



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Kemiske analyser og risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer i produkter til gravide og børn

Kortlægning af kemiske
stoffer i forbruger pro-
dukter Nr. 189

Juni 2022

Udgiver: Miljøstyrelsen

Redaktion:

Pia Brunn Poulsen, FORCE Technology.

Sara Højriis,

Brian Svend Nielsen,

Poul Bo Larsen, DHI.

Sofie Christiansen, DTU Fødevareinstituttet.

Rikke Munch Gelardi,

Susann Geschke,

Mie Ostenfeldt, FORCE Technology.

ISBN: 978-87-7038-397-4

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	7
Sammenfatning	8
Summary	13
Forkortelser	18
1. Indledning	19
1.1 Baggrund	19
1.2 Formål	19
1.3 Definitioner	19
1.4 Afgrænsning	20
2. Valg af produkttyper til analyse	21
2.1 Forbrugerprodukter med indhold af fokusstofferne	21
2.2 Valg af produkttyper i fokus	23
2.3 Andre produkter med indhold af fokusstoffer	24
3. Produkter udvalgt til indkøb	26
3.1 Fremgangsmåde for indkøb af produkter	26
3.2 Kriterier for indkøb af produkterne	27
3.2.1 Kriterier for indkøb af plastprodukter	27
3.2.2 Kriterier for indkøb af silikoneprodukter	28
3.2.3 Kriterier for indkøb af tekstiler	28
3.2.4 Kriterier for indkøb af kosmetiske produkter	28
3.2.4.1 Dataudtræk fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's database "Kemiluppen"	29
3.3 Oversigt over de analyserede produkter	31
4. Lovgivningskrav	34
4.1 Lovgivning generelt	35
4.2 Lovgivning for de seks stoffer i de undersøgte produkttyper	35
4.2.1 BHA og BHT	35
4.2.2 D4	35
4.2.3 Butylparaben og propylparaben	35
4.2.4 BPA	36
4.3 Lovgivning på andre områder end forbrugerprodukter	36
4.3.1 Fødevarekontaktmaterialer (FKM)	36
4.3.2 Fødevarer	36
4.3.3 Lægemidler	36
5. Brugsscenarier	38
5.1 Pop it legetøj	38
5.1.1 Eksponeringsvej	39
5.1.2 Eksponeringstid	39
5.2 Mobil/iPad/tabletcoveres	39

5.2.1	Eksponeringsvej	40
5.2.2	Eksponeringstid	40
5.3	Bideringe	40
5.3.1	Eksponeringsvej	40
5.3.2	Eksponeringstid	40
5.4	Plastlegetøj	41
5.4.1	Eksponeringsvej	41
5.4.2	Eksponeringstid	41
5.5	Sutteskjold	41
5.5.1	Eksponeringsvej	42
5.5.2	Eksponeringstid	42
5.6	Tekstiler til børn	42
5.6.1	Eksponeringsvej	42
5.6.2	Eksponeringstid	42
5.7	Kosmetiske produkter	43
5.7.1	Eksponeringsvej	43
5.7.2	Eksponeringstid	43
5.8	Urrem	43
5.8.1	Eksponeringsvej	43
5.8.2	Eksponeringstid	43
6.	Screeningsanalyser	44
6.1	Screeningsanalyser på plastprodukter	44
6.2	Screeningsanalyser på silikoneprodukter	46
6.3	Screeningsanalyser på tekstilprodukter	48
7.	Kvantitative analyser	51
7.1	Analysemetode	51
7.2	Resultater for indhold af BHT, BHA, propyl- og butylparaben og kontrolanalyser	52
7.3	Resultater for indhold af D4	55
8.	Migrationsanalyser	58
8.1	Udvælgelse af produkter til migrationsanalyser	58
8.2	Analysemetoder	59
8.3	Resultater – migrationsanalyser	60
8.3.1	Resultater for migration af BPA fra legetøj (kontrolanalyser)	60
8.3.2	Resultater for migration af BPA og propylparaben	61
8.3.3	Resultater for migration af BHT fra plast	62
8.3.4	Resultater for migration af D4 fra silikone	62
9.	Farevurdering	65
9.1	Metoder - farevurdering	66
9.1.1	Data tilgængelighed og litteratursøgning	66
9.1.2	Vurdering af hormonforstyrrende effekter	67
9.1.3	DNEL og DMEL fastsættelse	67
9.1.4	Mixture assessment factor	69
9.1.5	Andre effekter	69
9.2	Resultater og diskussion – farevurdering	70
9.2.1	Data tilgængelighed og litteratursøgning for de seks stoffer	70
9.2.2	Overblik over vurdering af hormonforstyrrende effekter	72
9.2.3	DNEL/DMEL fastsættelse, herunder brug af MAF	75
9.2.4	Diskussion af metoder til risikovurdering, herunder DNEL vs DMEL tilgang og brug af MAF	75

9.3	Konklusion	76
10.	Bidrag fra udvalgte eksponeringskilder	77
10.1	Eksponeringskilder for BHA	79
10.2	Eksponeringskilder for BHT	82
10.3	Eksponeringskilder for butylparaben	85
10.4	Eksponeringskilder for propylparaben	87
10.5	Eksponeringskilder for D4	90
10.6	Eksponeringskilder BPA	91
11.	Risikovurderingsmetode	93
11.1	Diskussion af risikovurderingsmetode for de seks fokusstoffer	93
11.1.1	DNEL/DMEL	94
11.1.1	Mixture assessment factor (MAF)	94
11.1.1	Konklusion vedr. DNEL/DMEL værdier og MAF til brug ved risikovurderingen	94
11.2	Fremgangsmetode for risikovurderingen	95
11.2.1	Beregning af Margin of Safety (MoS) for kosmetiske produkter	97
12.	Risikovurdering	99
12.1	Data for legemsvægt anvendt i beregningerne	99
12.2	Dermal/oral absorption af de seks fokusstoffer	99
12.2.1	BHT og BHA	99
12.2.2	Propylparaben og butylparaben	100
12.2.3	D4	100
12.2.4	BPA	100
12.3	RCR - kosmetiske produkter, enkeltstof	100
12.3.1	Eksponeringsberegninger	101
12.3.2	Risikokarakterisering, enkelt målinger (højeste koncentrationer) på tværs af analyser for de kosmetiske produktgrupper	106
12.4	RCR - Tekstil, plast- og silikoneprodukter, enkeltstof	112
12.4.1	BPA fra tekstil og plastprodukter samt propylparaben i tekstilprodukter	112
12.4.2	Propylparaben fra tekstil og plastprodukter	115
12.4.3	D4 i silikoneprodukter	118
12.4.4	Opsummering af risikovurdering for migrationsanalyser for udvalgte produkter	121
12.5	RCR for udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler)	124
12.6	RCR for produkter og eksponeringskilder	131
12.6.1	RCR for kosmetiske produkter – enkeltstof (højeste koncentrationer)	131
12.6.2	RCR for de kosmetiske produkter med flere fokusstoffer med samme virkemåde	141
12.6.3	RCR for tekstil, plast og silikoneprodukter bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder	147
12.7	RCR for kombineret eksponering for hver målgruppe	154
12.8	Diskussion	158
13.	Konklusion	167
14.	Referencer	169
Bilag 1.	Lovgivning for plast til fødevarekontakt	174
Bilag 2.	Tilsætningsstoffer til fødevarer	175
Bilag 3.	D4	177
Bilag 3.1	Data availability and literature search	177
Bilag 3.2	ED assessment overview	178
Bilag 3.3	DNEL and DMEL determination	183

Bilag 3.4	Notes on other effects of relevance for human health	186
Bilag 3.5	References for D4	186
Bilag 4. BHA		189
Bilag 4.1	Data availability and literature search	189
Bilag 4.2	ED assessment overview	190
Bilag 4.3	DNEL and DMEL determination	194
Bilag 4.4	Notes on other effects of relevance for human health	197
Bilag 4.5	References for BHA	197
Bilag 5. Butylated hydroxytoluen (BHT)		199
Bilag 5.1	Data availability and literature search	199
Bilag 5.2	ED assessment overview	200
Bilag 5.3	DNEL and DMEL determinations	202
Bilag 5.4	Other effects of relevance for human health	204
Bilag 5.5	References for BHT	204
Bilag 6. Bisphenol A (BPA)		206
Bilag 6.1	Data availability and literature search	206
Bilag 6.2	ED assessment overview	208
Bilag 6.3	DNEL and DMEL determination	208
Bilag 6.4	Notes on other effects of relevance for human health	215
Bilag 6.5	References for BPA	215
Bilag 7. Butylparaben		218
Bilag 7.1	Data availability and literature search	218
Bilag 7.2	ED assessment overview	219
Bilag 7.3	DNEL and DMEL determinations	221
Bilag 7.4	Notes on other effects of relevance for human health	224
Bilag 7.5	References for butylparaben	224
Bilag 8. Propylparaben		227
Bilag 8.1	Data availability and literature search	227
Bilag 8.2	ED assessment overview	229
Bilag 8.3	DNEL and DMEL determinations	232
Bilag 8.4	Notes on other effects of relevance for human health	235
Bilag 8.5	References for propylparaben	235
Bilag 9 Risikovurdering af kosmetiske produkter ved anvendelse af SCCS' Notes of Guidance metode		239

Forord

Analyse og risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer

I dette projekt er der foretaget kemiske analyser af udvalgte hormonforstyrrende stoffer i en lang række forbrugerprodukter. Projektet følger op på kortlægningen og screeningsanalyser udført i projektet "Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer og/eller stoffer mistænkt for at være hormonforstyrrende" gennemført i 2020.

Resultater af analyser og risikovurderingen er præsenteret i denne rapport.

Projektet er gennemført af FORCE Technology med DHI og DTU Fødevareinstituttet som underleverandører på risikovurderingen.

Projektets deltagere var:

- Pia Brunn Poulsen, FORCE Technology (projektleder)
- Mie Ostenfeldt, FORCE Technology
- Susann Geschke, FORCE Technology
- Rikke Munch Gelardi, FORCE Technology
- Sara Højriis, DHI
- Brian Svend Nielsen, DHI
- Poul Bo Larsen, DHI
- Julie Boberg, DTU Fødevareinstituttet
- Hanna Johansson, DTU Fødevareinstituttet
- Sofie Christiansen, DTU Fødevareinstituttet
- Marta Axelstad, DTU Fødevareinstituttet

Projektet blev fulgt af en følgegruppe bestående af:

- Sehbar Khalaf, Miljøstyrelsen (formand)
- Peter Juhl Nielsen, Miljøstyrelsen
- Magnus Løfstedt, Miljøstyrelsen
- Nadine Heidi Nepper-Rasmussen, Miljøstyrelsen
- Mette Holm, Fødevarestyrelsen
- Gorm Herlev Jørgensen, Lægemiddelstyrelsen
- Pia Brunn Poulsen, FORCE Technology (sekretariatsfunktion)

Projektet blev finansieret af Miljøstyrelsen.

