miljøstyrelse fik i et nyligt studie undersøgt deres urin for 12 PFAS (Hartmann *et al.* 2017). Alle urinprøver indeholdt PFOS, PFOA, PFNA og PFHxA mens PFHpA blev fundet i 91 % af prøverne i koncentrationer på fra <0,20-0,99 ng/l. PFAS med kædelængde ≥ 10 carbon blev ikke påvist i urinen.

PFAS udskilles i mindre omfang med brystmælk end lipophile miljøgifte. De kortkædede PFAS er ikke undersøgt så ofte i brystmælk, men i Sydkorea blev PFHpA dog fundet i 87 % af prøverne med en mediankoncentration på 28 ng/L mælk, svarende til halvdelen af koncentrationer af PFPeA og en tredjedel af niveauer af PFOA (Kang *et al.* 2016). Baseret på en spørgeskemaundersøgelse om vaner og forbrug blandt de 215 kvinder i undersøgelsen blev der fundet en meget stærk statistik signifikant sammenhæng ($p < 0,001$) mellem brug af "slip-let" stegepander og niveauer af PFHpA i mælken, og en statistisk signifikant sammenhæng ($p = 0,027$) mellem brug af kosmetiske produkter og niveauer af PFHpA i mælken.

I en nyere undersøgelse af nogle fra samme forskningsgruppe som i ovennævnte studie af brystmælk fra 128 kvinder fra Korea blev PFHpA kun påvist i 26 % af prøverne og i en meget lavere gennemsnitskoncentration på $6,25 \pm 12,9$ ng/L (Lee *et al.* 2018). Forskellen mellem resultaterne fra de to studier kommenteres ikke i artiklen.

4.2.5.6 Irritation og allergi

PFHpA vil som relativ stærk syre ligesom de øvrige kortkædede kunne virke irriterende på hud, øjne og slimhinder. Der desuden noticeret CLP-klassificering, som indikerer irritationseffekter.

Dong *et al.* (2013) studerede astma forekomst blandt Taiwanesiske børn og fandt en sammenhæng mellem koncentrationen af PFAS i serum og astmasygdom. For PFHpA var der signifikant højere gennemsnitlig serum koncentration blandt astmatikere og en større andel (70 % mod 53 %) af prøverne indeholdt målelige koncentrationer.

4.2.5.7 Akutte og kroniske effekter

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Toksikologiske mekanismer

Mange perfluoralkylsyre og salte, inklusive PFHpA, kan fremkalde peroxisom proliferation, induktion af den peroxisomale fedtsyre oxidation og forstørret lever, ved at aktivere "peroxisome proliferator-activated receptor- α " (PPAR- α) i cellekernen (Wolf *et al.* 2008). Desuden bliver PPAR- α lettere induceret i mus end i menneskeceller, hvor der ingen betydende aktivitet var.

I andre testsystemer med rotteceller var PFHpA og PFOA de mest aktive mht. PPAR- α aktivering, mens PFCA med kortere og længere perfluoralkylkæder havde mindre aktivitet (Bjork og Wallace 2009). PFHpA og PFOA var også aktiv i både PPAR- α og PPAR- γ "reporter gene assays" (Rosenmai *et al.* 2016).

I en *in vitro* model med kræftceller fra tyktarmen fra mennesker (HCT116) faldt de estimerede effektivitetsværdier (EC_{50}) jo længere perfluoralkylkæden var med PFHxA > PFHpA > PFOA > PFNA etc. Det vil sige, at PFHpA havde mindre effekt i denne test end PFOA men mere end PFHxA (Kleszczynski *et al.* 2007).

Mutagenicitet/genotoksicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier, men som andre PFCA er PFHpA formentlig ikke genotoksisk.

Carcinogenicitet

Der er i nærværende undersøgelse ikke identificeret relevante studier.

Reproduktionstoksicitet

Perfluorhexansyre (PFHxA) og perfluorheptansyre (PFHpA) blev undersøgt i en screening test for teratogenicitet med embryoner fra frøer ("Xenopus (FETAX) assay"), hvor de blev identificeret som potentielle fostermisdannende og udviklingsskadende stoffer (Kim *et al.* 2015). PFHpA var mest potent og fremkaldte de mest alvorlige effekter på lever- og hjerte udviklingen ved signifikant at øge phosphorylering af enzymerne: ekstracellulær signal-reguleret kinase (ERK) og "c-Jun N-terminal" kinase (JNK).

Hormonforstyrrende effekter

Nogle PFAS kan påvirke funktionen af thyroxins transport proteiner: transthyretin (TTR) og thyroxin-bindende globulin (TBG) ved konkurrence om receptorerne (Ren *et al.* 2016). De forskellige PFAS har forskellig bindingspotens. Blandt PFCA har PFOA højeste potens for binding til TTR. Potensen af PFHpA er ca. 3 gange mindre end for PFOA.

PFHpA havde i modsætning til PFOA ingen østrogen virkning i *in vitro* testsystemer (Rosenmai *et al.* 2016).

I en gruppe 13-15-årige unge i Taiwan blev hormonniveauer i blodserum sammenlignet koncentrationer af PFAS i serum, heriblandt PFOA (gen. 0,5 ng/mL), PFHxA (gen. 0,2 ng/mL) og PFHpA (Zhou *et al.* 2016). De fleste PFAS blev bestemt i >94 % af prøverne, men for PFHpA var niveauerne kun over LOQ (= 0.05 ng/mL) i 53 % af prøverne. Resultaterne viste at højere serum PFAS niveauer var associerede med lavere testosteron niveauer og højere østradiol niveauer, men der var ingen signifikant sammenhæng specifikt for PFHxA eller PFHpA.

4.2.5.8 Den kritiske effekt

Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger til at fastsætte den kritiske effekt, men formentlig vil effekter på leveren være de kritiske i betragtning af, at PFHpA er en potent peroxisomal proliferator og næsten lige så aktiv som PFOA. Der foreligger derfor heller ingen data til bestemmelse af NOAEL værdier.

4.2.6 Opsummering og konklusion af farevurderingen

4.2.6.1 Opsummering af halveringstider for serum elimination af PFAS.

Som det fremgår af de tidligere afsnit, så er der store forskelle i perfluoralkylsyrenes serum/plasma halveringstider i forskellige dyr og mennesker samt mellem de forskellige køn. I Tabel 12 er anført nogle typiske værdier, hvor halveringstiden for PFHpA i mennesker er skønnet ved "read-across" fra forskellen mellem PFOA og PFHpA i grise. Der findes ingen data for PFPeA.

Tabel 12 Opsummering af serum elimination halveringstider i forskellige dyrearter. Der er ingen data for PFPeA.

Dyreart	PFBA		PFHxA		PFHpA		PFOA	
	Han	Hun	Han	Hun	Han	Hun	Han	Hun
Rotte	9 timer	2 timer	1,6 timer	0,6 timer	2,4 time	1,2 timer	4-6 dage	2-4 timer
Mus	5-16 timer	3 timer	1 time				19 dage	17 dage
Abe	40 timer	41 timer	5,3 dage	2,4 dage			21 dage	33 dage
Gris					74 dage		236 dage	
Menneske	72 timer	87 timer	32 dage		1 år (read across)		2-8,5 år	

4.2.6.2 Opsummering af fordeling af PFAS i organismen

Der findes af indlysende grunde meget få undersøgelser af PFCA i menneskers væv og organer udover i blod, mælk og urin, da det er vanskeligt og uetisk at lave forsøg med mennesker. Derfor er man henvist til at undersøge kadavere. Dette er blevet gjort i en undersøgelse fra Katalonien, hvorfra relevante data er opført i Tabel 13 nedenfor (Perez *et al.* 2013).

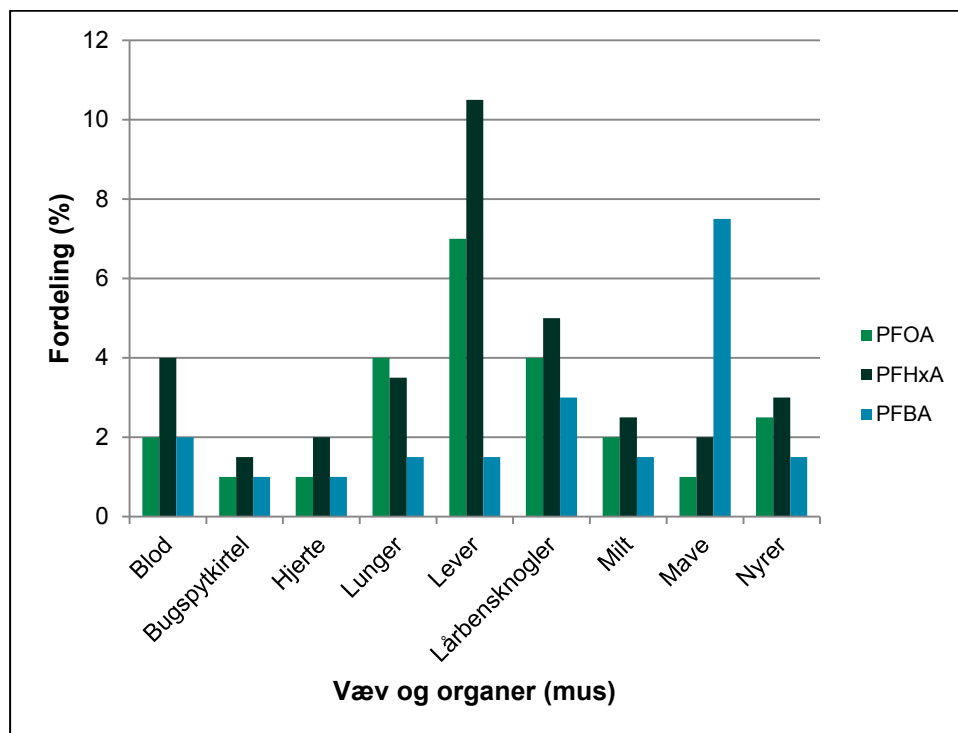
Tabel 13 Indhold af PFAS i forskellige organer fra 20 afdøde mennesker fra Katalonien (Perez *et al.* 2013)

PFCA	Lever	Knogler	Hjerne	Lunger	Nyrer
	Gennemsnit koncentration ng/g vådvægt				
PFBA	12,9	< LOD	13,5	204	464
PFPeA	1,4	0,8	< LOD	44,5	<LOD
PFHxA	11,5	35,6	18,0	2,4	23,7
PFOA	13,6	60,2	<LOD	29,2	2,0

Der er fundet mest PFBA i nyrer og lunger, mest PFPeA i lunger, PFHxA i knogler nyrer og hjerne og mest PFOA i knogler og lunger. Det relativt høje indhold i lunger kan skyldes indånding af de mere flygtige precursere, der omdannes i lungerne.

Der findes derudover data fra studier med dyr. Den højeste koncentration af PFOA i rotter kan måles i blod, lever, nyrer og lunger. I en nylig undersøgelse blev fordelingen af lave eksponeringer af PFOA, PFHxA og PFBA i mus undersøgt efter intravenøs indsprøjtning af 7,22 MBq

^{18}F -mærkede radioaktive forbindelser (Burkemper *et al.* 2017). Fire timer efter indsprøjtningen blev radioaktiviteten målt i 15 væv/organer som % af dosis per gram væv. De højeste indhold af PFOA var i leveren (7 ± 2 %) og lårknogler (4 ± 1 %). Koncentrationen af PFHxA var generelt højere end for PFOA og også højest i leveren (10 ± 2 %) og i lårknogler (5 ± 1 %). PFOA var kun højere end PFHxA i lungerne med henholdsvis 4 ± 3 % og $3,5 \pm 0,5$ %. PFBA var lavest i alle tilfælde, undtagen i maven, hvor PFBA var flere gange højere end de to andre stoffer tilsammen. Fordelingen i maven var hhv: PFBA: $7,5 \pm 1,5$ %, PFHxA: $2 \pm 0,5$ % og PFOA: < 1 %. Der var meget lidt af alle tre stoffer i fedt, muskler og hjerne. Udvalgte afrundede data ses i Figur 1.



Figur 1 Fordeling (%) af PFOA, PFHxA og PFBA i udvalgte væv og organer i mus 4 timer efter intravenøs indsprøjtning af 7,22 MBq ^{18}F -mærkede radioaktive forbindelser (Burkemper *et al.* 2017).

Det er tidligere beskrevet, at mennesker ligner mus mere end rotter med hensyn til toksikokinetik for PFCA, og der er også relativ god overensstemmelse med resultaterne i Perez *et al.* (2013).

4.2.6.3 Opsummering af de enkelte stoffers egenskaber i forhold til PFOA: PFBA

- Var det mest forekommende i mave i mus og i lunger og nyrer i mennesker i forhold til de andre PFAS.
- PFBA har næsten 10 gange højere koncentration i lunger fra mennesker end tilfældet for PFOA, mens leverkoncentrationerne var sammenlignelige
- Der er fundet en forholdsvis stor forekomst af PFBA i hjernen i et studie af organer fra 20 afdøde mennesker.
- PFBA er 20 gange mindre aktiv peroxisomal proliferator end PFOA og inducerer kun PPAR- α .
- Celletoksiciteten af PFBA var 7 gange mindre end for PFOA.
- PFBA var mindre reprotoxisk end PFOA.
- PFBA bindes ca. 300 gange mindre effektivt til proteinet TTR end PFOA, og PFBA er dermed meget lidt hormonforstyrrende for skjoldbruskkirtlen.

- PFBA udskilles hurtigere end PFOA i forsøgsdyr.
- Serumelimineringstiden i mennesker er hurtigere for PFBA end for PFOA.

PFPeA

- PFPeA er 10 gange mindre aktiv peroxisomal proliferator end PFOA
- PFPeA havde relativ høj koncentration i lunger, mens koncentrationerne af stoffet var meget lave i andre undersøgte menneskelige organer. Der er ikke data for fordeling af PFPeA i mus, som ellers er tilfældet for PFBA, PFHxA og PFOA i Burkemper *et al.* (2017).