Projektet blev gennemført i perioden slut maj 2021 til og med medio januar 2022.

Sammenfatning

Dette projekt har foretaget en fare-, eksponerings- og risikovurdering af forbrugernes samlede udsættelse af seks forskellige udvalgte hormonforstyrrende stoffer via udvalgte forbrugerprodukter samt andre produkter, herunder fødevarer, fødevarekontaktmaterialer og lægemidler. De seks fokusstoffer i projektet er:

1. Butylhydroxyanisol (BHA), CAS nr. 25013-16-5
2. Butylhydroxytoluen (BHT), CAS nr. 128-37-0
3. Butylparaben, CAS nr. 94-26-8
4. Propylparaben, CAS nr. 94-13-3
5. Octamethylcyclotetrasiloxan (D4), CAS nr. 556-67-2
6. Bisphenol A (BPA), CAS nr. 80-05-7

Baggrund

I 2020 blev der udarbejdet en kortlægning af ni udvalgte hormonforstyrrende stoffer og/eller stoffer mistænkt for at være hormonforstyrrende (Poulsen et al., 2020). Projektet var et kortlægnings- og screeningsprojekt, hvor der blev udført screeningsanalyser primært for at be- eller afkræfte indhold af de udvalgte hormonforstyrrende stoffer og mistænkt hormonforstyrrende stoffer. Resultatet af projektet var, at der blev foreslået et fokus på ovennævnte seks fokusstoffer i det videre arbejde.

Nærværende projekt er et opfølgende projekt til det ovennævnte kortlægnings- og screeningsprojekt, hvor der netop er et fokus på seks af de ni hormonforstyrrende og mistænkt hormonforstyrrende stoffer. De seks stoffer er angivet ovenfor.

Formål

Formålet med dette projekt er således at foretage kemiske analyser samt foretage fare-, eksponerings- og risikovurdering stofvist og/eller samlet for udvalgte hormonforstyrrende og mistænkt hormonforstyrrende stoffer i produkter til gravide og børn. Her har der også været foretaget kontrolanalyser for specifikke stoffer reguleret i lovgivningen i udvalgte produkttyper. Endelig er det undersøgt, om der er forskel på en eventuel risiko på produkter indkøbt fra henholdsvis Danmark, EU eller uden for EU.

Projektet fokuserer på følgende tre målgrupper:

1. Gravide (og dermed det ufødte barn)
2. Småbørn under 3 år
3. Børn på 3 år

Valg og indkøb af produkter til kemiske analyser

I dette projekt er der udelukkende foretaget kemiske analyser af udvalgte forbrugerprodukter, imens eksponering fra de seks stoffer fra lægemidler, fødevarekontaktmaterialer og fødevarer medtages i form af viden fra eksisterende litteratur i den endelige risikovurdering. Andre kilder til eksponering, som f.eks. baggrundseksponering via indeklima, er ikke medtaget i risikovurderingen i dette projekt.

Med baggrund i kortlægnings- og screeningsprojektet fra 2020 (Poulsen et al., 2020) blev der foretaget en prioritering af, hvilke produkttyper som skulle analyseres for hvilke fokusstoffer. Der blev overordnet set fokuseret på følgende produkttyper, hvor de relevante fokusstoffer er angivet i parentes:

- Plast: Plastlegetøj, sutteskjold og mobilcovers af polycarbonat (BPA), plastlegetøj/rangler (BHA og BHT)
- Silikone: Pop it, bideringe, iPad/tablet covers, urremme (D4)
- Tekstil: Sokker, bodystockings, leggings/strømpebukser (BPA, butylparaben, propylparaben)
- Kosmetiske produkter: Bodylotions, kropsolier, solcremer og aftersun (butylparaben, propylparaben, BHA, BHT, D4)

Tilgangen til analyserne var, at der blev foretaget screeningsanalyser af indhold af visse af fokusstofferne i forbrugerprodukter af plast, silikone og tekstil. Baseret på resultaterne af screeningsanalyserne blev der udvalgt produkter, for hvilke der blev foretaget migrationsanalyser. For kosmetiske produkter blev der foretaget kvantitative indholdsanalyser, da indholdskoncentrationen anvendes i de efterfølgende eksponeringsberegninger.

I alt blev der foretaget 73 screeningsanalyser fordelt på produkter af plast, silikone og tekstil, 40 kvantitative analyser på kosmetiske produkter (hvoraf 20 analyser var kontrolanalyser for indhold af parabener), samt 24 migrationsanalyser (hvoraf fem analyser var kontrolanalyser for migration af BPA fra legetøj).

Resultater af kontrolanalyser

Resultater af de udførte kontrolanalyser var overordnet set, at der ikke blev identificeret overtrædelser af lovgivningen for hverken migration af BPA fra legetøj og indhold af parabener i kosmetiske produkter.

I alle fem undersøgte plastlegetøjsprodukter til børn under 36 måneder blev der ikke identificeret en migration af BPA over detektionsgrænsen på 0,006 mg/liter. Ifølge legetøjsbekendtgørelsen (BEK 1800, 2020) er den tilladte migrationsgrænseværdi for BPA 0,04 mg/liter. Migrationsgrænseværdien var således ikke overskredet for nogen af produkterne.

For de kosmetiske produkter blev der foretaget 20 kontrolanalyser for indhold af parabener i kosmetiske produkter. Det blev undersøgt om de specifikke koncentrationsgrænser for de specifikke parabener var overholdt, samt koncentrationsgrænsen for summen af parabener var overholdt. For alle 20 undersøgte kosmetiske produkter var både den enkelte og samlede koncentration af parabenerne under grænseværdierne. For propylparaben blev der identificeret koncentrationer over den tilladte grænseværdi i tre produkter, men analyseusikkerheden taget i betragtning, holder produkterne sig indenfor den tilladte grænseværdi. Endelig blev der undersøgt for andre parabener, der er forbudt ifølge kosmetikforordningen, men disse blev ikke identificeret over detektionsgrænsen i nogen af de 20 analyserede produkter.

Resultater af de kemiske analyser

Resultaterne af screeningsanalyserne for produkter af plast, silikone og tekstil er angivet i TABEL 1 nedenfor. I samme tabel er også angivet de overordnede resultater af de kvantitative analyser for kosmetiske produkter.

BHA blev ikke identificeret i nogen af plastprodukterne og BHT kun i et enkelt produkt (mobilcover). BPA blev identificeret i et enkelt sutteskjold i små mængder, i tre af otte mobilcovers og i otte af i alt 21 tekstilprodukter. Der blev identificeret både butyl- og propylparaben i tekstilprodukter, men propylparaben blev identificeret langt hyppigst (i 13 af 21 tekstilprodukter). D4 blev identificeret i 17 af 32 silikoneprodukter, hvoraf D4 var i alle pop it produkter, men kun i to af otte urremme.

TABEL 1. Oversigt over resultater af screeningsanalyser udført på produkter af plast, silikone og tekstil, samt indholdsanalyser for kosmetiske produkter. Antallet under hvert enkelt stof angiver antallet af produkter med indhold af stoffet over detektionsgrænsen. Grønne felter angiver, at der ikke er foretaget analyse for det pågældende stof i den listede produkttype.

Materiale	Produkttype (antal produkter analyseret)	BHT	BHA	BPA	Propylparaben	Butylparaben	D4
Plast	Sutteskjold (4)	0	0	1			
	Plastlegetøj (8)	0	0	0			
	Mobilcovers (8)	1	0	3			
Silikone	Pop it (8)						8
	Bidering (8)						3
	iPad/tablet cover (8)						4
	Urremme (8)						2
Tekstil	Børnesokker (7)			4	4	2	
	Bodystocking (7)			2	5	1	
	Leggings/strømpebuks (7)			2	4	0	
Kosmetik	Bodylotion (12)	3	0		9	4	3*
	Kropsolie / mavecreme (1)	1	0		1	0	0*
	Solcreme (6)	3	1		4	0	0*
	Aftersun (1)	0	0		1	0	1*

* For analyserne af D4 gælder, at der blev udført analyser på andre 20 kosmetiske produkter end analyserne for parabenerne, BHA og BHT. Generelt for D4 blev der ikke analyseret et indhold af D4 over detektionsgrænsen, men resultaterne indikerede, at der kunne være D4 i et lavere niveau end detektionsgrænsen.

Resultater af migrationsanalyser

Med baggrund i resultaterne af screeningsanalyserne, blev der udført udvalgte migrationsanalyser for produkter af plast, silikone og tekstil. Resultaterne var, at:

- Der ikke blev identificeret migration over detektionsgrænsen af BHT fra nogen af de to udførte migrationsanalyser af plastprodukter. Migrationsanalyser for BHA blev ikke udført, da det ikke blev identificeret i plastprodukter ved screeningsanalyserne.
- BPA blev identificeret i et af to udførte migrationsanalyser. Migrationen blev set fra et sutteskjold. BPA blev identificeret i migrationsvæske fra to af tre tekstilprøver.
- Propylparaben blev identificeret i migrationsvæsken fra to af tre tekstilprøver.
- Der ikke blev identificeret migration over detektionsgrænsen af D4 fra nogen af de 12 udførte migrationsanalyser af silikoneprodukter. Dette stemmer overens med at D4 har en lille opløselighed i vand.

Farevurdering

Der blev foretaget en grundig farevurdering for de seks udvalgte stoffer og vurderingen var, at de alle seks er hormonforstyrrende. Der blev fokuseret på effekter via EATS modaliteter, dvs. effekter relateret til (anti-) østrogen (E), (anti-) androgen (A), thyreoideahormonforstyrrende (T) og steroidhormonforstyrrende (S) virkemåde. Desuden blev det vurderet og diskuteret, hvordan risikovurdering kan foretages, hvis der antages ikke at være en tærskel for den hormonforstyrrende virkning, dvs. en DMEL-baseret tilgang (Derived Minimal Effect Level) frem for en DNEL-baseret tilgang (Derived No Effect Level). I farevurderingen blev der også inddraget en vurdering af relevansen af brug af en såkaldt mixture assessment faktor (MAF), som kan anvendes for at tage højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme effekt eller virkemåde. Dette fordi forskning i kombinationseffekter har vist, at risikoen undervurderes, hvis man kun tager højde for ét stof ad gangen i risikovurderingen.

For hvert af de seks stoffer blev der udført en vurdering af de hormonforstyrrende egenskaber samt fastsættelse af DNEL og DMEL for hhv. thyreoideahormonforstyrrende virkemåde og EAS-relateret virkemåde. Da det offentligt tilgængelige datagrundlag for propylparaben er vurderet til at være behæftet med en væsentlig grad af usikkerhed, blev der i DNEL/DMEL-fastsættelsen af dette stof anvendt en read-across tilgang til butylparaben. Denne mere forsigtige tilgang er dog ligeledes behæftet med en vis grad af usikkerhed. For alle stoffer er konklusionen, at der er fundet evidens for hormonforstyrrende virkemåde. Evidensen er svagere for nogle stoffer (BHA, BHT) end for andre (D4, BPA, butylparaben, propylparaben). For de seks fokusstoffer, der er vurderet i dette projekt, er der ikke identificeret hverken fravær eller tilstedeværelse af en tærskel, hvorfor en DMEL-tilgang til risikovurderingen kan anvendes for disse seks fokusstoffer (ifølge risikovurderingstilgangen i nyere videnskabelige rapporter).

I risikovurderingen i denne rapport, er anvendt en MAF på 10 sammen med DNELs og DMELs. Størrelsen af MAF er til diskussion, men der vælges i dette projekt en MAF på 10 som udgangspunkt for diskussion og beregninger. Denne MAF tager højde for andre stoffer med lignende effekt, men ikke for en eksponering af samme stof fra flere udvalgte kilder. I en nyere rapport er størrelsen af MAF beregnet (modelleret) for realistiske kemikalieblandinger (særligt i vandmiljøet). Denne rapport konkluderer, at en MAF på 10 vil være tilstrækkeligt beskyttende for blandinger med op til 30 kemikalier (KEMI 2021).

De fastsatte DNELs og DMELs blev anvendt i risikovurderingen i denne rapport, da der som skrevet ovenfor er en faglig begrundelse for denne tilgang. Det vil dog være en politisk beslutning, hvorvidt der anvendes DNELs eller DMELs, dvs. hvorvidt en fremtidig risikovurdering foretages på baggrund af en tærskelbaseret eller ikke-tærskelbaseret tilgang.

Forskning i kombinationseffekter (særligt med fokus på hormonforstyrrende stoffer) har vist, at der er videnskabeligt belæg for at tage højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde i risikovurderingen.

Det vil dog være en politisk beslutning, hvorvidt der i fremtidige risikovurderinger skal anvendes MAF. I risikovurderingen i denne rapport er der anvendt begge tilgange (både med og uden MAF).

Eksponeringsvurdering

Bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for de seks fokusstoffer, ud over forbrugerprodukter, har i nærværende projekt inkluderet tre kategorier: fødevarer, fødevarekontaktmaterialer og lægemidler. Meget af det tilgængelige data for fødevarer og fødevarekontaktmaterialer, har vist sig at være usikkert af forskellige årsager:

- dels pga. fremgangsmetode i fastsættelse af kildeeksponeringen,
- dels fordi data er af ældre dato, hvilket medfører usikkerhed ift. nuværende eksponering,
- og dels pga. oprindelse af data, da data fra lande uden for EU ikke nødvendigvis kan vurderes repræsentative for den europæiske befolkning inkl. Danmark.

Fremgangsmetoden har, så vidt muligt, inkluderet data som er vurderet at kunne repræsentere en realistisk eksponering fra de udvalgte kilder. Dog kan der i flere tilfælde have været tale om overestimerede bidrag fra udvalgte eksponeringskilder baseret på tilladte grænseværdier for de to kategorier eller pga. mangel på data.

Risikovurdering

For de kosmetiske produkter, til gravide, har risikovurderingen for de fundne koncentrationer af fire af fokusstofferne; BHA, BHT, propylparaben, butylparaben, ikke påvist risiko ved anvendelse af DNEL-tilgangen (metode anvendt under REACH R8). For børn under 3 år blev der dog identificeret en risiko for hormonforstyrrende effekter mht. indhold af propylparaben i solcreme (samme konklusion for de kosmetiske produkter blev opnået ved den gængse risikovurderingsmetode for kosmetik (MoS beregninger ifølge SCCS Notes of Guidance (SCCS 2021a))).

Når bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) inddrages i risikovurderingen er konklusionerne imidlertid anderledes ved anvendelse af REACH-risikovurderingsmetoden med DNEL-tilgang med MAF, samt DMEL-tilgang med og uden MAF. Her er det tydeligt, at eksponeringsbidrag af fokusstofferne med samme virkemåde fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR værdi. Værdien er derfor meget afhængig af data for bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

For risikoberegning af andre stoffer i andre produkter (BPA og propylparaben i sokker, strømpebukser, sutteskjold og mobilcover; BHT i mobilcover og pop it legetøj til børn < 3 år; D4 i legetøj, urremme, iPad/tablet cover og bideringe) blev der i migrationsanalyserne kun målt kvantificerbar migration for propylparaben i to produkter ("DK-T 122, sokker, målgruppe børn på 3 år" og "DK-T 136, strømpebukser, målgruppe børn under 3 år). De øvrige migrationsmålinger påviste ingen migration over kvantificeringsgrænsen. Ved risikoberegninger som inkluderer bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for propylparaben (som udelukkende er baseret på eksponering fra lægemidler), viser risikovurderingen, at begge produkter udgør en risiko (RCR > 1). Denne risiko drives dog udelukkende af, at risikoen beregnet for propylparaben via lægemidler alle har RCR værdier > 1. Disse beregninger er foretaget på baggrund af en forsigtig tilgang til DNEL-vurdering for propylparaben (read across fra butylparaben data), som blev anvendt grundet den høje grad af usikkerhed som propylparaben resultaterne er behæftet med.

Konklusion

I nærværende projekt viser de fastsatte DNELs og DMELs anvendt i risikovurderingerne, at tilgangen med ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) resulterer i faktor 10 højere RCR værdier sammenholdt med en tærskelbaseret tilgang (DNEL). Dette betyder, at der forekommer en risiko for hormonforstyrrende effekter for mange flere eksponeringsscenarier, når der anvendes en DMEL tilgang.

Det vurderes relevant at anvende MAF, da omfanget af ensvirkende stoffer og bidragene fra forskellige kilder ikke kendes. I nærværende projekt har kvantificering af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for alle seks fokusstoffer (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben, BPA, D4) vist sig at være meget udfordrende. Beregning af et realistisk estimat af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer, vil kræve identifikation af potentielle ensvirkende stoffer og opdaterede data for indhold af disse stoffer i en række forskelligartede kilder. Da dette er meget vanskeligt opnåeligt kan et risikohåndteringsmæssigt alternativ være at anvende en MAF for at kompensere for disse ukendte bidrag.

På baggrund af de enkelte fund har det ikke været muligt ud fra det foreliggende datagrundlag at vurdere, hvorvidt der er forskel på en eventuel risiko på produkterne indkøbt fra henholdsvis Danmark, EU eller uden for EU.

Ud fra resultaterne i nærværende rapport, kan det konkluderes, at der, uanset vurderingsmetode ved adderet eksponering fra forbrugerprodukter og øvrige produkttyper, foreligger en risiko for hormonforstyrrende effekter hos børn og gravide (og dermed det ufødte barn gennem den indirekte eksponering via moderen). Dette skyldes især eksponering med de hormonforstyrrende fokusstoffer gennem fødevarer og lægemidler, hvorimod risikobidragene fra de udvalgte forbrugerprodukter synes forholdsvis begrænset (bortset fra mulige bidrag fra solcreme).

Summary

This project carried out a hazard, exposure and risk assessment of the overall exposure of consumers to six different selected endocrine disruptors via selected consumer products as well as other products including food, food contact materials, pharmaceuticals. The six focus substances of the project include:

1. Butylated hydroxyanisole (BHA), CAS No. 25013-16-5
2. Butylated hydroxytoluene (BHT), CAS No. 128-37-0
3. Butylparaben, CAS No. 94-26-8
4. Propylparaben, CAS No. 94-13-3
5. Octamethylcyclotetrasiloxane (D4), CAS No. 556-67-2
6. Bisphenol A (BPA), CAS No. 80-05-7

Background

In 2020, a survey of nine selected endocrine disruptors and/or substances suspected of being endocrine disruptors was prepared. The project was a survey and screening project, where screening analyses were carried out primarily to confirm or dismiss a content of the selected endocrine disruptors. As a result of the project, a focus on the above six focus substances was proposed for further work.

The present project is a follow-up to the above-mentioned survey and screening project, which focuses on six of nine endocrine disruptors and suspected endocrine disruptors. The six substances are listed above.

Purpose

The aim of this project is to perform chemical analyses and hazard, exposure and risk assessments on a substance-by-substance and/or collective basis for selected endocrine disruptors and suspected endocrine disruptors in products for pregnant women and children. Here, control analyses for specific substances regulated in legislation in selected product types were conducted. Finally, it has been investigated whether there is a difference in a possible risk on products purchased from Denmark, the EU or outside the EU.

The project focuses on the following three target groups:

1. Pregnant women (and therefore the unborn child)
2. Toddlers under the age of three
3. Children aged three years

Selection and purchase of products for chemical analysis

In this project, only chemical analyses of selected consumer products have been performed, while exposure to the six substances from pharmaceuticals, food contact materials and food, are included in the final risk assessment in the form of knowledge from existing literature. Other sources of exposure, such as background exposure from the indoor environment, are not included in the risk assessment of this project.

Based on the survey and screening project from 2020 (Poulsen et al., 2020), a prioritisation was made of which product types should be analysed for which focus substances. The overall focus was on the following product types, with the relevant focus substances indicated in brackets:

- Plastics: plastic toys, dummy shields and mobile covers made from polycarbonate (BPA), plastic toys/rattlers (BHA and BHT)

- Silicone: Pop it, teething rings, iPad/tablet covers, wrist watch straps (D4)
- Textile: Socks, bodystockings, leggings/tights (BPA, butylparaben, propylparaben)
- Cosmetic products: body lotions, body oils, sunscreens and after sun products (butylparaben, propylparaben, BHA, BHT, D4)

The approach to the chemical analyses was to carry out screening analyses on the content of certain focus substances in consumer products made of plastic, silicone and textiles. Based on the results of the screening analyses, products were selected, and migration analyses were carried out for these selected products. For cosmetic products, quantitative content analyses were performed as the content concentration is used in the subsequent exposure calculations.