PFHxA

- PFHxA har en 30 gange mindre effekt på leveren end PFOA.
- PFHxA er nyretoksisk i langtidsforsøg med hanrotter. Samtidigt har PFHxA en større fordeling i nyrer i mus sammenlignet med PFOA og PFBA.
- PFHxA er en 2 gange mindre aktiv peroxisomal proliferator end PFOA.
- PFHxA havde omkring 10 gange mindre toksicitet end PFOA i celletest.
- NOAEL værdien for PFHxA i korttidsforsøg er 30 gange højere end for PFOA.
- PFHxA blev identificeret som et potentielt fostermisdannende og udviklingsskadende stof i en screening test for fostermisdannelser med embryoner fra frøer.
- PFHxA bindes ca. 10 gange mindre effektivt til proteinet TTR end PFOA, men er 30 gange mere aktivt end PFBA.
- PFHxA udskilles hurtigere end PFOA i forsøgsdyr.
- Serum eliminationshalveringstiden af PFHxA i mennesker er 40-80 gange kortere end for PFOA.
- PFHxA har den største fordeling i hjernen fra mennesker af alle undersøgte PFCA; 10 gange mere end PFOA.
- Koncentrationen af PFHxA i leveren fra mennesker var også relativ høj, ligesom PFBA og PFOA.
- Koncentrationen af PFHxA i leveren fra mus var langt højere end for PFBA og PFOA

PFHpA

- PFHpA bindes dobbelt så kraftigt til albumin i blodet som PFOA
- PFHpA hæmmer Oat1 formidlet *p*-aminohippurat transport i nyrene mere end PFHxA og PFOA.
- PFHpA udskilles hurtigere end PFOA i forsøgsdyr.
- Serum eliminationshalveringstiden af PFHpA er i mennesker ca. 3 gange kortere end for PFOA.
- PFHpA har en ekstrem høj relativ fordeling til knoglemarv og lever, men også til lunger og nyrer.
- PFHpA og PFOA er de mest aktive PFAS mht. PPAR α aktivering. PFAS med kortere og længere kæder er mindre aktive.
- Mht. celletoksicitet ligger PFHpA mellem PFHxA og PFOA, hvor PFOA er højest.
- PFHpA var mere potent end PFHxA og fremkaldte de mest alvorlige effekter i en screening test for teratogenicitet med embryoner fra frøer.
- PFHpA bindes 3 gange mindre effektivt til proteinet TTR end PFOA.
- PFHpA blev overført til placenta mere end dobbelt så let som PFOA.

Generelt

- Der foreligger langt flere testresultater for PFOA og dets salte end for de øvrigt undersøgte stoffer. Hvor der foreligger NOAELs i sammenlignelige studier har PFOA i alle tilfælde den laveste NOAEL (0,06 mg/kg lgv/dag)
- Baseret på eksisterende data er PFOA tilsyneladende den eneste af de udvalgte PFCA der: i) har en østrogen virkning i dyreforsøg og i *in vitro* testsystemer, ii) er muligt kræftfremkaldende, og iii) har en effekt på brystkirtlen.

- For de udvalgte PFAS var der store forskelle i perfluoralkylsyrenes serum/plasma halveringstider i forskellige dyr og i mennesker samt mellem de forskellige køn. PFOA har den længste halveringstid af de udvalgte PFCA (2-8,5 år i mennesker).
- PFOA er påvist i de højeste koncentrationer i knogler og knoglemarv i mennesker. Stoffet er også påvist i høje koncentrationer i menneskers blod, lunger, lever og i lever, knogler og nyrer i mus. For mennesker er der ikke påvist en forekomst af PFOA i hjernen, men det er der derimod for PFBS og PFHxA. Der ligger dog ikke data om evt. toksicitet forbundet med denne forekomst
- PFOA har af alle PFCA den mest effektive binding til proteinet TTR og dermed den største effekt på skjoldbruskkirtlen.
- PFOA er stærkest bundet til albumin i blodet i forhold de andre PFCA under vurdering i denne rapport.

I Tabel 14 præsenteres resultaterne af den sundhedsmæssige farevurdering af de udvalgte stoffer som input til risikovurderingen.

Tabel 14 Opsummering af resultaterne fra farevurderingen

Stof	Klassificering H: Harmoniseret N: Anmeldt	NOAEL [mg/kg lgv/dag]	Systemisk NOAEL [mg/kg lgv/dag]	Serum elimination halveringstider (mennesker)	Oral absorption [%]	Dermal absorption [%]	Dissociationskonstant pKa*
PFBA (syre)	N: Skin Corr. 1A, Skin Corr. 1B, Eye dam. 1, Met. Corr. 1, STOT SE 3	Ingen data	Ingen data	72-87 timer	Ingen data	Ingen data	-0,6 - 1,78
NaPFB	N: Skin irrit. 2, Eye irrit. 2, STOT SE 3		Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	
AgPFB	N: Eye dam. 1		Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	
APFB	Ikke prægisteret eller klassificeret		6 (28 d, 90 d)	Ingen data	50-90 (hanrotter) 35-68 (mus, aber)	Ingen data	
PFPeA (syre)	Ikke klassificeret	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	-0,5 - 2,27
PFHxA (syre)	N: Skin Corr 1B, Met Corr. 1, Acute Tox 2, Acute Tox 2, Eye dam. 1	100 (reprotoksicitet)	15-30 (2 år) 50-200 (90 d)	32 dage	100 (Rotter og mus), 90 (hanrotter), 70-100 (hunrotter)	Ingen data	-0,6 – 2,17
APFHx	N: Eye Dam. 1		20	Ingen data	Ingen data	Ingen data	
NaPFHx		100 (reprotoksicitet)	20	Ingen data	Ingen data	Ingen data	

Stof	Klassificering H: Harmoniseret N: Anmeldt	NOAEL [mg/kg lgv/dag]	Systemisk NOAEL [mg/kg lgv/dag]	Serum elimination halveringstider (mennesker)	Oral absorption [%]	Dermal absorption [%]	Dissociationskonstant pKa*
PFHpA (syre)	N: Acute Tox. 4, Skin Corr. 1B, Skin Corr. 1C, Met. Corr., Eye Dam. 1	Ingen data	Ingen data	1 år (read-across)	Ingen data	Ingen data	-0,4 - 2,26
PFOA (syre)	H: Carc.2, Repr. 1B, Lact, STOT RE 1 (Liver), Acute tox. 4,	Ingen data	Ingen data	2 - 8,5 år	Ingen data	50-70	-0,5 – 3,8
APFO		LOAEL < 20 (hud) 1 (reprotok-sitet)	0,3 (14 d), 0,06 (90 d) 1,3-1,6 (2 år)	Ingen data	93	1,5	

*Fluorsubstituerede carboxylsyre har normalt øget syrestyrke i forhold til de analoge carboxylsyre uden fluor, men pga. overfladeaktiviteten og lille vandopløselighed af $\geq C_6$ (PFHxA), og fordi stofferne bringes i vandig opløsning ved hjælp af f.eks. alkoholer og glycoler, er bestemmelsen af pKa usikker. I nogle tilfælde blandes pKa for syrerne sammen med pKa for saltene. Desuden anvendes forskellige eksperimentelle metoder og beregningsmodeller. Derfor er resultaterne meget varierende, og det kan være svært at fastsætte en endelig værdi (Kutsuna & Hori 2008; Burns *et al.* 2008; Goss 2008; Vierke *et al.* 2013; Cabala *et al.* 2017). Der er derfor anført intervaller for pKa-værdierne.

4.2.6.4 Konklusion på farevurderingen

PFOA og dets salte er vigtige og relativt velundersøgte stoffer i forhold til de fire andre PFCA med kortere perfluoralkylkæde. Her iblandt er PFBA og PFHxA rimeligt godt undersøgt, mens der næsten ikke er relevante data for PFPeA og PFHpA, hverken i forsøgsdyr eller i mennesker. De manglende eller begrænsede data betyder, at det er vanskeligt at udarbejde en balanceret vurdering af de kortkædede PFCA sammenlignet med PFOA. PFOA er ligeledes det eneste af stofferne, som er vist kræftfremkaldende, mens der savnes langtidsdyreforsøg for de andre stoffer.

Den fysisk-kemiske forskel mellem syrerne og saltene betyder også forskellige biologiske egenskaber, og det er ikke ligetil, som det ofte gøres, at ekstrapolere fra forsøg med de nærmest neutrale salte til samme effekt af de meget sure syrer.

De undersøgte stoffer er alle mere eller mindre leverskadende i forsøgsdyr med PFOA som det mest potente stof med den laveste NOAEL værdi. Der er tale om den kritiske effekt i PFOA og formentlig også i de fire andre stoffer, idet denne effekt ses ved de laveste eksponeringer. Det ser ligeledes ud til at mht. reproduktionseffekter, så er PFOA også mest potent.

Vi ved imidlertid for lidt om PFCA med de kortere kæder til at kunne udelukke, at disse stoffer i nogle tilfælde kan være ligeså eller mere sundhedsfarlige end PFOA. Det er bl.a. foruroligende, at PFBA og PFHxA i højere grad end PFOA akkumulerer i hjernevævet fra mennesker. Der er ikke data til at belyse mulige effekter af dette, men stoffernes generelle overfladeaktive egenskaber, der kan resultere i uønskede ændringer af cellemembranernes funktion i hjernen, er foruroligende.

Den relativt høje koncentration af PFBA i lunger fra både mus og mennesker, skyldes måske, at det er den mest flygtige af syrerne, men den relativt høje koncentration i nyrerne er overraskende, da foreliggende data tyder på en hurtig udskillelse af PFBA gennem nyrerne. På den

anden side udskilles PFBA langsommere med urinen end PFHxA i rotter. Til gengæld er PFHxA det eneste af de fire stoffer der har vist toksisk effekt på nyrerne.

PFHpA er den af de fire PFCA, som minder mest om PFOA i egenskaber (herunder levertoksicitet). PFHpA og PFOA er de mest aktive PFAS mht. PPAR- α aktivering. PFAS med kortere og længere kæde er mindre aktive. Dette er vigtigt, da PFHpA har en ekstrem høj relativ fordeling til lever, knoglemarv, men også til lunger og nyrer. PFHpA er bundet dobbelt så kraftigt til albumin i blodet som PFOA, og det bliver overført til placenta mere end dobbelt så meget som PFOA. Det er også interessant at PFHpA var mest potent og fremkaldte de mest alvorlige effekter i en screening test for teratogenicitet med embryoner fra frøer.

Af Tabel 12, ses at serum eliminationen i mennesker er meget langsom for PFOA – både sammenlignet med forsøgsdyr og med de øvrige undersøgte stoffer. Dette understøtter at PFOA for samme type eksponering vil give en større intern dosis og derved være mere potent end de øvrige stoffer.

4.2.6.5 Valg af NOAEL til brug i beregningen af MoS

Baseret på det tilgængelige data gennemgået ovenfor ses det, at selvom der mangler data for særligt PFPeA og PFHpA, så tyder data på, at PFOA er den mest potente af de udvalgte PFCA, og det stof der har den laveste NOAEL værdi. PFNA (C₉) og PFDA (C₁₀) har begge en harmoniseret klassificering som Repr 1B (kan skade forplantningsevnen eller det ufødte barn), og disse klassificeringer er (delvist) baseret på read-across til APFO/PFOA. I forbindelse med klassificeringerne af PFNA og PFDA har RAC angivet NOAELs, der er på linje med eller højere NOAELs for PFOA (ECHA, 2014; ECHA, 2015c).

Eksponerings og risikovurderingen vil derfor i første omgang tage udgangspunkt i PFOA, med en antagelse om at alt målt PFAS-indhold i produktet er PFOA.

I afsnit 4.2.1.8 diskuteres forskellige datasæt og NOAELs for PFOA og det er klart, at der ikke umiddelbart foreligger enighed om en NOAEL for PFOA. MoS beregningerne vil derfor blive foretaget for tre scenarier med følgende udgangspunkter:

- **Scenarie 1 (dosis-approach):** Ekstern Oral NOAEL= 0,06 mg/kg lgv/dag (Perkins *et al.* 2004), som er den laveste NOAEL-værdi fra dyrestudier. Dette studie anvendes også af EFSA, som dog omregner til en BMDL₁₀ på 0,3 mg/kg lgv/dag inden der appliceres en sikkerhedsfaktor på tilsammen 200. Idet det antages at den orale absorption er 93 % (angivet i IARC, 2017) beregnes en intern NOAEL på: 0,056 mg/kg lgv/dag.
- **Scenarie 2 (dosis-approach):** Ekstern Oral NOAEL= 1 mg/kg lgv/dag (Lau *et al.* 2006), som RAC i deres vurdering af PFOA foreslår som NOAEL (ECHA, 2015a). Som ovenfor beregnes en intern NOAEL på 0,93 mg/kg lgv/dag.
- **Scenarie 3 (serum-koncentration approach):** Som diskuteret flere steder ovenfor er udskillelsen af PFOA i mennesker meget forskelligt fra den i forsøgsdyr. For at tage højde for denne forskel foretages også en risikovurdering, hvor der sammenlignes interne serumkoncentrationsværdier. Som NOAEL anvendes 20.000 ng/mL (svarende til den eksterne NOAEL på 1 mg/kg lgv/dag gengivet ovenfor) bestemt i Lau *et al.* (2006), som også anvendes i RACs risikovurdering (ECHA, 2015a).

5. Eksponeringsvurdering

5.1 Indledning

Eksponeringsscenarierne vil som konkluderet i kapitel 3 blive udarbejdet for følgende produkttyper:

- Bodylotion
- CC cream/foundation
- Concealer

5.2 Metode

Vurdering af eksponering og systemisk risiko ved brug af kosmetiske produkter indeholdende PFAS er udført i overensstemmelse med de principper, der er angivet i vejledningen til sikkerhedsvurdering af kemiske stoffer i kosmetiske produkter fra EU's Videnskabelige Komite for Forbrugersikkerhed (SCCS, Scientific Committee for Consumer Safety): "The SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Products and Their Safety Evaluation" (SCCS, 2016) (denne betegnes herefter "Notes of Guidance").

Perfluorooctansyre (PFOA) er som beskrevet i afsnit 4.2.6.5 valgt som et referencestof. Tabel 15 viser en oversigt over de produkttyper, som de udvalgte stoffer er fundet i.

Tabel 15 Oversigt over produkttyper de udvalgte PFAS forekommer i, jf. resultaterne fra de kemiske analyser

Stofnavn	Ansigtsscreme	Bodylotion	Ansigtsscrub	Foundation/ BB cream/ CC cream	Eyelinert	Pudert	Øjenskygge	Highlighter	Concealer
Perfluorooctansyre (PFOA)	x	x		x			x	x	x
Perfluorbutansyre (PFBA)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Perfluorpentansyre (PFPeA)	x	x	x	x		x	x	x	x
Perfluorhexansyre (PFHxA)	x	x	x	x		x	x	x	x
Perfluorheptansyre (PFHpA)	x	x	x	x		x	x	x	x

Der opstilles eksponeringsscenarier for følgende brugssituationer, som de udvalgte stoffer bl.a. anvendes i:

- Bodylotion
- CC cream/foundation
- Concealer

De to sidstnævnte produkttyper er som også beskrevet i afsnit 3.3.1 udvalgt på baggrund af, at de højeste koncentrationer af de udvalgte stoffer er fundet i disse produkttyper. Bodylotion er tilføjet da denne produkttype anvendes i de største mængder på hele kroppen.

Opstilling af eksponeringsscenarierne for de udvalgte stoffer er beskrevet nedenfor og følger principperne i Notes of Guidance (SCCS, 2016).