In total, 73 screening analyses were performed on plastic, silicone and textile products, 40 quantitative analyses on cosmetic products (of which 20 analyses were control analyses for the content of parabens), and 24 migration analyses (of which five analyses were control analyses for migration of BPA from toys).

Results of control analyses

Overall, the results of the control analyses carried out were that no infringements of the legislation were identified for either the migration of BPA from toys or the content of parabens in cosmetic products.

No migration of BPA above the detection limit of 0.006 mg/litre was identified in all five tested plastic toy products for children under 36 months. According to the Toys Statutory Order (Stat. Ord. 1800, 2020), the permitted migration limit value for BPA is 0.04 mg/litre. Thus, the migration limit was not exceeded for any of the products.

For the cosmetic products, 20 control analyses were performed for the content of parabens in cosmetic products. It was investigated whether there was compliance with the specific concentration limits for the specific parabens as well as the concentration limit for the sum of parabens. For all 20 cosmetic products examined, both the individual and the total concentration of the parabens were below the legal limit values. For propylparaben, concentrations above the permitted limit value were identified in three products, but taking into account the analytical uncertainty, the products remain within the permitted limit. Finally, other parabens banned by the Cosmetics Regulation were tested for, but not identified above the detection limit in any of the 20 products analysed.

Results of the chemical analyses

The results of the screening analyses for plastic, silicone and textile products are given in TABEL 1 below. The same table also gives the overall results of the quantitative analyses for cosmetic products.

BHA was not identified in any of the plastic products and BHT in only one product (mobile cover). BPA was identified in a single dummy shield in small amounts, in three of eight mobile covers and in eight of a total of 21 textile products. Both butylparaben and propylparaben were identified in textile products, but propylparaben was identified most frequently (in 13 out of 21 textile products). D4 was identified in 17 of 32 silicone products, of which D4 was in all pop it products, but only in two of eight watch straps.

TABLE 2. Overview of results of screening analyses performed on plastic, silicone and textile products, as well as content analyses for cosmetic products. The number below each substance indicates the number of products containing the substance above the detection limit. Green boxes indicate that no analysis has been performed for the substance in the listed product type.

Material	Product type (number of products analysed)	BHT	BHA	BPA	Propyl- para- ben	Butyl- para- ben	D4
Plastic	Dummy shield (4)	0	0	1			
	Plastic toys (8)	0	0	0			
	Mobile covers (8)	1	0	3			
Silicone	Pop it (8)						8
	Teething rings (8)						3
	iPad/tablet cover (8)						4
	Watch straps (8)						2
Textiles	Children's socks (7)			4	4	2	
	Bodystocking (7)			2	5	1	
	Leggings/tights (7)			2	4	0	
Cosmet- ics	Body Lotion (12)	3	0		9	4	3*
	Body oil / stomach cream (1)	1	0		1	0	0*
	Sunscreen (6)	3	1		4	0	0*
	After sun product (1)	0	0		1	0	1*

* For the analyses of D4, analyses were performed on 20 other cosmetic products than the analyses for the parabens, BHA and BHT. In general, for D4, no D4 above the detection limit was analysed, but the results indicated that D4 could be present at a lower level than the detection limit.

Results of migration analyses

Based on the results of the screening analyses, selected migration analyses were performed for plastic, silicone and textile products. The results were that:

- No migration above the detection limit of BHT was identified from either of the two migration analyses of plastic products performed. Migration analyses for BHA were not performed as it was not identified in plastic products during the screening analyses.
- BPA was identified in one of two migration analyses performed. The migration was seen from one dummy shield. BPA was identified in the migration fluid from two of three textile samples.
- Propylparaben was identified in the migration fluid from two of three textile samples.
- No migration above the detection limit of D4 was identified from any of the 12 migration analyses performed on silicone products. This is consistent with D4 having a low solubility in water.

Hazard assessment

A thorough hazard assessment was carried out for the six selected substances and the assessment was that all six substances are endocrine disruptors. The focus was on effects via EATS modalities, i.e. effects related to (anti-) estrogenic (E), (anti-) androgenic (A), thyroid endocrine disrupting (T) and steroidogenic (S) modes of action. In addition, it was assessed and discussed how risk assessment could be made if it is assumed that there is no threshold for the endocrine disrupting effect, i.e. a Derived Minimal Effect Level (DMEL) based approach rather than a Derived No Effect Level (DNEL) based approach. The hazard assessment also included an evaluation of the relevance of the use of a mixture assessment factor (MAF), which can be used to account for possible contributions from other substances with the same effect

or mode of action. This is because research on combination effects has shown that the risk is underestimated if only one substance at a time is considered in the risk assessment.

For each of the six substances, an assessment was made of the endocrine disrupting properties and determination of DNEL and DMEL for, respectively, thyroid endocrine disrupting activity and EAS-related activity. Due to a high degree of uncertainty regarding the publicly available data on propylparaben, a read-across approach to butyl paraben was used in the setting of DNEL/DMEL-values for this compound. Using this cautious approach is however also subject to some degree of uncertainty. For all substances, the conclusion is that evidence for endocrine disrupting mode of action has been found. The evidence is weaker for some substances (BHA, BHT) than for others (D4, BPA, butylparaben, propylparaben). For the six focus substances assessed in this project, neither the presence nor absence of a threshold has been identified. Therefore, a DMEL approach to the risk assessment can be applied for these six focus substances (according to the risk assessment approach in recent scientific reports).

In the risk assessment of this report, a MAF of 10 is used together with DNELs and DMELs. The size of the MAF is open for discussion, but in this project, a MAF of 10 is chosen as a starting point for discussion and calculations. This MAF takes into account other substances with similar effects, but not exposure to the same substance from multiple selected sources. In a recent report, the size of MAF has been calculated (modelled) for realistic chemical mixtures (especially in the aquatic environment). This report concludes that a MAF of 10 will be sufficiently protective for mixtures containing up to 30 chemicals (KEMI 2021).

The established DNELs and DMELs were used in the risk assessment in this report, since there is scientific justification for this approach (see above). However, it will be a political decision whether to use DNELs or DMELs, i.e. whether a future risk assessment is carried out on the basis of a threshold-based or non-threshold-based approach.

Research on combination effects (with a particular focus on endocrine disrupters) has shown that there is scientific evidence to consider possible contributions from other substances with the same mode of action in the risk assessment.

However, it will be a political decision whether to use MAF in future risk assessments. In the risk assessment of this report, both approaches (with and without MAF) have been used.

Exposure assessment

Contributions from selected sources of exposure for the six focus substances, aside from consumer products, have in this project included three categories: food, food contact materials and pharmaceuticals. Much of the available data for food and food contact materials has proven to be uncertain for various reasons:

- partly because of the method used to determine the source exposure,
- partly because data findings are of older date, which leads to uncertainty regarding current exposure,
- and partly due to the origin of the data, as data from countries outside the EU cannot necessarily be considered representative of the European population, including Denmark.

The approach has, as far as possible, included data that are judged to represent a realistic exposure from the selected sources. However, in several cases, contributions from selected sources of exposure could be overestimated based on permitted limits for the two categories or due to lack of data.

Risk assessment

The risk assessment showed no risk for the use of cosmetic products for adults based on the detected contents of BHA, BHT, propylparaben, and butylparaben, using the DNEL-approach (method used under REACH R8). For children, a risk for endocrine disrupting effects was identified in relation to content of propylparaben in sunscreen (the same conclusion was seen

for the cosmetic products using the normal risk assessment method for cosmetics (MoS calculations performed accordingly to SCCS Notes of Guidance (SCCS 2021a)).

However, the conclusions are different when the risk assessment, using the REACH DNEL/DMEL approach with and without MAF, are used and when contributions from selected sources of exposure are included in the risk assessment. Here it is evident that contributions from selected sources of exposure (in the form of contributions from food, food contact materials and pharmaceuticals) with regard to the focus substances with the same mode of action dominate the overall RCR value, and the value is therefore dependent on data for these contributions.

For the risk assessment of other substances in other products (BPA and propylparaben in socks, tights, dummy shield and mobile covers; BHT in mobile covers and pop it toys for children under 3 years; D4 in toys, watch straps, iPad/tablet covers and teething rings), the migration analyses only measured quantifiable migration of propylparaben in two products ("DK-T 122, socks, target group children aged 3 years" and "DK-T 136, tights, target group children under the age of 3"). The other migration measurements showed no migration above the quantification limit. In risk calculations that include contributions from selected sources of exposure for propylparaben (which is based solely on exposure to pharmaceuticals), the risk assessment shows that both products constitute a risk ($RCR > 1$). However, this risk is driven solely by the fact that the risks calculated for propylparaben via pharmaceuticals all have RCR values > 1 . These calculations have been performed using a cautious approach for DNEL determination for propylparaben (read across from data on butylparaben), due to the large degree of uncertainty related to the propylparaben results.

Conclusion

In the present project, the determined DNELs and DMELs used in the risk assessment, show that using a non-threshold-based approach (DMEL) results in a factor of 10 higher RCR values compared to a threshold-based approaches (DNEL). This means that a risk of endocrine disrupting effects will occur for more exposure scenarios, when a DMEL approach is used.

It is considered appropriate to use MAF, as the extent of single-acting substances and the contributions from different sources are not known. In the present project, quantification of contributions from selected sources of exposure for all six focus substances (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben, BPA, D4) has proved to be very challenging. Calculating a realistic estimate of the contribution of selected sources of exposure to single-acting substances would require the identification of potential single-acting substances and updated data on the content of these substances in a variety of sources. As this is very difficult to achieve, a risk assessment alternative may be to apply a MAF to compensate for these unknown contributions.

Based on the analytical findings, it has not been possible to assess whether there is a difference in a possible risk from using products purchased from Denmark, the EU or outside the EU.

From the results from this report, it can be concluded that, regardless of the assessment method used, there is a risk of endocrine disrupting effects in children and pregnant women (and through the indirect exposure via the mother, to the unborn child), when exposure from consumer products are added to other product types. This is mainly due to exposure of endocrine disruptors through foods and medicines, whereas the risk contributions from the selected consumer products seem relatively limited (apart from possible contributions from sunscreen).

Forkortelser

ADI	Acceptable Daily Intake
AF	Assessment factor
AGD	Anogenital distance
AO	Adverse outcome
BMDL	Benchmark dose low
DNEL	Derived no-effect level
DMEL	Derived minimal-effect level
EAS	Estrogenic, (anti-)androgenic, steroidsynthesis inhibiting
ECHA	European Chemicals Agency
ED	Endocrine disruptor
EDC	Endocrine disrupting chemical
EFSA	European Food Safety Authority
GD	Gestation Day
KE	Key event
LOAEL	Lowest-observed adverse effect level
LOD	Level of Detection (detektionsgrænse)
LOQ	Level of Quantification (kvantificeringsgrænse)
MAF	Mixture assessment factor
MoA	Mode of Action
MIE	Molecular initiating event
NOAEL	No-observed adverse effect level
PBT/vPvB	PBT (persistent, bioaccumulative, toxic) and vPvB (very persistent, very bioaccumulative)
POD	Point of departure
SED	Systemic exposure dose
RCR	Risk characterization ratio
SVHC	Substances of Very High Concern
TDI	Tolerable Daily Intake
WoE	Weight of evidence

1. Indledning

Børn og gravides udsættelse for hormonforstyrrende stoffer kan påvirke den naturlige hormonbalance, hvilket er problematisk, fordi de hormonregulerede udviklingsprocesser af organer er særligt følsomme. Undersøgelser viser, at børn og gravide i bred udstrækning udsættes for hormonforstyrrende stoffer og stoffer, der mistænkes for at være hormonforstyrrende. Denne viden bliver hele tiden opdateret, og flere stoffer bliver undersøgt og vurderet til at have hormonforstyrrende egenskaber. Miljøstyrelsen bygger derfor løbende oven på denne viden og undersøger, i hvilket omfang stofferne anvendes i produkter til børn og gravide.

1.1 Baggrund

I 2020 blev der udarbejdet en kortlægning af ni udvalgte hormonforstyrrende stoffer og/eller stoffer mistænkt for at være hormonforstyrrende. Projektet var et kortlægning- og screeningsprojekt, hvor der blev udført screeningsanalyser primært for at identificere muligt indhold af de udvalgte hormonforstyrrende stoffer. I projektet fra 2020 (Poulsen et al., 2020) blev der identificeret indhold af nogle af stofferne i de forskellige produkter, som blev undersøgt; herunder D4 i silikoneprodukter, BHT i plastprodukter, BPA og propylparaben i tekstilprodukter og butyl- og propylparaben i legetøj af typen kemiske blandinger. Herudover blev det konstateret, at BHA, BHT samt butyl- og propylparaben anvendes i kosmetiske produkter.

Kortlægningsprojektet fra 2020 (Poulsen et al., 2020) startede med et fokus på ni udvalgte stoffer, men endte på baggrund af kortlægningens og screeningsanalysernes resultater op med en liste på i alt seks stoffer (D4, BHT, BHA, BPA, samt propyl- og butylparaben), som det blev foreslået at arbejde videre med i et opfølgende projekt.

Dette projekt, som er en opfølgning på projektet udført af Poulsen et al. (2020), skal undersøge og vurdere menneskers sundhed for eksponeringen af de seks udvalgte hormonforstyrrende stoffer i en bred vifte af eksponeringskilder til børn og gravide.

De seks stoffer der er i fokus i nærværende projekt (og som er listet nedenfor i afsnit 1.4 "Afgrænsning"), dækker både over stoffer, der er reguleret med en grænseværdi i lovgivningen for visse produkttyper, samt stoffer der ikke er reguleret med en grænseværdi i lovgivningen. Begrænsningerne og grænseværdierne, der er gældende for de udvalgte stoffer i fokus, er beskrevet nærmere i afsnit 4 "Lovgivningskrav".

1.2 Formål

Formålet med projektet er at foretage kemiske analyser samt foretage eksponerings- og risikovurdering stofvist og/eller samlet for udvalgte hormonforstyrrende stoffer i produkter til gravide og børn. Derudover foretages kontrolanalyser for specifikke stoffer reguleret i lovgivningen i udvalgte produkttyper. Ydermere skal det undersøges, om der er forskel på en eventuel risiko på produkter indkøbt fra henholdsvis Danmark, EU eller uden for EU.

1.3 Definitioner

De seks stoffer, der undersøges i dette projekt, er hormonforstyrrende eller mistænkt for at medføre hormonforstyrrende effekter. Disse seks stoffer vil i nærværende projekt omtales som "fokusstoffer", for ikke at skulle anvende den længere formulering "de hormonforstyrrende og/eller mistænkte hormonforstyrrende stoffer" i rapporten.

WHO (WHO/IPCS, 2002) definerer hormonforstyrrende stoffer på følgende måde (oversat på Miljøstyrelsens hjemmeside (Miljøstyrelsen, 2021)): "Et hormonforstyrrende stof er et udefrakommende stof eller en blanding, der ændrer funktion(er) i hormonsystemet og dermed forårsager sundhedsskadelige virkninger i en intakt organisme eller dens afkom eller (under)populationer". WHO (WHO/IPCS, 2002) definerer stoffer mistænkt for at være hormonforstyrrende på følgende måde: "Et stof mistænkt for at være hormonforstyrrende er et udefrakommende stof eller en blanding, der besidder egenskaber som eventuelt forventes at medføre hormonforstyrrende effekter i en intakt organisme eller dens afkom eller (under)populationer"¹

Ekspertgruppen for hormonforstyrrende stoffer under REACH har konkluderet, at et stof kan anses for at være hormonforstyrrende, når der er skadelige virkninger samt en hormonforstyrrende virkningsmekanisme, og når der er en sandsynlig sammenhæng mellem de to (skadelig virkning som følge af hormonmekanisme), (Miljøstyrelsen, 2021).

Projektet fra 2020 (Poulsen et al., 2020), som danner baggrund for nærværende projekt, omtales som kortlægningsprojektet i denne rapport.

I projektet blev der indkøbt produkter fra hhv. DK, EU og non-EU, som er defineret på følgende måde:

- DK: Produkter indkøbt fra hjemmeside eller butik, hvor der er firma med dansk CVR-nr. der står bag
- EU: Produkter indkøbt fra EU-hjemmesider, men ikke fra danske butikker eller hjemmesider
- Non-EU: Produkter indkøbt fra hjemmesider hørende hjemme uden for EU

1.4 Afgrænsning

Projektet er afgrænset til en risikovurdering af følgende seks udvalgte hormonforstyrrende stoffer eller stoffer, der er mistænkt for at være hormonforstyrrende (fokusstoffer):

- Butylhydroxyanisol (BHA), CAS nr. 25013-16-5
- Butylhydroxytoluen (BHT), CAS nr. 128-37-0
- Butylparaben, CAS nr. 94-26-8
- Propylparaben, CAS nr. 94-13-3
- Octamethylcyclotetrasiloxan (D4), CAS nr. 556-67-2
- Bisphenol A (BPA), CAS nr. 80-05-7

Herudover er projektet afgrænset til at undersøge produkter, som børn og gravide anvender.

Projektet fokuserer på følgende tre målgrupper:

Gravide (og dermed det ufødte barn)

Småbørn under 3 år

Børn på 3 år

I projektet analyseres udelukkende forbrugerprodukter, da dette er Miljøstyrelsens regulatoriske område. Ifølge Miljøministeriet (2003) defineres forbrugerprodukter som en vare en privat forbruger køber af en erhvervsdrivende. Forbrugerprodukter omfatter alle almindelige husholdningsartikler, såsom kosmetiske produkter, hygiejneartikler, legetøj, rengøringsmidler, husholdningsapparater, boligudstyr og alle andre produkter, der typisk anvendes af private. Undtaget er lægemidler, medicinsk udstyr, fødevarer og materialer i kontakt med fødevarer.

¹ WHO/IPCS (2002) beskriver definitionen på engelsk som "A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations."

2. Valg af produkttyper til analyse

I dette projekt om analyse og risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer er det udelukkende forbrugerprodukter som analyseres. Øvrige produkter som lægemidler, fødevarekontaktmaterialer og fødevarer analyseres ikke i projektet, men oplysninger om indhold og/eller migration af de seks fokusstoffer medtages i de senere eksponerings- og risikovurderinger.

2.1 Forbrugerprodukter med indhold af fokusstofferne

I kortlægningsprojektet fra 2020 (Poulsen et al., 2020) blev der foretaget en kortlægning af, hvilke forbrugerprodukter der kan indeholde de seks fokusstoffer. De vigtigste resultater fra kortlægningen er gengivet i TABEL 3 nedenfor.

TABEL 3. Oversigt over mulige forekomster af de seks fokusstoffer i forbrugerprodukter af forskellige materialer

Fokusstof	Plast	Silikone	Tekstil	Kosmetiske produkter	Andet
BPA	Anvendes som monomer i polycarbonat plast (PC) og restmængder (ureageret) kan være til stede.	Nej	Målt i små koncentrationer ($\mu\text{g/kg}$) i tekstiler, fx sokker og bodystockings	Identificeret i enkelte produkter i små koncentrationer. Fx i vådservietter.	Hygiejneprodukter til kvinder (trusseindlæg, tamponer)
Butylparaben	Nej	Nej	Nej	Anvendes i nogle få produkter, fx ansigtscremer.	Kemisk legetøj
Propylparaben	Nej	Nej	Målt i små koncentrationer ($\mu\text{g/kg}$) i sokker	Anvendes i nogle produkter, fx bodylotion, håndcreme.	Bideringe (géléen/væsken) Kemisk legetøj
BHA	Kan anvendes som additiv i plast (BHT mere udbredt)	Nej	Nej	Anvendes kun i få produkter, fx pudder	Nej
BHT	Anvendes som antioxidant i mange plasttyper	Nej	Nej	Anvendes i produkter som solcreme, bodylotion, læbepomader, deodorant Anvendes som antioxidant i parfumeblandinger	Bleer Autostole Puslepuder Hygiejnebind Madrasser Voks/pudsemidler

Fokusstof	Plast	Silikone	Tekstil	Kosmetiske produkter	Andet
D4	Nej	Bruges som monomer til fremstilling af silikone	Nej	<i>Ikke tilladt som ingrediens</i>	Squishy legetøj Madrasser Maling Voks/pudse-midler

Der blev, baseret på ovenstående resultater fra kortlægningen samt vurderingen af den potentielle eksponering, udvalgt nedenstående produkttyper, hvor der blev foretaget en screeningsanalyse for at undersøge, om fokusstofferne kunne identificeres i konkrete produkter eller ej. Resultaterne for fund af stoffer er angivet i parentes i TABEL 4 nedenfor.