Den systemiske eksponeringsdosis (Systemic Exposure Dosage, SED) er fastsat i et scenarie for en voksen person (standardvægt 60 kg) ved at anvende de standardparametre, der angives i Notes of Guidance (SCCS, 2016). Ingen af de analyserede produkter er markedsført til børn.

Den daglige eksponering beregnes ved hjælp af nedenstående formel, hvor SED beregnes som en funktion af mængden af det kosmetiske produkt, der påføres dagligt, koncentrationen af stoffet i det færdige kosmetiske produkt, den dermale absorption af det pågældende stof og en gennemsnitlig menneskelig legemsvægtværdi:

$$SED = A \left[\frac{mg}{kg \text{ lgv} \times dag} \right] \times C[\%]/100 \times DA_p[\%]/100$$

A (mg/kg lgv/dag) = Anslået daglig eksponering for et kosmetisk produkt per kg legemsvægt

C (%) = Koncentration af stoffet i det færdige kosmetiske produkt, udtrykt i procent

DA_p (%) = Dermal Absorption udtrykt som en procentdel

lgv (kg) = Legemsvægt

5.2.1 Eksponeringsscenarier

Som nævnt ovenfor er der udvalgt tre produkttyper til eksponeringsvurderingen. Da ingen af de udvalgte produkter forekommer på spray-form, og fordi der ikke er tale om flygtige stoffer antages eksponering via inhalation derfor ikke at være relevant i nærværende projekt. Oral eksponering antages heller ikke for værende relevant, da ingen produkter til læber er blevet identificeret, og utilsigtet indtagelse af produkterne antages at være yderst sjældent, da de identificerede produkter udelukkende er målrettet voksne forbrugere. Der vil således kun tages udgangspunkt i et dermatalt eksponeringsscenarie.

5.2.2 Data anvendt i eksponeringsberegningerne

Data for den anslåede daglige eksponering (A) er angivet i "Notes of guidance" for forskellige produkttyper (SCCS, 2016). I tilfælde af, at der ikke er angivet mængder for den daglige eksponering for en given produkttype, estimeres denne på basis af data for andre, lignende produkttyper.

Tilbageholdelsesfaktoren er et udtryk for hvordan produktet anvendes, dvs. om produktet bliver på huden (leave-on produkter) eller om det vaskes af (rinse-off produkter) eller fortyndes (ved produkter der skal anvendes på våd hud eller vådt hår). I dette tilfælde er alle tre produkter (bodylotion, CC cream/foundation og concealer) leave-on produkter, som ikke fortyndes, og tilbageholdelsesfaktoren er derfor 1.

Tabel 16 Data for den anslåede daglige eksponering for relevante produkttyper ifølge Notes of Guidance. SCCS antager en standard legemsvægt på 60 kg (SCCS, 2016).

Produkttype	Relativ mængde anvendt (mg/kg lgv/dag)	Tilbageholdelsesfaktor	Anslået (relativ) daglig ekspone-ring (A) (mg/kg lgv/dag)	Kommentar
Bodylotion	123,2	1	123,2	
Flydende foundation/BB-/CC cream	7,90	1	7,90	
Concealer	3,95	1	3,95	Der er ikke angivet nogen værdi for concealer. Det antages at den daglige eksponering er ½ gange den værdi der er anvendt for flydende foundation*

* Denne antagelse er baseret på hvordan en concealer typisk anvendes. Concealeren er ofte tykkere i konsistensen end foundation og anvendes pletvist i ansigtet til at dække mørke røde under øjnene, urenheder og lignende, hvorimod foundation typisk anvendes i hele ansigtet. Det kan dog ikke udelukkes at nogen forbrugere anvender concealer til at dække et større areal i ansigtet og eksponeringen sættes derfor til halvdelen af den værdi, der anvendes for flydende foundation.

I vurderingen af eksponeringen anvendes der i første omgang data for totalt PFAS-indhold (beregnet som summen af de enkelte målte PFAS) for relevante produkttyper. Den højeste målte total-PFAS koncentration indenfor hver produkttype vil blive anvendt i beregningen – se Tabel 17.

PFOA og de andre PFCA, der blev analyseret i de kosmetiske produkter, antages at kunne forekomme både som syrer og salte afhængigt af pH. Da hudabsorptionen antages at være væsentlig større for syren end for salte (se afsnit 4.2.1.5), regnes på to situationer; en for worst-case absorption for salte og en for worst-case absorption for syren.

1. Der regnes med 2 % hudabsorption, som et konservativt bud på, hvor stor en del af saltene der absorberes (bl.a. anvendt i Lassen *et al.* (2015)).
2. Der regnes med 70 % hudabsorption i den situation, hvor det antages at alt PFAS forekommer i form af syren. Denne værdi er baseret på data fra Franko *et al.* (2012) for PFOA (som syre). Studiet indikerede et optag gennem huden på 23-25 % i mennesker, mens ca. 45 % blev påvist i epidermis. Ved anvendelse af 70 % dermal absorption antages det således meget konservativt at de 45 % i epidermis også bliver systemisk tilgængeligt. Anvendelse af denne værdi på 70 % er yderligere konservativt, da det som nævnt ovenfor langt fra vil være al PFOA som forefindes på syreformen i produkterne.

Tabel 17 Højeste værdier for totalt PFAS-indhold i de udvalgte produkttyper, jf. de kemiske analyser. Værdierne er angivet i ng/g og derudover omregnet til %-mæssigt indhold i produkterne.

Produkttype	Total PFAS-indhold [ng/g]	Totalt PFAS indhold [%]
Bodylotion nr. 21a	83	$8,3 \times 10^{-6}$
Concealer nr. 4a	10.700	$1,07 \times 10^{-3}$
Foundation nr. 14a	4.970	$4,97 \times 10^{-4}$

5.2.3 Beregning af den systemiske eksponeringsdosis

Resultaterne for beregning af SED for hhv. 2 % og 70 % hudabsorption ses nedenfor i Tabel 18 og Tabel 19.

Tabel 18 Beregning af SED for totalt PFAS-indhold for de udvalgte produkttyper (2 % hudabsorption (PFOA som salt (APFO))).

Produkttype	Beregning af SED
Bodylotion	$SED = 123,2 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{8,3 \times 10^{-6} \%}{100} \times \frac{2 \%}{100} = 2,05 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}$
Concealer	$SED = 3,95 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{1,07 \times 10^{-3} \%}{100} \times \frac{2 \%}{100} = 8,45 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}$
Flydende foundation	$SED = 7,9 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{4,97 \times 10^{-4} \%}{100} \times \frac{2 \%}{100} = 7,85 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}$

Tabel 19 Beregning af SED for totalt PFAS-indhold for de udvalgte produkttyper (70% hudabsorption (PFOA)).

Produkttype	Beregning af SED
Bodylotion	$SED = 123,2 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{8,3 \times 10^{-6} \%}{100} \times \frac{70 \%}{100}$ $= 7,16 \times 10^{-6} \text{ mg/kg lgv/dag}$
Concealer	$SED = 3,95 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{1,07 \times 10^{-3} \%}{100} \times \frac{70 \%}{100}$ $= 2,96 \times 10^{-5} \text{ mg/kg lgv/dag}$
Flydende foundation	$SED = 7,9 \text{ mg/kg lgv/dag} \times \frac{4,97 \times 10^{-4} \%}{100} \times \frac{70 \%}{100} = 2,75 \times 10^{-5} \text{ mg/kg lgv/dag}$

Det ses, at den højeste anslåede daglige eksponering (SED) for total PFAS findes ved brug af concealeren. Dette skyldes primært det forholdsvis høje indhold af PFAS i det konkrete produkt fundet ved de kemiske analyser.

For det tredje scenarie (serum-koncentration approach) beskrevet i afsnit 4.2.6.5 skal den estimerede eksterne eksponeringsdosis omregnes til en intern koncentration. Dette gøres på linje med omregningerne mellem ekstern dosis og intern koncentration i mennesker foretaget i Bernauer (2010) vha. følgende formel:

$$\text{Intern koncentration [mg/mL]} = \frac{\text{Ekstern dosis [mg/kg lgv/dag]} \times \text{absorberet fraktion}}{\text{Clearance [ml/dag/kg lgv]}}$$

$$= \frac{SED \text{ [mg/kg lgv/dag]}}{\text{Clearance [ml/dag/kg lgv]}}$$

SED er beregnet ovenfor for hhv. PFOA som salt og som syre (Tabel 18 og Tabel 19), hvilket vil sige hhv. $8,45 \times 10^{-7}$ og $2,96 \times 10^{-5}$ mg/kg lgv/dag (for concealeren)

Der anvendes en værdi for total clearance¹⁷ angivet i Bernauer (2010) på 0,051 ml/dag/kg¹⁸. Det giver en intern koncentration for de to hudabsorptions-situationer:

2 % hudabsorption (PFOA som salt (APFO)) beregnet som total PFAS:

$$\frac{8,45 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}}{0,051 \text{ ml/dag/kg}} = 1,66 \times 10^{-5} \text{ mg/ml (svarende til 16,6 ng/ml)}$$

70 % hudabsorption (PFOA som syre) beregnet som total PFAS:

$$\frac{2,96 \times 10^{-5} \text{ mg/kg lgv/dag}}{0,051 \text{ ml/dag/kg}} = 5,80 \times 10^{-4} \text{ mg/ml (svarende til 580 ng/ml)}$$

Da der, som beskrevet i afsnit 4.2.1.5 og 5.2.2, er usikkerhed omkring, hvad den reelle hudabsorption er, er det relevant at sammenligne de ovenfor beregnede interne koncentrationer af PFOA med målte værdier. De beregnede interne koncentrationer af PFOA er beregnet ud fra det totale PFAS indhold i concealeren (produkt nr.4), hvor PFOA udgør ca. 22 % af det totale

¹⁷ Clearance er et mål for den hastighed, hvormed kroppen eliminerer et givet stof udtrykt ved eliminationshastigheden i forhold til koncentrationen af stoffet i blodet.

¹⁸ Bernauer (2010) angiver en clearance mellem 0,051-0,108 ml/dag/kg. Som worst-case anvendes den laveste værdi i dette interval.

PFAS indhold (2.300 ng/g af 10.600 ng/g). Når man tager højde for dette i beregningerne ovenfor, får man de interne koncentrationer af PFOA til 3,7 ng/ml og 127,6 ng/ml for henholdsvis 2 og 70 % hudabsorption.

I baggrundsdokumentet for REACH Annex XV forslaget til restriktioner for PFOA (ECHA, 2015b) oplystes serum/plasma koncentrationer af PFOA baseret på studier fra flere EU lande. På baggrund af disse data konkluderer RAC i den endelige vurdering (ECHA, 2015a), at der til risikokarakteriseringen skal anvendes en serumværdi på 3,5 ng/ml for den typiske voksne forbruger og en værdi på 21 ng/ml som "reasonable worst case" for den voksne forbruger. Det skal understreges, at der forventes at være mange andre kilder end kosmetiske produkter til disse serumniveauer, så som f.eks. fødevarer, drikkevand og indtag af støv i husholdningen, der indeholder PFOA og/eller PFOA relaterede stoffer.

Som det ses ligger den beregnede interne koncentration på 127,6 ng/ml fra ét kosmetisk produkt (concealeren) ved en antaget hudabsorption på 70 % langt over de værdier RAC anvender til risikokarakteriseringen. Hvis der i stedet regnes med en hudabsorption på 25 % (som fundet i Franko *et al.*, 2012 jf. afsnit 5.2.2) får man en beregnet intern koncentration på 45,7 ng/ml for concealeren (produkt 4), hvilket også må siges at være højt sammenlignet med de værdier RAC angiver.

6. Risikovurdering

6.1 Indledning

Risikovurderingen foretages trinvist/iterativt, hvilket betyder at i første omgang regnes der med det totale indhold af PFAS fra Tabel 10, og der tages ikke hensyn til potensen af de enkelte PFAS-stoffer, idet det antages at alle identificerede PFAS-stoffer er ligeså potente som den mest potente PFAS (worst-case betragtning i forhold til farevurdering). De højeste beregnede eksponeringsværdier for totalt PFAS-indhold vil således blive holdt op imod NOAEL-værdien for PFOA, som den mest potente af de undersøgte PFAS. Hvis der ikke identificeres en risiko i første trin, er det ikke nødvendigt at gå videre. Hvis der i dette første trin identificeres en risiko, bliver risikovurderingen udvidet, således at der tages højde for indhold og potens af de enkelte PFAS-stoffer, for på den måde at afklare om risikoen identificeret i første trin er reel.

6.2 Metode

Risikovurderingen følger principperne i "Notes of Guidance" (SCCS, 2016), og er baseret på en beregning af Margin of Safety (MoS). Margin of Safety (MoS) er en sikkerhedsmargen, der udtrykker forholdet mellem 'No Observed Adverse Effect' niveauet (NOAEL) udtrykt som en intern værdi for den kritiske effekt og den teoretiske, forventede, eller skønnede interne eksponeringsdosis eller koncentration.

For at konkludere at der er lille eller ingen risiko, skal MoS være større end den sikkerhedsfaktor (assessment factor), som man ville fastsætte hvis man foretager risikovurdering som f.eks. under REACH. Denne faktor anvendes for at tage højde for ekstrapolering fra en gruppe forsøgsdyr til et gennemsnitligt menneske ("interspecies forskelle") og derefter fra gennemsnitlige mennesker til følsomme subpopulationer ("intraspecies forskelle"), samt evt. andre usikkerheder i datagrundlaget. I Notes of Guidance angives en standardværdi på 100 (dækkende default sikkerhedsfaktorer på 10 for intraspecies forskelle og på 10 for interspecies forskelle). Derfor, som tommelfingerregel: hvis den beregnede sikkerhedsmargin er mindre end 100, indikerer dette som udgangspunkt en risiko for forbrugerne.

REACH vejledningen anvender de samme default sikkerhedsfaktorer for inter- og intraspecies når risikoen forbrugere skal vurderes. Såvel REACH vejledningen, som Notes of Guidance foreskriver, at der kan afviges fra disse default faktorer, når det specifikke datagrundlag giver anledning hertil eller hvis man på anden måde tager højde for forskelle mellem mennesker, eller mellem mennesker og dyr. Dette vurderes fra sag til sag.

For de to dosis-approach scenarier opstillet i afsnit 4.2.6.5 beregnes MoS ud fra følgende ligning:

$$MoS = \frac{NOAEL_{sys}}{SED}$$

hvor $NOAEL_{sys}$ er det systemiske (interne) NOAEL værdi og SED er den systemiske (interne) eksponeringsdosis af stoffet som beskrevet og estimeret ovenfor i afsnit 5.2.3.

For det tredje scenarie opstillet i afsnit 4.2.6.5 (baseret på serum-koncentrationer) beregnes MoS som:

$$MoS = \frac{NOAEL \text{ (som serum koncentration)}}{\text{Estimeret serum koncentration som følge af eksponering}}$$

Der anvendes tre NOAEL-værdier for PFOA (se Tabel 20), som forklaret i afsnit 4.2.6.5. Beregningen vil blive foretaget for concealeren, da eksponeringen er størst for dette produkt.

Tabel 20 Anvendte NOAEL værdier til risikovurderingen (se afsnit 4.2.6.5 for yderligere forklaring)

Stofnavn	Scenarie	Anvendt NOAEL værdi (mg/kg lgv/dag)
Perfluorooctansyre (PFOA)	Scenarie 1 (intern dosis)	0,056 mg/kg lgv/dag
	Scenarie 2 (intern dosis)	0,93 mg/kg lgv/dag
	Scenarie 3 (serum koncentration)	20.000 ng/mL

6.3 Beregning af MoS

Som beskrevet i afsnit 5.2.2 vil MoS beregningen blive foretaget både med antagelse af 2 % hudabsorption (antaget worst-case absorption for PFOA som salt (APFO), samt 70 % hudabsorption (antaget worst-case absorption for PFOA som syre).

For totalt PFAS-indhold, hvor 2 % absorption antages bliver MoS følgende for det udvalgte produkt:

Scenarie 1:

$$MoS_{concealer} = \frac{0,056 \text{ mg/kg lgv/dag}}{8,45 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}} = 66.012$$

Scenarie 2:

$$MoS_{concealer} = \frac{0,93 \text{ mg/kg lgv/dag}}{8,45 \times 10^{-7} \text{ mg/kg lgv/dag}} = 1.100.201$$

Scenarie 3:

$$MoS_{concealer} = \frac{20.000 \text{ ng/ml}}{16,6 \text{ ng/ml}} = 1.207$$

For totalt PFAS-indhold, hvor 70 % absorption antages bliver MoS følgende for det udvalgte produkt:

Scenarie 1:

$$MoS_{concealer} = \frac{0,056 \text{ mg/kg lgv/dag}}{2,96 \times 10^{-5} \text{ mg/kg lgv/dag}} = 1.886$$

Scenarie 2:

$$MoS_{concealer} = \frac{0,93 \text{ mg/kg lgv/dag}}{2,96 \times 10^{-5} \text{ mg/kg lgv/dag}} = 31.434$$

Scenarie 3:

$$MoS_{concealer} = \frac{20.000 \text{ ng/ml}}{580 \text{ ng/ml}} = 34$$

Som beskrevet i afsnit 6.2 angives i Notes of Guidance en standardværdi for sikkerhedsfaktoren på 100. De beregnede MoS er, som det ses, langt over 100 i de scenarier, som er baseret på NOAEL og eksponering udtrykt som dosis (scenarie 1 og 2). Dette gælder for såvel den situation, hvor det antages 2 % hudabsorption, som den hvor der antages 70 % hudabsorption.

I scenarie 3, hvor der opereres med NOAEL og eksponering i serum-koncentrationer, er der implicit taget højde for den meget væsentlige forskel mellem mennesker og forsøgsdyr (interspecies forskel), der er i serum elimination/clearance. RAC anvender den angivne NOAEL

(20.000 ng/l), som udgangspunkt for deres vurderinger og opererer for denne NOAEL med en 'overall assessment factor' på 25 for den generelle befolkning, hvoraf interspecies faktoren er reduceret fra en default på 10 til en faktor til 2.5. Som tidligere beskrevet (se afsnit 6.2) kan der på samme vis afviges fra anvendelse af default-faktorer ifølge principperne i Notes of Guidance. Med samme antagelse som RAC – at der i dette scenarie 3 er taget højde for en del af interspecies-forskellene – skal MoS således være over 25 for at konkludere at der ikke er indikationer på risiko for forbrugere. Det ses at de beregnede MoS i scenarie 3 for concealeren på henholdsvis 1.207 og 34 er højere end 25.

Ovenstående beregninger gælder for de enkelte produkter hver for sig. På tilsvarende vis kan man beregne MoS, hvis man antager at de tre produkter (bodylotion nr. 21a, concealer nr. 4a og foundation nr. 14a) anvendes samtidig. Dette gøres i princippet ved at beregne en samlet SED for de tre produkter (summen af SED for hvert af de tre produkter i Tabel 18 og Tabel 19) og følge fremgangsmåden for beregning af MoS i afsnit 6.2. Man skal dog være opmærksom på, at man typisk vil anvende en mindre mængde concealer, hvis man samtidig anvender foundation, som beskrevet i Tabel 16. Der er ikke angivet nogen værdi for den anslåede daglige eksponering af concealer i "Notes of guidance", men hvis man i scenarie 3 (baseret på serum-koncentrationer) med 70 % hudabsorption regner baglæns ser man, at man opnår en MoS på under 25, hvis man dækker mere end 1/10 af ansigtet med concealeren (nr. 4a) samtidig med at den anslåede daglige eksponering for bodylotion (nr. 21a) og foundation (nr. 14a) antages at være som angivet i Tabel 16. Det skal dog understreges, at i dette scenarie er alle andre parametre (hudabsorption, total PFAS som PFOA og total clearance) end den anslåede daglige eksponering beregnet som worst case. Beregningen betragtes derfor som konservativ/ekstrem worst-case.

Hvis man laver en tilsvarende beregning med 25 % hudabsorption (som i Franko *et al.*, 2012 jf. afsnit 5.2.2), får man en MoS på over 25 for de tre produkter anvendt samtidig – også hvis man antager, at hele ansigtet dækkes med concealeren samtidig med, at den anslåede daglige eksponering for bodylotion og foundation antages at være som i Tabel 16. Dette scenarie vurderes som nævnt ikke at være realistisk, da man normalt ikke vil anvende så store mængder concealer samtidig med, at man anvender foundation.

7. Konklusion og diskussion

Som det ses i afsnit 6.3 er de beregnede MoS for de enkelte kosmetiske produkter langt over 100 i de scenarier, som er baseret på NOAEL og eksponering udtrykt som dosis (scenarie 1 og 2). Dette gælder for såvel den situation hvor det antages 2 % hudabsorption, som den hvor der antages 70 % hudabsorption. Det samme er tilfældet for scenarie 3, hvor der opereres med NOAEL og eksponering i serum-koncentrationer, hvis der regnes med 2 % absorption.

Til gengæld, giver scenarie 3 med en antagelse om 70 % absorption en estimeret MoS på 34. Det skal nævnes, at der i dette scenarie, ved at operere med NOAEL og eksponering i serum-koncentrationer, er taget højde for den meget væsentlige interspecies forskel (mellem mennesker og forsøgsdyr) der er i serum elimination/clearance. RAC anvender den angivne NOAEL (20.000 ng/l), som udgangspunkt for deres vurderinger og opererer for denne NOAEL med en 'overall assessment factor' på 25 for den generelle befolkning, hvoraf interspecies faktoren (forskellen mellem dyr og menneske) er reduceret fra en default på 10 til en faktor til 2.5. Som tidligere beskrevet (se afsnit 6.2) kan der på samme vis afviges fra anvendelse af default-faktorer ifølge principperne i Notes of Guidance. Med samme antagelse som RAC – at der i dette scenarie 3 er taget højde for en del af interspecies-forskellene – skal MoS således være over 25 for at konkludere at der ikke er indikationer på risiko for forbrugere. Det ses at den beregnede MoS på 34 er højere end 25, hvilket derfor indikerer at de enkelte kosmetiske produkter i sig selv ikke udgør nogen risiko for forbrugere i scenarie 3.

En MoS på under 25 og dermed en risiko i scenarie 3, kan dog ikke udelukkes, hvis en forbruger anvender de tre kosmetiske produkter samtidig. Dette er tilfældet, hvis concealeren anvendes i mere end 1/10 af ansigtet og bodylotion og foundation anvendes som antaget i afsnit 6.2.

Det skal dog igen understreges at den foretagne vurdering er meget konservativ/ekstrem worst-case af følgende årsager:

- Den dermale absorption er sat til 70 % hvilket er konservativt. Som nævnt tidligere er værdien baseret på et studie (Franko *et al.* 2012) som viste at ca. 25 % PFOA (som syre) blev optaget gennem huden og at 45 % blev tilbageholdt i epidermis. Ved at regne med 70 % hudabsorption antages det at også den i epidermis tilbageholdte andel af PFOA vil blive systemisk tilgængeligt, hvilket er en meget konservativ antagelse. Hvis der i stedet regnes med 25 % hudabsorption ville MoS for det enkelte kosmetiske produkt blive 97 i scenarie 3. Hvis concealeren anvendes i 1/10 af ansigtet og bodylotion og foundation anvendes som antaget i afsnit 6.2 og der regnes med 25 % hudabsorption ville MoS blive 70 i scenarie 3.
- Det er antaget at alt PFAS målt i de kemiske analyser forekommer som PFOA, som på basis af de tilgængelige data må antages at være den mest toksiske og den PFCA som elimineres langsomst fra menneskekroppen. Dette er igen en meget konservativ antagelse. Hvis der regnes på PFOA-koncentrationen alene eller på en 'gennemsnitlig' NOAEL for de udvalgte stoffer (som vil være højere end den for PFOA alene) ville MoS blive væsentligt større.

Alt i alt må det på basis af de opstillede meget konservative scenarier og de nul-effekt-værdier som anvendes regulatorisk i EU vurderes, at de målte koncentrationer af PFCA i kosmetiske produkter i sig selv ikke udgør en risiko for forbrugerne. En risiko kan dog ikke helt udelukkes i det mest konservative scenarie, hvis flere kosmetiske produkter indeholdende PFAS anvendes samtidig – dette meget konservative scenarie vurderes dog ikke at være særligt realistisk.

Ovenstående konklusion er som nævnt baseret på studier som p.t. anses som relevante for kvantitativ risikovurdering i EU. Det skal nævnes at en række studier af PFOA indikerer, at der kunne være effekter ved lavere niveauer. Disse studier blev i RAC vurderingen dog ikke anset for at være egnede til kvantitativ risikovurdering (ECHA, 2015a,b).

En anden usikkerhed er det forhold, at PFOA og andre PFCA elimineres meget langsommere fra serum i mennesker end fra serum i forsøgsdyr. Det er ovenfor søgt at tage højde for dette i scenarie 3. En usikkerhed ved det scenarie er at ekstern dosis er omregnet teoretisk til interne koncentrationer. En anden kinetik-usikkerhed er, at scenariet ikke direkte tager højde for forskelle i deponering i organer mellem mennesker og dyr.

Til trods for at risikovurderingen, på basis af de målte koncentrationer af PFCA viser, at det enkelte kosmetiske produkt i sig selv ikke udgør en risiko for forbrugerne, overskrider koncentrationerne i produkt 4 og 17 både den kommende grænseværdi på 25 ng/g for PFOA og den foreslåede sum grænseværdi for C₉-C₁₄ PFCA på 25 ng/g. Produkt nr. 10, 16, 21 og 23 overskrider også den foreslåede sum grænseværdi for C₉-C₁₄ PFCA.

PFOA, salte heraf og PFOA-beslægtede stoffer forbydes fra 4. juli 2020. Der er 6. oktober 2017 indsendt forslag om at forbyd C₉-C₁₄ PFCA, salte heraf og C₉-C₁₄ PFCA-beslægtede stoffer til ECHA. Da C₉-C₁₄ PFCA, PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA, PFBA og andre PFAA er ekstremt persistente stoffer, vil hver udledning af disse stoffer eller deres precursore bidrage til en akkumulering i miljøet og dermed potentielt også til en øget eksponering af mennesker via miljøet.

Endvidere skal det nævnes at kosmetiske produkter kan indeholde lipofile precursere, som potentielt kan optages gennem huden, og som efter optagelsen i ukendt omfang kan metaboliseres til PFAS. I de kemiske analyser er disse ikke kvantificeret. Analysen af TOrF giver en billede af mængden af totalt organisk fluor i produktet, men det er stadig uvist hvor stor en del af dette der består af lipofile precursere, som kan nedbrydes til PFAS. Det kan derfor ikke ud fra de kemiske analyser foretaget, estimeres hvad et eventuelt indhold af lipofile precursere bidrager til ift. den PFAS koncentration, som forekommer i den forbruger som anvender det kosmetiske produkt.

Alt i alt kunne der tages mere højde for ovenstående usikkerheder, hvis der kunne gennemføres biomonitering på forbrugere som anvender de vurderede kosmetiske produkter. Et sådant studie ville dog være bekosteligt og det kunne muligvis være svært at finde en relevant kontrolgruppe.

Det er ovenfor antaget, på basis af foreliggende viden, at PFOA er den mest toksiske PFAS. Som tidligere diskuteret er der dog en række usikkerheder forbundet med denne antagelse. Vi ved således for lidt om PFCA med andre kædelængder til at kunne udelukke, at disse stoffer i nogle tilfælde kan være ligeså eller mere sundhedsfarlige end PFOA. Derudover er det bekymrende, at PFBA og PFHxA i højere grad end PFOA akkumuleres i hjernevævet fra mennesker. Der er ikke data til at belyse mulige effekter af dette, men stoffernes generelle overfladeaktive egenskaber, der betyder uønskede ændringer af cellemembranernes funktion, er bekymrende.

Endelig kan det nævnes at mange toksicitetsstudier er baseret på PFAS-saltene, som ikke som udgangspunkt kan antages at have samme toksikologiske profil som syrerne. Det er dog en gængs regulatorisk fremgangsmåde at anvende disse studier til vurdering af såvel saltene som syrerne.

Ovenstående risikovurderinger og betragtninger gælder for systemiske effekter. Flere PFAS, specielt når de forekommer som syrer, kan virke lokalirriterende, hvilket også er reflekteret i de

tilgængelige data for klassificering og mærkning af stofferne. Da kosmetiske produkter anvendes på huden og flere produkter omkring øjnene, er det relevant at overveje om de kunne virke irriterende. De målte PFAS koncentrationer i produkterne er dog meget lave og ligger langt under klassifikationsgrænsen for produkterne. Der er ikke identificeret information, som indikerer, at PFAS skulle være sensibiliserende, hverken i sig selv eller som bestanddel af kosmetiske produkter.