TABEL 4. Identificeret indhold af fokusstoffer i udvalgte forbrugerprodukter (Poulsen et al., 2020)

Fokusstof	Plast	Silikone	Tekstil	Kemisk legetøj
BPA	-	-	Børnesok (2 af 9) Voksensok (1 af 6) Underbuks (0 af 6)	-
Butylparaben	-	-	Børnesok (0 af 9) Voksensok (0 af 6) Underbuks (0 af 6)	Fingermaling (0 af 10) Sæbeboblevæske (2 af 11)
Propylparaben	-	-	Børnesok (2 af 9) Voksensok (2 af 6) Underbuks (0 af 6)	Fingermaling (0 af 10) Sæbeboblevæske (2 af 11)
BHA	Plastlegetøj (0 af 8) Mobilcover (0 af 6) Narresutter (0 af 3)	Plastlegetøj (0 af 8) Mobilcover (0 af 6) Narresutter (0 af 3)	-	-
BHT	Plastlegetøj (3 af 8) Mobilcover (1 af 6) Narresutter (0 af 3)	Plastlegetøj (0 af 8) Mobilcover (0 af 6) Narresutter (0 af 3)	-	-
D4	Mobilcover (1 af 6) Narresutter (0 af 3)	Bideringe (4 af 8) iPad/tablet cover (4 af 5) Narresutter (0 af 5)	-	-

- betyder at der ikke er udført analyser for det pågældende stof i produkttypen

Baseret på kortlægningsprojektets fund blev der opstillet nedenstående bruttoliste af forbrugerprodukttyper som vil være relevante at undersøge nærmere i nærværende projekt. Nedenstående liste er derfor anvendt som udgangspunkt for udvælgelse og prioritering af produkter i nærværende projekt:

Til babyer:

- D4 i bideringe/bidedyr af silikone
- BHT i plastlegetøj (fx rangler og andet legetøj til babyer/småbørn)
- BPA i børnesokker
- BPA i narresutters sutteskjold
- Butyl- og propylparaben i gelefylde bideringe
- BHT og propyl- og butylparaben i kosmetiske produkter

Til børn:

- D4 i iPad- og tabletcovers af silikone

- D4 i andre silikoneprodukter (legetøj – fx pop it)
- BHT i plastlegetøj
- BHT i mobilcovers af plast
- BPA i mobilcovers (polycarbonat (PC))
- BPA og propylparaben i børnesokker
- Butylparaben og propylparaben i sæbeblevæsker
- BHT og propyl- og butylparaben i kosmetiske produkter

Til gravide:

- D4 i iPad- og tabletcovers af silikone
- BPA og propylparaben i voksensokker
- BPA i mobilcovers (PC)
- BHT i mobilcovers af plast
- BHT og propyl- og butylparaben i kosmetiske produkter

2.2 Valg af produkttyper i fokus

Ovenstående produkttyper er således en bruttoliste over produkttyper, som baseret på kortlægningsprojektet kunne være relevante at analysere og foretage en risikovurdering af. Det er imidlertid vigtigt i dette projekt at prioritere indsatsen, så der er rum til at få analyseret et vist antal produkter af hver enkelt produkttype.

I dette projekt er der fravalgt kemiske analyser af pågældende stoffer i udvalgte produkttyper af de nedenfor nævnte årsager:

- Parabener i fingermaling, da hverken butyl- eller propylparaben blev identificeret ved screeningsanalyserne i 2020.
- Parabener i sæbeblevæsker, da eksponeringen typisk vil være begrænset (begrænset hudkontakt). Butyl- og propylparaben blev desuden kun identificeret i 2 af 11 produkter ved screeningsanalyserne i 2020.
- D4, BHA og BHT i narresutter, da ingen af stofferne blev identificeret ved screeningsanalyserne i 2020. Der blev dog ikke undersøgt for BPA i sutteskjoldet, hvorfor analyse af sutteskjoldet vil være relevant.
- Evt. butyl- og propylparaben i gelfyldte bideringe, da det umiddelbart forventes, at stofferne anvendes som konserveringsmiddel i gelen, og derfor formentlig vil migrere i små mængder fra plastmaterialet.
- BHT i mobilcovers, da der blev identificeret større forekomst af BHT i plastlegetøj end i mobilcovers. Eksponeringen fra plastlegetøj til babyer/småbørn, forventes at være større end fra mobilcovers, da det forventes at børn putter legetøjet i munden. BPA blev dog ikke undersøgt i mobilcovers i kortlægningsprojektet, hvorfor analyse af mobilcovers af polycarbonat vil være relevant.

I TABEL 5 nedenfor er angivet en liste over produkttyper udvalgt til analyser i dette projekt, samt hvilke af fokusstofferne der analyseres for.

TABEL 5. Oversigt over de prioriterede analyser i dette projekt – fordelt på stoffer og produkttyper

Fokusstof	Plast	Silikone	Tekstil	Kosmetiske produkter
BPA	Plastlegetøj af polycarbonat Sutteskjold af polycarbonat	-	Børnesokker Bodystockings Leggings/strømpebukser	-

Fokusstof	Plast	Silikone	Tekstil	Kosmetiske produkter
	Mobilcovers af polycarbonat			
Butylparaben	-	-	Børnesokker Bodystockings Leggings/strømpebukser	Bodylotions Kropsolier Mavecremer Solcremer
Propylparaben	-	-	Børnesokker Bodystockings Leggings/strømpebukser	Bodylotions Kropsolier Mavecremer Solcremer
BHA	Plastlegetøj, fx rangler	-	-	Bodylotions Kropsolier Mavecremer Solcremer
BHT	Plastlegetøj, fx rangler	-	-	Bodylotions Kropsolier Mavecremer Solcremer
D4	-	Pop it iPad/tablet covers Bideringe/bidedyr Urremme	-	Bodylotions Kropsolier Mavecremer Solcremer

- betyder ikke analyseret

2.3 Andre produkter med indhold af fokusstoffer

I dette projekt er de kemiske analyser afgrænset til at være udført for fokusstofferne i forbrugerprodukter. Dvs. at der ikke er udført analyser af fokusstofferne i fødevarer, fødevarekontaktmaterialer (FKM) samt lægemidler. Kortlægningsprojektet (Poulsen et al., 2020) viste dog, at fokusstofferne også er identificeret i fødevarer, FKM og lægemidler (se TABEL 6), hvorfor eksponeringen herfra også medtages i eksponerings- og risikovurderingerne i nærværende projekt. Dette foretages ved at anvende eksponeringsdata fra litteraturen.

TABEL 6. Fund af fokusstoffernes anvendelse i fødevarer, fødevarekontaktmaterialer (FKM) og lægemidler i kortlægningsprojektet (Poulsen et al., 2020)

Fokusstof	Fødevarer	FKM	Lægemidler/kosttilskud
BPA	Kan migrere over i fødevaren fra FKM. Data fra FVST findes.	Anvendes i lak til metalemballager og som monomerer til plast af typen polycarbonat.	-
Butylparaben	Er <u>ikke</u> godkendt som fødevareadditiv.	Er <u>ikke</u> godkendt til anvendelse som additiv i FKM af plast.	Findes i nogle få lægemidler.
Propylparaben	Er <u>ikke</u> godkendt som fødevareadditiv.	Er godkendt til anvendelse som additiv i FKM af plast.	Findes i en række lægemidler. Data fra LMST findes.

Fokusstof	Fødevarer	FKM	Lægemidler/kosttilskud
BHA	Tilladt som fødevaretilsætningsstof i en bestemt koncentration i en række fødevarer. Fx i tyggegummi.	Er tilladt som additiv til FKM af plast. Afsmitning fra plastfolie og laminat undersøgt. Data fra FVST findes.	Findes i en række lægemidler. Data fra LMST findes. Tidligere set anvendt i vitaminpiller.
BHT	Tilladt som fødevaretilsætningsstof i en bestemt koncentration i en række fødevarer. Fx i tyggegummi.	Er tilladt som additiv til FKM af plast. Afsmitning fra plastfolie og laminat undersøgt. Data fra FVST findes.	Findes i en række lægemidler. Data fra LMST findes. Tidligere set anvendt i vitaminpiller.
D4	Ikke tilladt.	Der er ikke specifikke regler for indholdsstoffer i FKM af silikone. Data fra FVST findes.	-

- = ikke observeret anvendt. FVST = Fødevarestyrelsen. LMST = Lægemiddelstyrelsen.

3. Produkter udvalgt til indkøb

I samarbejde med Miljøstyrelsen blev det besluttet, at der i dette projekt skulle analyseres følgende typer af forbrugerprodukter for de nævnte fokusstoffer (angivet i parentes):

- Plastprodukter – 20 produkter i alt fordelt på:
 - Mobilcovers af polycarbonat (BPA)
 - Sotteskjolde af polycarbonat (BPA)
 - Plastlegetøj/rangler/bideringe (BHT, BHA, BPA)
- Silikoneprodukter – 32 produkter i alt fordelt på:
 - Pop it (D4)
 - iPad/tablet covers (D4)
 - Bideringe (D4)
 - Urremme (D4)
- Tekstilprodukter – 21 produkter i alt fordelt på:
 - Sokker (BPA, samt propyl- og butylparaben)
 - Strømpebukser/leggings (BPA, samt propyl- og butylparaben)
 - Bodystockings (BPA, samt propyl- og butylparaben)
- Kosmetiske produkter – 40 produkter i alt fordelt på:
 - Bodylotions/kropsolier (D4 og/eller, BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)
 - Mavecremer (D4 og/eller BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)
 - Solcreme/aftersun lotion (D4 og/eller BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)

Derudover blev der foretaget 5 kontrolanalyser af migration af BPA for udvalgt legetøj, der er beregnet til anvendelse af børn på/under 36 måneder, eller i andet legetøj, der er beregnet til at blive puttet i munden. Legetøjet var fordelt på plastlegetøj og rangler.