Det skal slutteligt nævnes, at denne undersøgelse har fokuseret på PFAS i kosmetiske produkter og at der i projektet kun er analyseret for de enkelte PFAS, fortrinsvis PFCA, som der findes kommercielle analysemetoder for. Der er således ikke set på samtidig eksponering fra andre kilder eller fra andre stoffer med samme virkemekanismer. Som det ses af de kemiske analyser er det totale organiske fluor-indhold større end indholdet af PFAS. Dette kan forklares med, at de fleste af de fluorholdige indholdsstoffer, der ifølge kortlægningen (Bilag 1) er tilsat de kosmetiske produkter, ikke er analyseret specifikt. Disse stoffer er oftest større og mere lipofile molekyler, som efter en eventuel hudoptagelse, kan nedbrydes i kroppen og frigøre PFAS. I hvor stort omfang dette sker, er ikke undersøgt i denne rapport, men potentielt er der mulighed for en større eksponering for PFAS herfra end fra de simple PFCA, der blev målt i produkterne, og som formentligt ikke i sig selv har været anvendt, men som formodes først og fremmest at stamme fra urenheder i råvarerne eller er dannet under produktionsprocesserne.

Fare og risiko forbundet med de øvrige organiske fluor-forbindelser er ikke vurderet i denne rapport, da der stadig mangler viden om disse stoffer.

Forkortelser

APFO	Ammoniumperfluoroctanoat
BMDL	Benchmark dosis
CAS	Chemical Abstract Service (kemisk klassificeringssystem)
CLP	Classification, Labelling and Packaging (EU forordning)
DNEL	Derived No Effect Level (det afledte nuleffektniveau)
ECHA	European Chemicals Agency (det Europæiske kemikalieagentur)
EFSA	Det Europæiske Fødevareagentur
ERK	Ekstracellulær signal-reguleret kinase
FTOH	Fluortelomeralkohol
4:2 FTS	4:2 Fluorotelomersulfonat
6:2 FTS	6:2 Fluorotelomersulfonat
8:2 FTS	8:2 Fluorotelomersulfonat
HPFHpA	7H-Dodecafluorheptansyre
IARC	International Agency for Research on Cancer
Igv	Legemsvægt
JNK	c-Jun N-terminal [®] kinase
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
MoS	Margin of Safety
MTD	Maksimalt tolereret dosis
NaPFHx	Natriumperfluorhexanoat
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
PAP	Polyfluoroalkyl phosphat estere
PBPK-model	Fysiologisk baseret farmako-kinetisk model
PBT	Persistent, bioakkumulerbar og toksisk
PF-3,7-DMOA	Perfluor-3,7-dimethyloctansyre
PFAA	Perfluoralkylsyre
PFAS	Perfluoralkyl- og polyfluoralkylstoffer /fluoralkylstoffer
PFBA	Perfluorbutansyre
PFBS	Perfluorbutansulfonat/sulfonsyre
PFCA	Perfluorcarboxylsyre
PFDA	Perfluordekansyre
PFDa/PFDoDA	Perfluordodekansyre
PFDS	Perfluordekansulfonat
PFHpA	Perfluorheptansyre
PFHpS	Perfluorheptansulfonat/sulfonsyre
PFHxA	Perfluorhexansyre
PFHxS	Perfluorhexansulfonat/sulfonsyre
PFNA	Perfluornonansyre

PFPeA	Perfluoropentansyre
PFPrA	Perfluorpropansyre
PFOA	Perfluorooctansyre
PFOS	Perfluorooctansulfonat/sulfonsyre
PFOSA	Perfluorooctansulfonamid
PFTeDA/PFTeA	Perfluortetradecansyre
PFTTrA/PFTTrDA	Perfluortridecansyre
PFUnDA/PFUnA	Perfluorundecansyre
PPAR α	Peroxisome proliferator-activated receptor- α
PTFE	Polytetrafluorethylen
RAC	The Committee for Risk Assessment (Udvalg for Risikovurdering under ECHA)
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (EU forordning)
SCCS	Scientific Committee for Consumer Safety
SED	Systemic Exposure Dosage
SVHC	Substances of Very High Concern (særligt problematiske stoffer på Kandidatlisten under REACH)
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindende globulin
TDI	Tolerabel daglig indtagelse
TOrF	Totalt organisk fluor
TTR	Transthyretin
UN nr.	United Nations number
VKH	Brancheforeningen Dansk Vask- Kosmetik- og Husholdningsindustri
vPvB	Meget persistent/meget toksisk

Referencer

- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C (2007). Perfluorooctanoic Acid–Induced Developmental Toxicity in the Mouse is Dependent on Expression of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor- α . *Toxicol Sci* 98(2): 571–581.
- Antignac J-P., Veyrand B., Kadar H., Marchand P., Oleko A., Le Bizec B., Vandentorren S. (2013). Occurrence of perfluorinated alkylated substances in breast milk of French women and relation with socio-demographical and clinical parameters: Results of the ELFE pilot study. *Chemosphere*, 91, 802–808.
- Bernauer, U. (2010). Critical Appraisal on DNEL Derivation on PFOA. Præsentation ved "Workshop on PFOA and its ammonium salt", Bruxelles, May 2010.
http://www.emergingcontaminants.eu/application/files/8514/5260/6210/30_EU_Workshop_PF_OA_Bernauer.pdf
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC (2001). Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci*, 60(1):44–55.
- Biegel LB, Liu RCM, Hurtt ME, Cook JC (1995). Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: in vitro, in vivo and ex vivo studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 134: 18-25.
- Bjork, J.A., Wallace, K.B. (2009). Structure-activity relationships and human relevance for perfluoroalkyl acid induced transcriptional activation of peroxisome proliferation in liver cell cultures. *Toxicol Sci*, 111: 89-99.
- Buhrke T, Kibellus A, Lampen A (2013). In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicol Lett*; 218: 97-104.
- Burkemper JL, Aweda TA, Rosenberg AJ, Lunderberg DM, Peaslee GF, Lapi SE (2017). Radiosynthesis and Biological Distribution of ^{18}F -Labeled Perfluorinated Alkyl Substances. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 4: 211–215.
- Burns DC, Ellis DA, Li H, McMurdo CJ, Webster E (2008). Experimental pKa Determination for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and the Potential Impact of pKa Concentration Dependence on Laboratory-Measured Partitioning Phenomena and Environmental Modeling. *Environ. Sci. Technol.*, 42 (24): 9283–9288.
- Butenhoff JL, Bjork JA, Chang SC, Ehresman DJ, Parker GA, Das K, Lau C, Lieder PH, van Otterdijk FM, Wallace KB (2012). Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrates in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reprod Toxicol* 2033: 513-30.
- Čabala R, Nesměrál K, Vlasáková T (2017). Dissociation constants of perfluoroalkanoic acids. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 148 (9): 1679–1684.
- Cassone CG, Vongphachan V, Chiu S, Williams KL, Letcher RJ, Pelletier E, Crump D, Kennedy SW (2012). *In ovo* effects of perfluorohexane sulfonate and perfluorohexanoate on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos. *Toxicol. Sci.* 127: 216-224.

Chang, S. C., Das, K., Ehresman, D. J., Ellefson, M. E., Gorman, G. S., Hart, J. A., Noker, P. E., Tan, Y. M., Lieder, P. H., Lau, C., Olsen, G. W., Butenhoff, J. L. (2008). Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicol. Sci.*, 104: 40–53.

Chen, Y. M., Guo, L. H. (2009) Fluorescence study on site-specific binding of perfluoroalkyl acids to human serum albumin. *Arch. Toxicol.* 83:255–261.

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Myers, N.R., Shinohara, M., Stetson, P.L., Sved, D.W., (2009a). Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reprod. Toxicol.* 27, 400–406.

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Radovsky, A., Shinohara, M., (2009b). A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reprod Toxicol* 27: 342–351.

D'eon, J.C., Mabury, S.A. (2010). Uptake and elimination of perfluorinated phosphonic acids in the rat. *Environ Toxicol Chem* 29(6): 1319–1329.

Das, K.P., Grey, B.E., Zehr, R.D., Wood, C.R., Butenhoff, J.L., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Tan, Y.M., Lau, C. (2008). Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci*, 105: 173–181.

Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W, Jin YH, Hsieh WS, Lee YL and Chen PC, 2013. Serum Polyfluoroalkyl Concentrations, Asthma Outcomes, and Immunological Markers in a Case-Control Study of Taiwanese Children. *Environ Health Perspect* 121: 507–513

ECHA C&L fortegnelsen, 2017. <https://echa.europa.eu/da/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

ECHA (2017). Annex XV Restriction Report. Proposal for a restriction. C₉-C₁₄ PFCAs including their salts and precursors. <https://echa.europa.eu/documents/10162/ab1c11b0-4ec9-4287-b9c5-32cb98607152>.

ECHA (2015a). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related substances. Committee for Risk Assessment (RAC). Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). <https://echa.europa.eu/documents/10162/2f0dfce0-3dcf-4398-8d6b-2e59c86446be>

ECHA (2015b). Committee for Risk Assessment (RAC), Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on Perfluorooctanoic acid (PFOA), PFOA salts and PFOA-related substances. 4 December 2015. <https://echa.europa.eu/documents/10162/61e81035-e0c5-44f5-94c5-2f53554255a8>

ECHA (2015c). Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of PFNA and its sodium and ammonium salts. 4 December 2015. <https://echa.europa.eu/documents/10162/40352a80-661e-4c75-8a37-e82e2064b435>

ECHA (2014). Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of PFNA and its sodium and ammonium salts. 12 September 2014. <https://echa.europa.eu/documents/10162/0b290fee-19b7-4d7e-8365-312df5d1ae37>

ECHA (2013a). Member State Committee support document for identification of Pentadecafluorooctanoic Acid (PFOS) as a Substance of Very High Concern because of its CMR and PBT properties. Adopted on 14 June 2013.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/8059e342-1092-410f-bd85-80118a5526f5>

ECHA (2013b). Member State Committee support document for identification of Ammonium Pentadecafluorooctanoate (APFO) as a Substance of Very High Concern because of its CMR and PBT properties. Adopted on 14 June 2013.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/5e2c1e53-be98-4104-8b96-9cd88655a92a>

ECHA (2013c). ANNEX XV dossiers. Proposal for identification of a substance as a CMR 1a or 1b, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern. Pentadecafluorooctanoic Acid (PFOA). <https://echa.europa.eu/documents/10162/5519a346-50f5-4db9-af4e-dd7c520435b4>

EFSA (2016). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 15(1):4658. 41 pp

EFSA (2012). Perfluoroalkylated substances in food. EFSA Journal 2012; 10(6):2743-2798.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2743/epdf>

EFSA (2008). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No. EFSA-Q-2004-163, adopted on 21 February 2008). EFSA Journal 2008; 653:1-131.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2008.653/epdf>

Eriksen, K.T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., Møller, P. (2010). Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat Res*, 700: 39-43.

Fàbrega F, Kumar V, Benfenati E, Schuhmacher M, Domingo JL, Nadal M (2015). Physiologically based pharmacokinetic modeling of perfluoroalkyl substances in the human body. *Toxicol Environ Chem* 97(6): 814-827.

Fasano WJ, Kennedy GL, Szostek B, Farrar DG, Ward RJ, Haroun L, Hinderliter PM (2005). Penetration of ammonium perfluorooctanoate through rat and human skin *in vitro*. *Drug Chem Toxicol*, 28(1):79-90.

Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J (2007). Perfluorinated chemicals and foetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115(11):1677-1682.

Frisbee, SJ; Brooks, AP; Maher, A; Flensburg, P; Arnold, S; Fletcher, T; Steenland, K; Shankar, A; Knox, SS; Pollard, C; Halverson, JA; Vieira, VM; Jin, CF; Leyden, KM; Ducatman, AM (2009). The C8 Health Project: Design, Methods, and Participants. *Environ Health Perspect*, 117 (12): 1873-1882.

Foreman, J.E., Chang, S.C., Ehresman, D.J., Butenhoff, J.L., Anderson, C.R., Palkar, P.S., Kang, B.H., Gonzalez, F.J., Peters, J.M. (2009). Differential hepatic effects of perfluorobutrylate mediated by mouse and human PPARalpha. *Toxicol Sci* 110: 204-211.

Franko J, Meade BJ, Frasch HF, Barbero AM, Anderson SE (2012). Dermal Penetration Potential of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Human and Mouse Skin. *J Toxicol Environ Health A* 75 (1): 50-62.

- Fujii, Y., Harada, K.H., Koizumi, A. (2013). Occurrence of perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) in personal care products and compounding agents. *Chemosphere* 93, 538-544
- Gannon, S.A., Johnson, T., Nabb, D.L., Serex, T.L., Buck, R.C., Loveless, S.E. (2011) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [1-¹⁴C]-perfluorohexanoate ([¹⁴C]-PFHx) in rats and mice. *Toxicology*, 283: 55-62.
- Godfrey A, Hooser B, Abdelmoneim A, Horzmann KA, Freeman JL, Sepúlveda MS (2017). Thyroid disrupting effects of halogenated and next generation chemicals on the swim bladder development of zebrafish. *Aquat Toxicol* 193: 228-235.
- Goss K-U (2008). The pKa Values of PFOA and Other Highly Fluorinated Carboxylic Acids. *Environ. Sci. Technol.* 42 (2): 456–458.
- Griffith FD, Long JE (1980). Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate. *Am Ind Hyg Assoc J* 41: 576-583.
- GSP, 2014. Fluorinated Chemicals in Cosmetics. Tilgængelig på: <http://www.greensciencepolicy.org/wp-content/uploads/2014/10/Fluorinated-Chemicals-in-Cosmetics.xlsx> (besøgt oktober 2017)
- Han X, Nabb DL, Russell MH, Kennedy GL, Rickard RW (2012). Renal Elimination of Perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chem. Res. Toxicol.* 25: 35–46.
- Han X, Snow TA, Kemper RA, Jepson GW (2003). Binding of perfluorooctanoic acid to rat and human plasma proteins. *Chem Res Toxicol*, 16(6): 775–81.
- Harada, K.; Inoue, K.; Morikawa, A.; Yoshinaga, T.; Saito, N.; Koizumi, A. (2005). Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate and their species-specific excretion. *Environ Res* 99: 253–261.
- Hartmann C, Raffesberg W, Weiss S, Scharf S, Uhl M (2017). Perfluoroalkylated substances in human urine: results of a biomonitoring pilot study. *Biomonitoring* 4: 1–10.
- Henricsson, C. (2017). Förekomst av PFAS i kosmetiska produkter. En inventering av produkter på den svenska marknaden, Lund Universitet, 2017. Tilgængelig på <http://lup.lub.lu.se/luur/download?func=downloadFile&recordId=8912114&fileId=8912117> (besøgt september 2017)
- Hinderliter PM, Mylchreest E, Gannon SA, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr (2005). Perfluorooctanoate: Placental and lactational transport pharmacokinetics in rats. *Toxicology* 211(1-2): 139-148.
- Hundley SG, Sarraf AM, Kennedy GL Jr (2006). Absorption, distribution and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem Toxicol* 29: 137-145.
- IARC (2017). IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. Volume 110. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture. Perfluorooctanoic Acid. Page 37-110. Lyon: IARC, 2017. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110.pdf>

Ikeda, T., Aiba, K., Fukuda, K., and Tanaka, M. (1985). The induction of peroxisome proliferation in rat liver by perfluorinated fatty acids, metabolically inert derivatives of fatty acids. *J. Biochem.* 98, 475–482

Iwai H, Hoberman AM (2014);. Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Ammonium Salt of Perfluorinated Hexanoic Acid in Mice. *Int J Toxicol* 33: 219-237.

Iwai H (2011). Toxicokinetics of ammonium perfluorohexanoate. *Drug Chem Toxicol*; 34: 341-346.

Kang H, Choi K, Lee HS, Kim DH, Park NY, Kim S, Kho Y (2016). Elevated levels of short carbon-chain PFCAs in breast milk among Korean women: Current status and potential challenges. *Environ Res* 148: 351-359.

Kennedy GL Jr (1985). Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Appl Pharmacol* 81: 348-355.

Kennedy GL, Butenhoff JL, Olsen GW, O'Connor JC, Seacat AM, Perkins RG, Biegel LB, Murphy SR, Farrar DG (2004). The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol*; 34: 351-384.

Kim D.-H., Lee M.-Y., Oh J.-E. (2014). Perfluorinated compounds in serum and urine samples from children aged 5-13 years in South Korea, *Environ. Pollut.* 192: 171-178.

Kim M, Park MS, Son J, Park I, Lee HK, Kim C, Min BH, Ryoo J, Choi KS, Lee DS, Lee HS (2015). Perfluoroheptanoic acid affects amphibian embryogenesis by inducing the phosphorylation of ERK and JNK. *Int J Mol Med.* 36(6): 1693-1700.

Kjølholt J, Jensen AA, Warming M (2015). Short-chain Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). A literature review of information on human health effects and environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS. Environmental Project No. 1707. The Danish Environmental Protection Agency, 2015. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/05/978-87-93352-15-5.pdf>

Klaunig JE, Shinohara M, Iwai H, Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Wang Z, Bruner RH (2015). Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Perfluorohexanoic Acid (PFHxA) in Sprague-Dawley Rats. *Toxicologic Pathology*, 43: 209-220.

Kleszczyński K, Gardzielewski P, Mulkiewicz E, Stepnowski P and Składanowski AC (2007). Analysis of structure-cytotoxicity in vitro relationship (SAR) for perfluorinated carboxylic acids. *Toxicology in Vitro*, 21:1206-1211.

Kudo, N., Suzuki, E., Katakura, M., Ohmori, K., Noshiro, R., Kawashima, Y. (2001). Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chem-Biol Interact*, 134: 203-216.

Kutsuna S, Hori H (2008). Experimental determination of Henry's law constant of perfluorooctanoic acid (PFOA) at 298 K by means of an inert-gas stripping method with a helical plate. *Atmos Environ* 42 (39): 8883-8892.

Lassen C, Jensen AA, Potrykus A, Christensen F, Kjølholt J, Jeppesen CN, Mikkelsen SH, Innanen S (2013). Survey of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. Part of the LOUS-review. Environmental Project No. 1475, 2013. The Danish Envi-

ronmental Protection Agency. <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/04/978-87-93026-03-2.pdf>

Lassen C, Kjølholt J, Mikkelsen SH, Warming M, Jensen AA, Bossi R, Nielsen IB (2015). Polyfluoroalkyl substances (PFASs) in textiles for children Survey of chemical substances in consumer products No. 136, 2015. The Danish Environmental Protection Agency. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/04/978-87-93352-12-4.pdf>

Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ (2006). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 90(2): 510-518.

Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J (2007) . Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings. *Toxicol Sci*; 99: 366-394.

Lee S, Kim S, Park J, Kim HJ, Choi G, Choi S, Kim S, Kim SY, Kim S, Choi K, Moon HB (2018). Perfluoroalkyl substances (PFASs) in breast milk from Korea: Time-course trends, influencing factors, and infant exposure. *Sci Total Environ*, 612: 286-292.

Lorenzo M, Farré M, Blasco C, Onghena M, Picó Y, Barceló D (2016). [Perfluoroalkyl substances in breast milk, infant formula and baby food from Valencian Community \(Spain\)](#). *Environ Nanotechnol Monit Manag* 6: 108-115.

Loveless SE, Finlay C, Everds NE, Frame SR, Gillies PJ, O'Connor JC, Powley CR, Kennedy GL (2006). Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology* 220(2-3): 203-217.

Loveless, S.E., Slezak, B., Serex, T., Lewis, J., Mukerji, P., O'Connor, J.C., Donner, E.M., Frame, S.R., Korzeniowski, S.H., Buck, R.C. (2009). Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology* 264:32-44.

Macon MB, Villanueva LTR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L and Fenton SE (2011). Prenatal Perfluorooctanoic Acid Exposure in CD-1 Mice: Low-Dose Developmental Effects and Internal Dosimetry. *Toxicol Sci* 122(1): 134-145.

Miljøministeriet (2015). Administrative overvejelser og fastlæggelse af grænseværdier for perfluorerede alkylsyreforbindelser (PFAS-forbindelser), inkl. PFOA, PFOS og PFOSA i drikkevand, samt jord og grundvand til vurdering af forurenede grunde (notat). Miljøministeriet, Miljøstyrelsen. Tilgængelig på <http://mst.dk/media/91517/pfas-administrative-graensevaerdier-27-april-2015-final.pdf> (besøgt januar 2018)

Mondal D, Weldon RH, Armstrong BG, Gibson LJ, Lopez-Espinosa MJ, Shin HM, Fletcher T. (2014). Breastfeeding: a potential excretion route for mothers and implications for infant exposure to perfluoroalkyl acids. *Environ Health Perspect* 122:187-192.

Mulkiewicz E, Jastorff B, Składanowski AC, Kleszczyński K and Stepnowski P, 2007. Evaluation of the acute toxicity of perfluorinated carboxylic acids using eukaryotic cell lines, bacteria and enzymatic assays. *Environ Toxicol Pharmacol*, 23: 279-285.

Naturskyddsforeningen (2017a). Farliga PFAS-ämnen i analyserade sminkprodukter. Tilgængelig på <https://www.naturskyddsforeningen.se/pfas-smink> (besøgt september 2017)

Naturskyddsforeningen (2017b). Faktablad – PFAS i kosmetiske produkter. Tilgængelig på https://www.naturskyddsforeningen.se/sites/default/files/dokument-media/bilaga_press_och_webb.pdf (besøgt september 2017)

Nielsen CJ (2012). PFOA Isomers, Salts and Precursors. Literature study and evaluation of physico-chemical properties. Klif project no. 3012013. TA-nummer 2944/2012. University of Oslo: Oslo, 2012.

Nilsson, H., Kärrman, A., Rotander, A., van Bavel, B., Lindström, G., Westberg, H. (2013). Biotransformation of fluorotelomer compound to perfluorocarboxylates in humans. *Environ. Int.* 51: 8–12.

Numata J, Kowalczyk J, Adolphs J, Ehlers S, Schafft H, Fuerst P, Müller-Graf C, Lahrssen-Wiederholt M, Greiner M (2014). Toxicokinetics of seven perfluoroalkyl sulfonic and carboxylic acids in pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food Chem* 62(28): 6861-6870.

Ochoa-Herrera V, Field JA, Luna-Velasco A, Sierra-Alvarez R (2016). Microbial toxicity and biodegradability of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and shorter chain perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Environ. Sci.: Processes Impacts* 18: 1236-1246.

Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y (2003). Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184: 135-140.

Olson CT, Andersen MV (1983). The acute toxicity of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids in male rats and effects on tissue fatty acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 70: 362-372.

Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo JL, Barceló D, Farre M (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int.* 59:354– 62

Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL, Palazzolo MJ (2004). 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol*; 27: 361-378.

REACH Vejledningen R11 (2017). ECHA: Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0

Ren XM, Qin WP, Cao LY, Zhang J, Yang Y, Wan B, Guo LH (2016). Binding interactions of perfluoroalkyl substances with thyroid hormone transport proteins and potential toxicological implications. *Toxicology* 366-367: 32-42.

RMOA (2017). Risk Management Option Analysis Conclusion Document. Substance Name: Undecafluorohexanoic acid (PFHxA) including its salts and precursors. Germany 29.09.2017. <https://echa.europa.eu/documents/10162/82006501-72b4-81bc-ec93-980b76cb1574>

Rosenmai AK, Taxvig C, Svingen T, Trier X, van Vugt-Lussenburg BMA, Pedersen M, Lesne L, Jegou B, Vinggaard AM (2016). Fluorinated alkyl substances and technical mixtures used in food paper-packaging exhibit endocrine-related activity *in vitro*. *Andrology* 4: 662–672.

Russell MH, Waterland RL, Wong F (2015). Calculation of chemical elimination half-life from blood with an ongoing exposure source: the example of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Chemosphere* 129: 210-216.

Russell MH, Nilsson H, Buck RC (2013). Elimination kinetics of perfluorohexanoic acid in humans and comparison with mouse, rat and monkey. *Chemosphere*; 93: 2419-2425.

SCCS (2016). The SCCS Notes Of Guidance For The Testing Of Cosmetic Ingredients And Their Safety Evaluation, 9 th revision. SCCS/1564/15. Videnskabelig Komité for Forbrugersikkerhed, Europa-Kommissionen.

Seals R, Bartell SM, Steenland K (2011). Accumulation and clearance of perfluorooctanoic acid (PFOA) in current and former residents of an exposed community. *Environ Health perspec* 119 (1): 119-124.

Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V (2009). Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 170(10):1268-1278.

Tænk Kemi, pers. komm.(2017). E-mail korrespondance med Stine Müller, Projektleder.

US EPA (2005). Draft Risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts.

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/9101AQFL.PDF?Dockkey=9101AQFL.PDF>

US EPA (2009). Provisional health advisories for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). 8 January 2009. Tilgængelig på:

<https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/pfoa-pfos-provisional.pdf>

Valsecchi S, Conti D, Crebelli R, Polesello S, Rusconi M, Mazzoni M, Preziosi E, Carere M, Lucentini L, Ferretti E, Balzamo S, Simeone MG, Aste F (2017). Deriving environmental quality standards for perfluorooctanoic acid (PFOA) and related short chain perfluorinated alkyl acids. *J Hazard Mater* 323 (Pt A): 84-98.

van den Heuvel, J.P., Kuslikis, B.I., van Rafelghem, M.J., Peterson, R.E. (1991). Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol* 6: 83-92.

Vierke L, Berger U, Cousins IT (2013). Estimation of the acid dissociation constant of perfluoroalkyl carboxylic acids through an experimental investigation of their water-to-air transport. *Environ Sci Technol*. 47(19): 11032-11039.

Vongphachan, V., Cassone, C. G., Wu, D., Chiu, S., Crump, D., and Kennedy, S. W. (2011). Effects of perfluoroalkyl compounds on mRNA expression levels of thyroid hormone-responsive genes in primary cultures of avian neuronal cells. *Toxicol. Sci.* 120, 392–402.

Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler K (2015). Hazard assessment of fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids (PFAAs) and their precursors: Status quo, ongoing challenges and possible solutions. *Environment International* 75: 172–179.

Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Buck RC, Hungerbühler K (2014). Global emission inventories for C4-C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, part II: the remaining pieces of the puzzle. *Environ Int* 69:166-76.

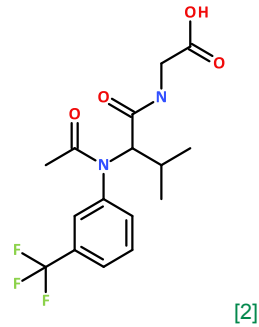
Washburn ST, Bingman TS, Braithwaite SK, Buck RC, Buxton LW, Clewell HJ, Haroun LA, Kester JE, Rickard RW, Shipp AM. (2005). Exposure assessment and risk characterization for perfluorooctanoate in selected consumer articles. *Environ Sci Technol*; 39: 3904-3910.

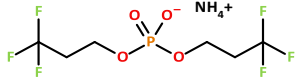
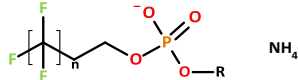
Weaver YM, Ehresman DJ, Butenhoff JL, Hagenbuch B (2010). Roles of rat renal organic anion transporters in transporting perfluorinated carboxylates with different chain lengths. *Toxicol Sci* 113: 305-314.

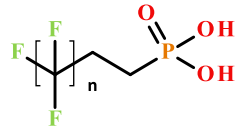
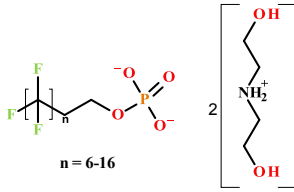
- Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PEG, van Leeuwen SPJ, Hamers T (2009). Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol Sci*, 109(2): 206–16.
- White SS, Fenton SE, Hines EP (2011). Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 127(1-2): 16-26.
- Wolf, C. J., Takacs, M. L., Schmid, J. E., Lau, C., and Abbott, B. D. (2008). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicol. Sci.* 106: 162–171.
- Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklanyik Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS, Abbott BD (2007). Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol Sci*; 95: 462-473.
- Yang, C.H., Glover, K.P., Han, X. (2009). Organic anion transporting polypeptide (Oatp) 1a1-mediated perfluorooctanoate transport and evidence for a renal reabsorption mechanism of Oatp1a1 in renal elimination of perfluorocarboxylates in rats. *Toxicol Lett* 190: 163–171.
- Ylinen M, Kojo A, Hanhijärvi H, Peura P (1990). Disposition of Perfluorooctanoic Acid in the Rat after Single and Subchronic Administration. *Bull Environ Contam Toxicol* 44: 46-53.
- Zhang T, Sun H, Lin Y, Qin X, Zhang Y, Geng X, Kannan K (2013). Distribution of poly- and perfluoroalkyl substances in matched samples from pregnant women and carbon chain length related maternal transfer. *Environ Sci Technol* 47(14): 7974-81.
- Zhou Y, Hu LW, Qian ZM, Chang JJ, King C, Paul G, Lin S, Chen PC, Lee YL, Dong GH (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environ Int* 94:189-195.