3.1 Fremgangsmåde for indkøb af produkter

Ovenstående produkttyper blev udvalgt til kemiske analyser i nærværende projekt. Baseret på dette valg blev der foretaget en søgning efter produkter til indkøb. Der blev udarbejdet en liste med i alt 250 produkter fordelt på de udvalgte produkttyper, hvoraf 119 produkter i første omgang blev udvalgt og indkøbt i samarbejde med Miljøstyrelsen. Indkøbene blev fordelt nogenlunde ligeligt på de forskellige produkttyper, dog blev produkttyperne mavecremer (til gravide maver/strækmærker) og sotteskjold bevidst nedprioriteret i antal, da begge produkttyper forefindes i begrænset omfang på markedet. Der blev bevidst indkøbt ekstra produkter, hvis der skulle være produkter, der ikke blev modtaget inden igangsættelse af analyserne.

Nogle af de indkøbte produkter bestod fx både af en plast- og silikonedel, hvorfor begge materiale typer blev analyseret i de pågældende produkter. Desuden var der flere af de kosmetiske produkter, som ifølge oplysningerne tilgængelige på hjemmesiden indeholdt fx både en silikoneforbindelse (så analyse for D4 var relevant), samt BHT og eller propyl- og butylparaben.

Selvom non-EU produkter blev bestilt syv uger før opstart af analyserne, var der stadig en del non-EU produkter, der ikke nåede frem. I alt 12 non-EU-produkter nåede ikke frem (primært plastprodukter, men også enkelte silikoneprodukter). Af denne årsag blev der indkøbt danske silikoneprodukter (urremme) for at sikre det samme antal analyser. Den ligelige fordeling mellem non-EU, EU og DK produkter blev således ikke opnået. Ej heller ligelig fordeling mellem plastprodukter og silikoneprodukter, eller ligelig fordeling af de enkelte produkttyper. I alt blev der udført 118 analyser på de i alt 114 produkter, der endte med at blive analyseret.

3.2 Kriterier for indkøb af produkterne

Følgende kriterier blev generelt vægtet i prioriteringer af indkøb af produkterne:

- Der blev indkøbt en nogenlunde ligelig fordeling af produkter fra hhv. DK, EU og non-EU. Der blev indkøbt nogle ekstra produkter fra non-EU i tilfælde af, at produkterne ikke ville dukke op, inden analyserne skulle igangsættes.
- Der blev indkøbt det ovenfor nævnte antal produkter på de fire hovedområder (plastprodukter, silikoneprodukter, tekstilprodukter og kosmetiske produkter).
- Der blev generelt indkøbt produkter fra forskellige producenter, men for nogle produkttyper viste søgningen efter produkt eksempeler, at der var en klar tendens til, at de samme producenter anvender visse materialer/indholdsstoffer. Dette var især udtalt for kosmetiske produkter, hvor visse producenter kun anvender fx butyl- og propylparaben i deres produkter. Tilsvarende var til en vis grad også udtalt for tekstiler, hvor bestemte mærker anvender blandingstekstiler imens andre producenter udelukkende anvender rent bomuld.
- Der blev generelt indkøbt produkter fra forskellige hjemmesider, dog er der for indkøb af produkter fra især EU og non-EU en klar overvægt til specifikke hjemmesider såsom Amazon og Wish, da det er denne type hjemmesider, der leverer til Danmark. I forhold til kortlægningsprojektet er der enkelte tidligere anvendte hjemmesider i EU, der ikke længere leverer til Danmark.

Herudover blev der anvendt en række kriterier ved indkøb af de forskellige produkttyper for de overordnede produktkategorier (plast, tekstil, silikone og kosmetiske produkter). Disse er nærmere beskrevet i de enkelte afsnit nedenfor.

3.2.1 Kriterier for indkøb af plastprodukter

Udvalgte produkttyper af plastmateriale, der blev fokuseret på var:

- Mobilcovers af PC-plast
- Sotteskjolde af PC-plast
- Plastlegetøj/rangler/bideringe
- Plastlegetøj der er beregnet til anvendelse af børn på/under 36 måneder, eller i andet legetøj, der er beregnet til at blive puttet i munden

For sotteskjolde og mobilcovers blev der udelukkende indkøbt produkter, hvor det af hjemmesiden fremgik, at produkterne er fremstillet af polycarbonat plast eller indeholder polycarbonat. Flere mobilcovers er fx en blanding af TPU (termoplastisk polyurethan) og PC (polycarbonat). For sotteskjolde blev der dog også indkøbt enkelte produkter af klar plast, da der i mange tilfælde ikke var oplysninger om materialet anvendt til sotteskjolde.

For plastlegetøj/bideringe blev der både fokuseret på plasttypen og forskellige målgrupper (under 3 år og fra 3 år). Resultaterne fra kortlægningsprojektet viste, at nogle produkter af ABS-plast kunne indeholde BHT, hvorfor der også er udvalgt legetøj af ABS-plast.

For legetøj til kontrolanalyser for migration af BPA blev der søgt efter legetøj af polycarbonat. Plasttypen er dog sjældent angivet for legetøj, hvorfor der her blev fokuseret på indkøb af produkter fremstillet i klart plast (som er typisk for polycarbonat) eller genanvendt plast.

Generelt for produkterne af plast var der for hovedparten af produkterne ikke angivet det specifikke plastmateriale som produkterne var lavet af. Typisk stod der blot "plast". Fx lykkedes det ikke at finde narresutter, hvor det var angivet, hvilken plasttype sotteskjoldet var lavet af, så her blev det besluttet at indkøbe nogle få produkter til stikprøve. De indkøbte produkter blev derfor udvalgt, hvis de bestod af klar plast eller var gennemsigtige til let farvet plast. For de øvrige andre plastprodukter i polycarbonat (mobilcovers og plastlegetøj), var det ligeledes udfordrende at finde tilstrækkelig mange produkter til indkøb. Mobilcovers er i langt de fleste tilfælde lavet af plastmaterialet TPU eller en blanding af TPU og polycarbonat. Der blev identificeret nogle få produkter i ren polycarbonat ellers blev der indkøbt blandingsprodukter.

3.2.2 Kriterier for indkøb af silikoneprodukter

Udvalgte produkttyper af silikonemateriale, der blev fokuseret på var:

- Pop it legetøj
- iPad/tablet covers
- Bideringe
- Urremme

De indkøbte produkter var enten angivet med, at produktet var lavet af silikone, og/eller også gav produktbeskrivelserne og -billederne en stærk formodning om, at produktet bestod af silikone.

3.2.3 Kriterier for indkøb af tekstiler

Udvalgte produkttyper af tekstilmateriale, der blev fokuseret på var:

- Sokker
- Strømpebukser/leggings
- Bodystockings

Baseret på kortlægningsprojektet 2020 og undersøgelser foretaget af Freire et al. (2019) og Xue et al. (2017) tyder det på, at det højeste indhold af BPA kan forventes i syntetiske materialer såsom polyester og elasthan/spandex frem for produkter af 100 % bomuld. Derudover er BPA angiveligt hyppigere forekommende i farvede tekstiler, og i mindre grad i hvide tekstiler. Der blev således udelukkende indkøbt farvede tekstiler med indhold af polyester og/eller elasthan/spandex.

I kortlægningsprojektet fra 2020 blev der identificeret BPA i sokker, og i undersøgelsen fra Xue et al. (2017) blev der identificeret BPA i både sokker og bodystockings. Disse produkttyper er derfor indkøbt til analyse i nærværende projekt. Derudover er strømpebukser og leggings også indkøbt, da de anvendes hyppigt af små børn og gravide og har en langvarig hudkontakt.

Generelt var det en udfordring at identificere bodystockings af blandingstekstiler med indhold af polyester og/eller elasthan/spandex. Hovedparten af bodystockings er fremstillet af 100 % bomuld, men det lykkedes at indkøbe tekstilprodukter bestående af blandingstekstiler. For sokker og strømpebukser er der ligeledes generelt tale om produkter bestående af blandingstekstiler.

3.2.4 Kriterier for indkøb af kosmetiske produkter

Udvalgte typer af kosmetiske produkter, der blev fokuseret på var:

- Bodylotions/kropsolier
- Mavecremer
- Solcremer og aftersun lotions

Disse produkttyper blev dels udvalgt pga. relevansen for de tre målgrupper i dette projekt, men også pga. både hyppig og høj (i mange tilfælde daglig) eksponering. Derudover bekræftede et dataudtræk fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's app "Kemiluppen", at de udvalgte fokusstoffer anvendes i ovennævnte typer af kosmetiske produkter.

Derudover blev der fokuseret på produkter deklareret med indhold af D3, D4, D5, D6 og D7, samt dimethicone og cyclomethicone, da disse ifølge Larsen et al. (2021) kan indeholde D4, og rester heraf.

Ved søgning på hjemmesider efter produkter med ovennævnte ingredienser blev der anvendt INCI-navnene for siloxanerne, dvs. cyclotrisiloxane (D3), cyclotetrasiloxane (D4), cyclopentasiloxane (D5), cyclohexasiloxane (D6) og cycloheptasiloxane (D7).

Udtræk fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's database bag "Kemiluppen" er nærmere beskrevet i afsnittet nedenfor. Her blev foretaget et udtræk på de udvalgte stoffer, som kan forekomme i kosmetiske produkter (BHA, BHT, butyl- og propylparaben), samt de ovenfor listede siloxan-forbindelser.

Dataudtrækket fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's database blev anvendt aktivt i forhold til at identificere produkter med et muligt indhold af de udvalgte stoffer i fokus i dette projekt. Størstedelen af produkterne er indkøbt på baggrund af ingredienslisterne tilgængelige på hjemmesiden, men enkelte produkter er også indkøbt på baggrund af oplysninger fra "Kemiluppen".

3.2.4.1 Dataudtræk fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's database "Kemiluppen"

Forbrugerrådet Tænk Kemi har udarbejdet en app "Kemiluppen", hvor det er muligt at få en vurdering (A-, B- og C-kolbe) af et kosmetisk produkt ud fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's vurdering af indholdsstofferne deklareret på produktet. Databasen, der ligger bag Kemiluppen, indeholder oplysninger om samtlige indholdsstoffer deklareret i de ca. 13.400 produkter, som Kemiluppen indeholder (per juli 2021), og som alle kan findes på det danske marked. Projektgruppen kontaktede derfor Forbrugerrådet Tænk Kemi, som har foretaget et udtræk af, hvilke og hvor mange produkter der indeholder de udvalgte stoffer. Resultatet af søgningen for de udvalgte stoffer er præsenteret i TABEL 7 nedenfor (den procentvise andel af total antal produkter er angivet i parentes).