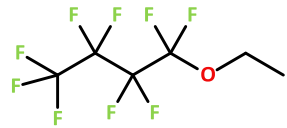
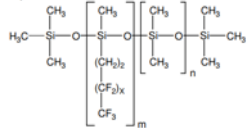
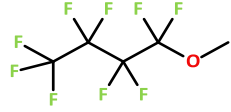
Bilag 1. Oversigt over resultater fra kortlægningen

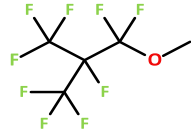
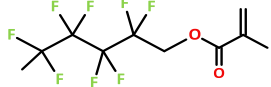
Bilagstabel 1: Oversigt over resultaterne af kortlægning, inklusiv information om indholdsstoffernes kemiske opbygning, eventuelle PFAS-nedbrydningsprodukter samt information om PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier

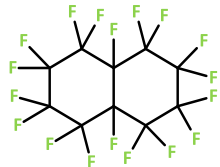
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Acetyl trifluoromethylphenyl valylglycine	379685-96-8, 609-497-4	 <chem>C16H19F3N2O4</chem>	BB/CC cream, creme/lotion [1]	Indeholder et enkelt carbon atom med fluor (trichloromethyl), men er ikke et normalt PFAS.	Ingen	

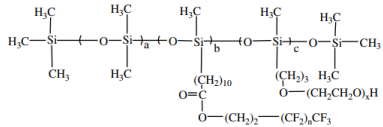
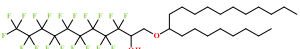
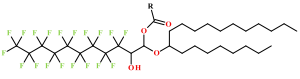
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Ammonium C ₆₋₁₆ perfluoralkylethyl phosphate	65530-70-3, 65530-71-4, 65530-72-5	 65530-70-3 Structure C₇H₉F₃O₂  n = 6-16; R = C₆₋₁₆ perfluoroalkyl eller H	Foundation [4,9]	Kompleks blanding af phosphorsyre-estere og C ₆₋₁₆ perfluoralkyl ethyl alkohol. PFAS, fluortelomere	6:2 FTOH (kan (sekundært) nedbrydes til PFBA) 8:2 FTOH 10:2 FTOH 12:2 FTOH 14:2 FTOH PFPeA PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, osv.	PFOA, PFNA, PFDA [9]
Ammonium C ₉₋₁₀ perfluoroalkylsulfonate [5]	999999-35-7 (bl.) 17202-41-4 (C ₉) 67906-42-7 (C ₁₀)	 	(produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Langkædet perfluoralkyl sulfonat. Er PFAS. Kan indeholde urenheder med kortere/længere kæder	PFNS PFDS	

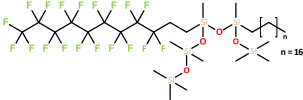
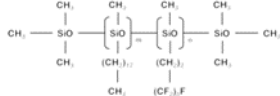
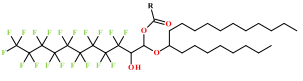
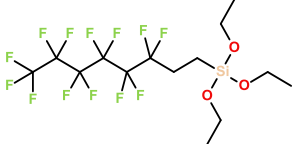
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
C4-18 Perfluoroalkylethyl thiohydroxypropyltrimonium chloride	70983-60-7; 275-091-5		Balsam [4]	Blanding af fluorthioethere. PFAS, fluortelomere	Afhængigt af alkylkædelængde kan der dannes PFCA	
C ₉₋₁₅ Fluoroalcohol phosphate	223239-92-7		Foundation, concealer, BB/CC cream, pudder, solcreme med SPF >30, eyeliner, ansigtscreme, Anti-aging creme, hudblegningsmiddel [1,4,9]	Blanding af mange stoffer, som formentlig er PFAS	Nedbrydes til FTOH og langkædede PFCA	PFOA, PFNA, PFDA [9]
DEA-C ₈₋₁₈ Perfluoroalkylethyl phosphate	65530-63-4		[4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	PFAS. Diethanolamin (DEA) salt af en kompleks blanding af phosphorsyre estere og en perfluoroalkylethyl alkohol med C ₈₋₁₈ carbonkæder.	Nedbrydes til forskellige FTOH og PFCA	

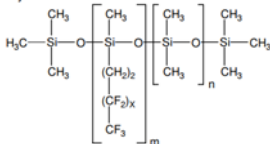
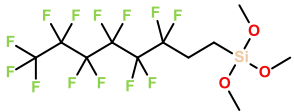
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Ethyl perfluorobutyl ether	163702-05-4	 $C_6H_5F_9O$	[4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Blandet ether. Ikke rigtig PFAS	Ethere er stabile og kan ikke nedbrydes til PFAS	
Fluoro C ₂₋₈ alkyl-dimethicone		 $X = 3$	[4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Fluoreret siloxan polymer. Ikke PFAS.	Kan ikke nedbrydes til PFAS.	
Methyl perfluorobutyl ether	163702-07-6		Primer/fixer, læbe-produkt, maske [1]	Blandet ether. Ikke rigtig PFAS	Ethere er meget stabile og kan normalt ikke oxideres til PFCA, selvom muligheden nævnes i Wang <i>et al.</i> (2014)	

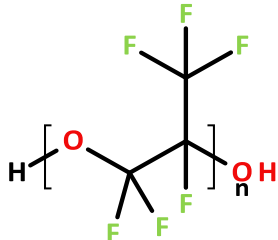
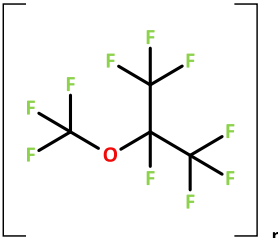
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Methyl perfluoroisobutyl ether	163702-08-7		Primer/fixer [1]	Blandet ether. Ikke rigtig PFAS	Ethere er stabile og kan ikke normalt brydes/oxideres til PFCA	
Octafluoropentyl methacrylate	355-93-1/ 206-596-0	$C_9H_8F_8O_2$ 	Hårspray, balsam, shampoo, hårpleje/-serum, maske, hårstyling [4]	Polyfluorforbindelse og acrylat. Ikke PFAS, da alkylkæden mangler et F	Hydrolyseres til polyfluor-pentyl alkohol og –pentansyre. Alkoholen kan muligvis oxideres til PFBA	
PEG-8 trifluoropropyl dimethicone copolymer			Flydende foundation (solcreme) [10] (ikke bekræftet på det danske marked)	Fluoreret siloxan polymer. Ikke PFAS.	Sidekæde kan formentligt nedbrydes til PFAS. De fundne stoffer kan dog også være rester af udgangsstoffer	PFHxA,, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA [10]

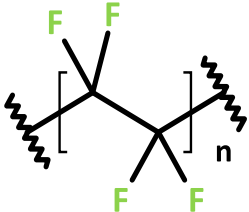
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluoroalkyl ethoxydimethicone			Flydende foundation, primer [10] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Fluoreret siloxan polymer. Ikke PFAS.	Sidekæde kan formentligt nedbrydes til PFAS. De fundne stoffer kan dog også være rester af udgangsstoffer	PFHxA,, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA [10]
Perfluorodecalin	306-94-5, 206-192-4	 C ₁₀ F ₁₈	Neglelak/neglepleje, renseservietter, creme/lotion Hårspray, Fugtighedscreme, Anti-aging, ansigtscreme, ansigtsrens, øjencreme, læbepomade, aknebehandling, maske, scrub [1,4]	Meget stabil perfluorforbindelse, dog uden alkyl og funktionel gruppe, så ikke PFAS.	Kan ikke nedbrydes til PFAS.	
Perfluorodecalin, Polyperfluoromethylisopropyl ether	Blanding		Creme/lotion [1]	Blanding af to stoffer, der ikke er PFAS	Kan ikke nedbrydes til PFAS.	

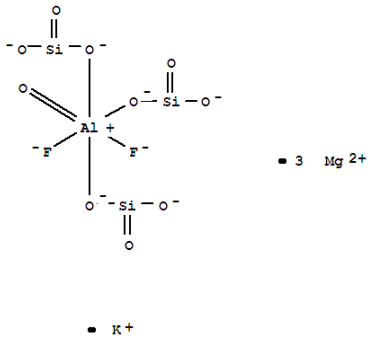
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluorononyl dimethicone, crosspolymer			Læbestift [3] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Ukendt struktur		
Perfluorononyl ethyl carboxydecyl peg-10 dimethicone;	500208-75-3	 [7]	Scrub/peeling, Solbeskyttelse, shampoo, hårpleje, produkter til badning, hudcreme og hud lotion, barber produkter, læbestift og make-up [1,4]	Fluoreret siloxan polymer. Ikke PFAS.	Kan afgive FTOH ved hydrolyse af sidekæden. Kan videre nedbrydes til PFCA.	
Perfluorononyl octyldodecyl glycol			[4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Alkyleret og perfluoralkylet propylene glycol, PFAS derivat	Kan nedbrydes til PFDA, PFNA	
Perfluorononyl octyldodecyl glycol grapeseedate			Blush [4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Alkyleret, acyleret og perfluoralkylet propylene glycol PFAS derivat	Kan nedbrydes til PFDA, PFNA	

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluorononyl ethyl stearyl dimethicone,	882878-48-0, 1858250-39-1	$C_{39}H_{71}F_{19}O_4Si_5$   [20]	Lipgloss, læbestift [4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Siloxan med 9:2 fluortelomer gruppe	Kan formentligt nedbrydes til PFDA, PFNA	
Perfluorononyl octyldodecyl glycol meadowfoamat			Blush [4,3]	Alkyleret, acyleret og perfluoralkylet propylene glycol, PFAS derivat	Kan nedbrydes til PFDA, PFNA	
Perfluorooctyl triethoxysilane	51851-37, 257-473-3	 $C_{14}H_{19}F_{13}O_3Si$	Foundation, BB/CC cream [1,4,9]	6:2 Fluortelomer silan derivat. PFAS	Kan formentligt nedbrydes til PFHxA og PFPeA	PFOA, PFNA [9]

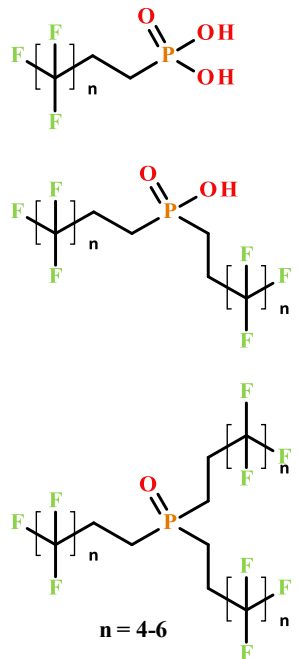
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluorononyl dimethicone;	259725-95-6	 [7]	Øjenblyant/eyeliner, øjenskygge, læbebalsam, barbercreme, hårspray [1,4]	Fluoreret siloxan polymer. Ikke PFAS.	Sidekæde kan formentligt nedbrydes til PFAS/PFCA	
Perfluoroalkylsilyl mica		Ukendt struktur	Foundation [10] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)			PFHxA,, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA [10]
Polyfluorooctylmethyl trimethoxysilane (formentlig analog med perfluorooctyl triethoxysilane)	85857-16-5/ 288-657-1	 C ₁₁ H ₁₃ F ₁₃ O ₃ Si	Pudder, foundation [10] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	6:2 Fluortelomer silan derivat. PFAS	Kan nedbrydes til PFHxA og PFPeA	PFHxA,, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA [10]
Polyperfluoroethoxymethoxy difluoroethyl peg phosphate	200013-65-6		Hårspray, hårsikum, pudder, solcreme [1,4,9]	Polyethylenglycol perfluoroalkyl ether, ukendt struktur	Korte perfluoroalkyl ether kæder. Ether nedbrydes vanskeligt. Det, der er fundet, er sikkert urenheder	PFOA, PFNA [9]

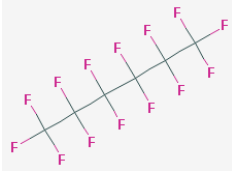
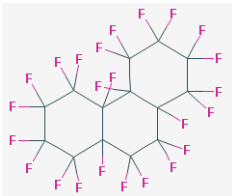
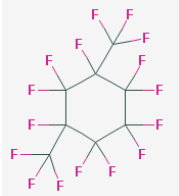
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Polyperfluoroisopropyl ether			Cremer/lotion [1]	Poly perfluoroalkyl ether, kort kæde <C ₄ . Ikke normal PFAS	Korte perfluoroalkyl ether kæder nedbrydes vanskeligt.	
Polyperfluoromethyl isopropyl ether	69991-67-9		Cremer/lotion [1,9,6]	Poly perfluoroalkyl ether, Kort kæde <C ₄ . Ikke normal PFAS	Korte Perfluoroalkyl ether kæder. Nedbrydes vanskeligt. Det der er fundet er sikkert urenhed	PFOA [9]

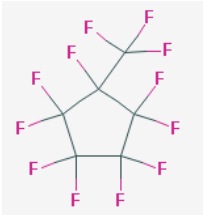
INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Polytetrafluoroethylene (PTFE) acetoxypropyl betaine	123171-68-6		Barberskum [4]		PTFE nedbrydes ikke	
PTFE (Polytetrafluoroethylene)	9002-84-0		Barberskum/-gel, blush/highlighter, bodylotion/-creme, bryn, concealer, creme/lotion, foundation, læbepomade, mascara/vipper, pudder, øjencreme, øjenskygge Makeup med SPF, anti-ældning, bronzer/highlighter [1,9]	Fuldt fluoreret (perfluor) polyethylen	Meget stabil og inert polymer. Nedbrydes først ved temperaturer > 300 °C. Det der er fundet må være urenheder fra produktionsprocessen, hvor ammonium salte af PFOA eller PFNA anvendes	PFOA, PFNA, PFDA [9]

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Synthetic fluorophlogopite.	12003-38-2/ 234-426-5		Foundation [1]	Ikke PFAS		

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Tetradecyl aminobutyroylvalylaminobutyric urea trifluoroacetate(TAUT)	934368-60-2		Cremlotion, bodylotion [1]	TAUT er et syntetisk tripeptid. Trifluoracetat indeholder kun 1 fluoreret carbon og er ikke PFAS	Kan ikke danne PFAS	
Trifluoromethyl C ₁₋₄ alkyl dimethicone			Hårbalsam, hudpleje [4] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Siloxane polymerer med trifluormethyl C ₁₋₄ alkyl grupper.	Kan ikke danne PFAS	

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
2-(Perfluoralkyl) ethyl alkohol phosphat C ₆₋₁₈ Fluoralkohol phosphat (NB – ikke INCI navne) (se også C ₉₋₁₅ Fluoroalcohol phosphate)		$(C_mF_{2m+1}-CH_2-CH_2)_x-P(O)(OH)_{3-x} \quad [8]$ $m = 4-6, x = 1-3$ 	Pudder [8] (produkter med indholdsstoffet er ikke bekræftet på det danske marked)	Fluortelomer phosphat, PFAS. Kan indeholde rester af udgangsstoffer	Kan muligvis nedbrydes til diverse 4:2 og 6:2 FTOH og kortkædede PFCA	

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluorohexane	355-42-0/ 206-585-0	 [2]	Øjencreme, ansigtscreme, maske, CC cream, anti-aging produkter [4,3]	Ikke PFAS		
Perfluoroperhydrophe- nanthrene	306-91-2/ 400-470-0	 [2]	Øjencreme, ansigtscreme, maske, anti-aging produkter [4,3]	Ikke PFAS		
Perfluorophenanthrene			Anti-aging produkter, lip gloss, ansigtsmaske [3]	Ikke PFAS		
Perfluorodimethylcyclohexane	335-27-3/206-386-9	 [2]	Øjencreme, ansigtscreme, maske, anti-aging produkter [4,3]	Ikke PFAS		

INCI navn	CAS/EC nr.	Eventuelle formler (brutto/struktur)	Forekomst i kosmetisk produkttype	+/- PFAS stof?	Potentielle PFAS-nedbrydningsprodukter	PFAS stoffer fundet i produkter med stoffet deklareret i tidligere studier
Perfluoromethylcyclopentane	1805-22-7		Barberskum [4,3]	Ikke PFAS		
Perfluorophenyl dimethicone			Eyeliner [3]	Ikke PFAS		

Kilder:

- [1] Kemiluppens app, Tænk Kemi
- [2] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- [3] <http://www.greensciencepolicy.org/wp-content/uploads/2014/10/Fluorinated-Chemicals-in-Cosmetics.xlsx>
- [4] EWG's Skin Deep ☐ Cosmetics Database. <https://www.ewg.org/skindeep/#.WcKvprJJJaUk>
- [5] COMMISSION DECISION of 9 February 2006 amending Decision 96/335/EC establishing an inventory and a common nomenclature of ingredients employed in cosmetic products. Official Journal of the European Union. 5.4.2006. L 97.
- [6] Henricsson, C. Förekomst av PFAS i kosmetiska produkter. En inventering av produkter på den svenska marknaden, Lund Universitet, 2017.
- [7] Datablad Phoenix chemical Inc. http://phoenix-chem.com/Phenomenons/Pecosil_FDM_Series.pdf
- [8] US patent 2010/0003290 A1. Oil- and water repellent cosmetic powder. <https://www.google.com/patents/US20100003290>
- [9] Naturskyddsföreningen, 2017b. Faktablad – PFAS i kosmetiska produkter. Tilgængelig på https://www.naturskyddsforeningen.se/sites/default/files/dokument-media/bilaga_press_och_webb.pdf
- [10] Fujii, Y., Harada, K.H., Koizumi, A. (2013). Occurrence of perfluorinated carboxylic acids PFCAs) in personal care products and compounding agents. Chemosphere 93, 538-544.
- [11] Guidechem (<http://www.guidechem.com/cas-120/12003-38-2.html>)

Bilag 2. Resultater fra de kemiske analyser

Bilagstabel 2: Resultater fra de kemiske analyser (Eurofins, 2017)

Produkt	Perfluorunde-cansyre (PFUnA)	Perfluorode-cansyre (PFDoA)	Perfluor-tetradecansyre (PFTeA)	Perfluor-ordecansulfonat (PFDS)	Perfluor-3,7-dimethyloc-tansyre (PF-3,7-DMOA)	7H-Dodeca-fluorheptansyre (HPFHpA)	6:2 Fluorotelo-mersulfonat (6:2 FTS)	Perfluor-orbutansyre (PFBA)	Perfluoropenta-nsyre (PFPeA)	Perfluorotride-cansyre (PFTrA)	Perfluororheptansulfonat (PFHpS)	8:2 Fluorotelo-mer sulfonat (8:2 FTS)	4:2 Fluorotelo-mer sulfonat (4:2 FTS)
Ansigtsscreme nr 22	1	0,75	0,72	-	-	-	-	1,5	1,2	-	-	-	-
Ansigtsscreme nr 22a	0,91	0,53	0,51	-	-	-	-	2,3	1,6	-	-	-	-
Ansigtsscreme nr 23	6,4	7,2	8,2	-	-	-	-	4,2	2,9	10	-	-	-
Ansigtsscreme nr 23a	6,2	6,5	7,8	-	-	-	-	4,3	2,8	10	-	-	-
Ansigtsscrub nr 5	-	-	-	-	-	-	-	2,4	3,1	-	-	-	-
Ansigtsscrub nr 5a	-	-	-	-	-	-	-	2,6	4	-	-	-	-
Barberskum nr 15	Ikke analyseret												
Barberskum nr 15a	Ikke analyseret												
Barberskum nr 9	Ikke analyseret												
Barberskum nr 9a	Ikke analyseret												
BB cream nr 7	-	-	-	-	-	-	-	51	9,2	-	-	-	-
BB cream nr 7a	-	-	-	-	-	-	-	16	8,7	-	-	-	-
Bodylotion nr 19	0,86	1,5	0,5	-	-	-	-	3,4	3,2	-	-	1,1	-
Bodylotion nr 19a	0,83	1,4	0,48	-	-	-	-	3,4	2,7	-	-	0,93	-
Bodylotion nr 21	8,6	10	12	-	-	-	-	4,8	4,2	13	-	-	-
Bodylotion nr 21a	9,1	9,8	12	-	-	-	0,78	4,9	4,2	14	-	-	-
CC cream nr 2	-	-	-	-	-	-	-	35	8,2	-	-	-	-
CC cream nr 2a	-	-	-	-	-	-	-	35	7,7	-	-	-	-
CC cream nr 20	-	-	-	-	-	-	-	146	39	-	-	-	-

Produkt	Perfluorunde-cansyre (PFUnA)	Perfluorordode-cansyre (PFDoA)	Perfluortetradecansyre (PFTeA)	Perfluordecansulfonat (PFDS)	Perfluor-3,7-dimethyloctansyre (PF-3,7-DMOA)	7H-Dodecafluorheptansyre (HPFHpA)	6:2 Fluorotelomersulfonat (6:2 FTS)	Perfluorobutansyre (PFBA)	Perfluoropentansyre (PFPeA)	Perfluorotridecansyre (PFTrA)	Perfluorheptansulfonat (PFHpS)	8:2 Fluorotelomersulfonat (8:2 FTS)	4:2 Fluorotelomersulfonat (4:2 FTS)
CC cream nr 20a	-	-	-	-	-	-	-	149	40	-	-	-	-
Concealer nr 24	Ikke analyseret												
Concealer nr 24a	Ikke analyseret												
Concealer nr 4	440	842	369	-	-	4	270	180	190	470	-	240	4,6
Concealer nr 4a	440	840	330	-	-	3,9	260	180	190	450	-	260	4,1
Eyelinert nr 6	-	-	0,7	-	-	-	-	-	1,2	-	-	-	-
Eyelinert nr 6a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foundation nr 1	Ikke analyseret												
Foundation nr 1a	Ikke analyseret												
Foundation nr 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foundation nr 13a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foundation nr 14	-	0,78	-	-	-	-	24	280	450	-	-	-	-
Foundation nr 14a	0,49	0,51	-	-	13	-	23	290	470	-	-	-	-
Foundation nr 17	17	17	NA	-	-	-	43	22	20	NA	-	NA	-
Foundation nr 17a	17	18	NA	-	-	-	42	21	20	NA	-	NA	-
Foundation nr 8	-	-	-	-	-	-	-	86	30	-	-	-	-
Foundation nr 8a	-	-	-	-	-	-	-	89	32	-	-	-	-
Highlighter nr 10	25	29	43	-	-	-	-	36	20	47	-	-	-
Highlighter nr 10a	24	26	39	-	-	-	-	35	20	40	-	-	-
Hårspray nr 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hårspray nr 12a	-	-	-	-	-	-	0,69	-	-	-	-	-	-
Pudder nr 3	-	-	-	-	#	#	-	84	32	-	-	-	#
Pudder nr 3a	-	-	-	-	-	-	-	87	29	-	-	-	-
Øjenskygge nr 16	8	9,2	9,9	-	-	-	-	8,3	4,9	11	-	-	-
Øjenskygge nr 16a	8,2	8,1	9,2	-	-	-	-	8,3	5,4	8,9	-	-	-
Bodylotion nr 18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Produkt	Perfluorunde-cansyre (PFUnA)	Perfluorordode-cansyre (PFDoA)	Perfluortetrade-cansyre (PFTeA)	Perfluororde-cansulfonat (PFDS)	Perfluor-3,7-dimethyloc-tansyre (PF-3,7-DMOA)	7H-Dodeca-fluorhep-tansyre (HPFHpA)	6:2 Flu-ortelo-mersul-fonat (6:2 FTS)	Perflu-orbu-tansyre (PFBA)	Perflu-orpenta-nsyre (PFPeA)	Perflu-ortride-cansyre (PFTrA)	Perflu-orhep-tansul-fonat (PFHpS)	8:2 Fluo-rotelo-mer sulfonat (8:2 FTS)	4:2 Fluo-rotelo-mer sulfonat (4:2 FTS)
Bodylotion nr 18a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foundation nr 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foundation nr 11a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bilagstabel 2 fortsat

Produkt	Perfluorbutan-sulfonat (PFBS)	Perfluorhe-xansulfonat (PFHxS)	Perfluoroc-tansulfonat (PFOS)	Perfluor-hexansyre (PFHxA)	Perfluor-heptansyre (PFHpA)	Perfluoroc-tansyre (PFOA)	Perflu-ornonan-syre (PFNA)	Perflu-orde-cansyre (PFDA)	Perfluoroc-tansulfon-amid (PFOSA)	Total PFOS/ PFOA ekskl. LOQ	Total PFAS indhold ekskl. LOQ ^a	TOF [ng/g]
Ansigtsscreme nr 22	-	-	-	1,1	0,96	1,1	1,1	1	-	1,1	11	740.000
Ansigtsscreme nr 22a	-	-	-	1,5	1	1,1	0,87	0,85	-	1,1	12	
Ansigtsscreme nr 23	-	-	-	2,6	2,6	3,1	3,9	5	-	3,1	56	130.000
Ansigtsscreme nr 23a	-	-	-	2,8	2,6	3,2	3,7	4,9	-	3,2	55	
Ansigtsscrub nr 5	-	-	-	5,4	1,3	-	-	-	-	ND	12	3.300
Ansigtsscrub nr 5a	-	-	-	6,3	1,2	-	-	-	-	ND	14	
Barberskum nr 15	Ikke analyseret											
Barberskum nr 15a	Ikke analyseret											
Barberskum nr 9	Ikke analyseret											
Barberskum nr 9a	Ikke analyseret											
BB cream nr 7	-	-	-	15	-	-	-	-	-	ND	76	37.000
BB cream nr 7a	-	-	-	18	-	-	-	-	-	ND	43	
Bodylotion nr 19	-	-	-	24	5,1	20	1,4	6,3	-	20	68	8.600
Bodylotion nr 19a	-	-	-	24	5,1	22	1,3	6,1	-	22	68	
Bodylotion nr 21	-	-	-	4,5	4,6	5,2	6,4	7,5	-	5,2	81	280.000
Bodylotion nr 21a	-	-	-	4,5	4,8	5,4	6,2	7,8	-	5,4	83	

Produkt	Perfluorbutan-sulfonat (PFBS)	Perfluorhe-xansulfonat (PFHxS)	Perfluoroc-tansulfonat (PFOS)	Perfluor-hexansyre (PFHxA)	Perfluor-heptansyre (PFHpA)	Perfluoroc-tansyre (PFOA)	Perflu-orononan-syre (PFNA)	Perflu-orde-cansyre (PFDA)	Perfluoroc-tansulfon-amid (PFOSA)	Total PFOS/ PFOA ekskl. LOQ	Total PFAS indhold ekskl. LOQ ^a	TOrF [ng/g]
CC cream nr 2	-	-	-	-	0,93	-	-	-	-	ND	45	33.000
CC cream nr 2a	-	-	-	12	-	-	-	-	-	ND	56	
CC cream nr 20	-	-	-	383	35	-	-	-	-	ND	602	69.000
CC cream nr 20a	-	-	-	397	34	-	-	-	-	ND	619	
Concealer nr 24	Ikke analyseret											
Concealer nr 24a	Ikke analyseret											
Concealer nr 4	2	-	-	1.930	860	2.300	830	1.640	-	2.300	10.600	230.000
Concealer nr 4a	2	-	-	1.940	860	2.370	820	1.710	-	2.370	10.700	
Eyelinert nr 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	1,9	200.000
Eyelinert nr 6a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Foundation nr 1	Ikke analyseret											
Foundation nr 1a	Ikke analyseret											
Foundation nr 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	69.000
Foundation nr 13a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Foundation nr 14	-	-	-	3.220	830	3,9	0,53	1,8	-	3,9	4.820	160.000
Foundation nr 14a	-	-	-	3.340	827	4,3	0,58	1,8	-	4,3	4.970	
Foundation nr 17	-	-	-	80	48	64	35	43	-	64	390	79.000
Foundation nr 17a	-	-	-	81	44	66	33	40	-	66	380	
Foundation nr 8	-	-	-	276	16	-	-	-	-	ND	409	59.000
Foundation nr 8a	-	-	-	284	18	-	-	-	-	ND	423	
Highlighter nr 10	-	-	-	18	17	17	22	23	-	17	300	310.000
Highlighter nr 10a	-	-	-	17	18	17	21	22	-	17	280	
Hårspray nr 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	
Hårspray nr 12a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	0,69	
Pudder nr 3	-	-	-	34	4,6	NA	-	NA	-	ND	155	180.000
Pudder nr 3a	-	-	-	30	2,7	NA	-	NA	-	ND	150	

Produkt	Perfluorbutan-sulfonat (PFBS)	Perfluorhe-xansulfonat (PFHxS)	Perfluoroc-tansulfonat (PFOS)	Perfluor-hexansyre (PFHxA)	Perfluor-heptansyre (PFHpA)	Perfluoroc-tansyre (PFOA)	Perflu-ornonan-syre (PFNA)	Perflu-orde-cansyre (PFDA)	Perfluoroc-tansulfon-amid (PFOSA)	Total PFOS/ PFOA ekskl. LOQ	Total PFAS indhold ekskl. LOQ [#]	TOrF [ng/g]
Øjenskygge nr 16	-	-	-	5,4	5,3	6	7,1	7,8	-	6	83	190.000
Øjenskygge nr 16a	-	-	-	5,5	4,6	6	6,6	7,6	-	6	78	
Bodylotion nr 18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	-
Bodylotion nr 18a	-	-	-	-	-	0,7*	-	-	-	0,696	0,696	
Foundation nr 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	67.000
Foundation nr 11a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND	-

-: Under "Limit of Quantification" (LOQ)

#: Kan ikke rapporteres. LOQ er forøget på grund af forstyrrelser fra matricen.

NA: Det var ikke muligt at analysere for dette stof på grund af forskellige interferenser og matriceforstyrrelser

ND: Ikke detekteret

*0,7 ng/g er identisk med LOQ for dette produkt. Det kan ikke udelukkes at produktet indeholder PFOA som baggrundsforurening. Hvis man tager gennemsnittet af dobbeltbestemmelserne ligger man dog under LOQ.

[Bagside Overskrift]

[Bagside Tekst]



Miljøstyrelsen
Haraædsgade 53
2100 København Ø

www.mst.dk