Generelt var det kun visse hjemmesider eller specifikke mærker af kosmetiske produkter, hvor indholdsstofferne er angivet på selve hjemmesiden. Enkelte danske kosmetiske produkter er således alene indkøbt baseret på oplysninger fra dataudtrækket fra Forbrugerrådet Tænk Kemi.

TABEL 7. Udtræk fra Forbrugerrådet Tænk Kemi's database Kemiluppen mht. brugen af de udvalgte stoffer i kosmetiske produkter i Danmark

Stofnavn	Antal produkter i Kemiluppen (% af total antal produkter (ca. 13.400) i Kemiluppen)	Anvendes primært i følgende typer af produkter (antal produkter af denne type)
Butylparaben	90 (0,7 %)	Ansigtsspleje (14) – heraf ansigtscreme (5) Hårpleje (4) Foundation/pudder (30) Concealer/corrector (8) Mascara (7) Aftersun lotion (1)
Propylparaben	348 (2,6 %)	Ansigtsspleje (37) – heraf ansigtscreme (18) Læbepomade (7) Hårpleje (27) – heraf voks/hårspray (7) Blush/highlighter (16) Foundation (31) Mascara (36) Pudder (39) Øjenskygge (18) Bodylotion (46) Håndcreme (20) Solcreme/aftersun lotion (5) Tandpasta (1)
BHA	21 (0,2 %)	Pudder (7) Læbestift/læbepomade (1) Hårmousse (2)

Stofnavn	Antal produkter i Kemiluppen (% af total antal produkter (ca. 13.400) i Kemiluppen)	Anvendes primært i følgende typer af produkter (antal produkter af denne type)
		Fodcreme (1) Salve (1) Øjenskygge (2) Mascara (2) Neglelak (1)
BHT	902 (6,7 %)	Ansigtsspleje (202) – heraf ansigtscreme (88) og læbepomade (43) Babyparfume (2) Barbering/hårfjerning kvinder (33) Hårpleje (44) – heraf voks/hårspray (25) Foundation/pudder (54) Læbestift/lipgloss (24) Parfume (35) Bodylotion (26) Håndcreme (17) Kropsolie (3) Solcreme/aftersun (14) Deodorant (177)
D3	1 (0,01 %)	Hårpleje (1)
D4*	7 (0,1 %)	Hårpleje – creme/balsam/serum/olie (3) Foundation (3) Ansigtsspleje (1)
D5**	748 (5,6 %)	Ansigtsspleje (141) – heraf ansigtscreme (61) Hårpleje (103) – heraf voks/hårspray (15) Foundation/pudder (119) Mascara (15) Kropspleje (70) – heraf håndpleje (19) Solprodukter/aftersun (22) Deodorant (105)
D6**	229 (1,7 %)	Ansigtsspleje (77) – heraf ansigtscreme (43) Hårpleje (13) – heraf hårspray (3) Foundation (47) Mascara (4) Øjenskygge (3) Kropspleje (23) – heraf håndpleje (5) Solprodukter/aftersun (21)
D7	1 (0,01 %)	Scrub (1)
Cyclomethicone	123 (0,9 %)	Ansigtsspleje (12) – heraf ansigtscreme (6) Bodylotion (1) Hårpleje (26) – heraf hårlak/voks (3) Foundation (3) Bodycreme/lotion (5) Håndpleje (1) Solprodukter (3)

Stofnavn	Antal produkter i Kemiluppen (% af total antal produkter (ca. 13.400) i Kemiluppen)	Anvendes primært i følgende typer af produkter (antal produkter af denne type)
Dimethicone	2550 (19,0 %)	Ansigtspleje (641) – heraf ansigtscreme (429), BB/CC-creme (37), læbepomade (9), maske (42), serum (31) og øjenpleje (50) Babyvådservietter (5) Barberskum/voks (6) Hårpleje (145) – heraf hårlak/voks (51) Foundation/pudder (230) Læbestift (23) Mascara (29) Neglelak (40) Øjenskygge (73) Kropspleje (452) – heraf creme/lotion (278), håndpleje (122), fodpleje (26), Solprodukter/aftersun (150)

* D4 er blevet forbudt for nylig (sidste halvdel af 2019), og informationer herom kan ifølge Forbrugerrådet Tænk Kemi derfor være forældede.

** En generel restriktion af hhv. D4, D5 og D6 er på vej. Grænseværdien på 0,1 % w/w vil gælde alle forbrugerprodukter og produkter til professionelt brug og forventes at blive vedtaget i løbet af 2021 (ECHA, 2020a).

Som det ses af udtrækket fra Forbrugerrådet Tænk Kemi, er dimethicone klart det mest anvendte stof af de relevante stoffer og forekommer hyppigst i ansigts- og kropsplejeprodukter. Hertil kommer, at der er mange forekomster af hhv. D5, D6 og cyclomethicone. Disse stoffer er taget med i analysen, da der kan forventes nogle urenheder af D4 i ingredienserne.

Propylparaben er hyppigere anvendt i kosmetiske produkter end butylparaben, men butylparaben anvendes trods alt i ca. 90 af 13.400 produkter og primært i produkter til ansigtspleje og foundation-produkter.

I forhold til tilsvarende dataudtræk i 2020 er der sket en reduktion i antallet af produkter med hhv. butyl- og propylparaben. Anvendelsen af butylparaben er gået fra 108 til 90 produkter imens propylparaben er gået fra 444 til 348 produkter. I modsætning hertil er der en stigning i antallet af produkter indeholdende hhv. BHA (fra 14 til 21 produkter) og BHT (fra 898 til 902 produkter).

3.3 Oversigt over de analyserede produkter

Der blev i alt analyseret 114 produkter og de fordeler sig som angivet i TABEL 8 på de forskellige produkttyper samt hhv. DK, EU og non-EU. Som tidligere nævnt var der en række bestilte produkter, der ikke nåede frem inden analyserne, hvorfor fordelingen mellem DK, EU, non-EU, samt fordelingen mellem de enkelte produkttyper er skæv i nogle tilfælde.

TABEL 8. Fordeling af de analyserede produkter på produkttype samt DK, EU og non-EU

Materiale	Produkttype	DK	EU	non-EU	Sum
Plast	Mobilcovers	4	3	1	8
	Plastlegetøj/rangler/bideringe	4	4	0	8
	Narresutter (skjold)	2	2	0	4

Materiale	Produkttype	DK	EU	non-EU	Sum
Plast (kontrol migration)	Plastlegetøj/rangler	5	-	-	5
Silikone	Bideringe/bidedyr	3	3	2	8
	iPad/tablet cover	3	3	2	8
	Pop it	3	3	2	8
	Urremme	8	0	0	8
Tekstil	Bodystocking/sparkeklæde	3	2	2	7
	Sokker	3	1	3	7
	Strømpebukser	3	2	2	7
Kosmetiske produkter	Bodylotions/kropsolier	6	7	6	19
	Mavecremer	1	-	1	2
	Solcremer/aftersun	4	7	4	15
Sum		52	37	25	114

Som vist i TABEL 8 er der en overvægt af danske indkøbte produkter, idet 12 non-EU produkter ikke nåede frem inden start på analyserne. Urremme er derfor kun indkøbt i Danmark. Det samme gælder for produkter til kontrol af legetøjsbekendtgørelsen (for migration af BPA). Der er foretaget indkøb efter at opnå en nogenlunde jævn fordeling på de forskellige produkttyper. Dog er der indkøbt færre narresutter og færre mavecremer fra starten af, og med en kombination af en række non-EU produkter, der ikke nåede hjem inden opstart af analyserne, er der især for plastprodukterne en skæv fordeling. Der er overvægt af kosmetiske produkter i forhold til de andre produkttyper af flere årsager: Dels blev der foretaget en række kontrolanalyser, dels blev der analyseret for op til fire stoffer i nogle produkter og endelig er der typisk en stor eksponering ved brug af disse produkter (leave-on).

I TABEL 9 nedenfor er angivet, hvordan de 119 indkøbte produkter fordeler sig på de tre målgrupper:

- Gravide
- Børn på 3 år
- Børn under 3 år

Det skal imidlertid pointeres, at nogle produkter kan anvendes af flere eller alle målgrupper, fx kosmetiske produkter, mobilcovers, tabletcovers og legetøj. Produkterne er angivet under den målgruppe de primært hører til. Fx er sokker indkøbt i størrelse to år listet i kolonnen til børn under tre år, men de samme sokker kan fås i større størrelser til børn på tre år. Tilsvarende er kosmetiske produkter med ordet "baby" i produktnavnet listet i kolonnen til børn under tre år, men derfor kan børn på tre år og gravide stadig anvende dem.

TABEL 9. Fordeling af de indkøbte produkter på produkttype og målgruppe

Materiale	Produkttype	Børn under 3 år	Børn på 3 år	Gravide	Sum
Plast	Mobilcovers	-	-	8	8
	Plastlegetøj/rangler/bideringe	4	4	-	8
	Narresutter (skjold)	4	-	-	4
Plast kontrol migration	Plastlegetøj/rangler	5	-	-	5

Materiale	Produkttype	Børn under 3 år	Børn på 3 år	Gravide	Sum
Silikone	Bideringe/bidedyr	8	-	-	8
	iPad/tablet cover	-	8	-	8
	Pop it	1	6	1	8
	Urremme	-	-	8	8
Tekstiler	Bodystocking/sparke-dragt	6	1	-	7
	Sokker	4	3	-	7
	Strømpebukser	4	3	-	7
Kosmetiske produkter	Bodylotion/kropsolie	1	-	18	19
	Mavecreme	-	-	2	2
	Solcreme/aftersun	3	1	11	15
Sum		40	26	48	114

- betyder, at der ikke er indkøbt nogle produkter i denne kategori til denne målgruppe. Det er dog ikke ensbetydende med, at målgruppen ikke kan anvende produktet. Fx sidder børn på 3 år også med forældres mobiltelefon (og har kontakt med mobilcover), men den primære målgruppe er gravide.

Det ses i TABEL 9, at fordelingen af produkter indkøbt til de forskellige målgrupper er med overvægt på produkter til børn under 3 år og til gravide. Dette skyldes, at disse målgrupper (små børn og ufødte børn) antages at være mest sårbare overfor hormonforstyrrende stoffer, at små børn har en tendens til at putte ting i munden (og derved udsættes for en større eksponering), og at nogle af de udvalgte produkttyper udelukkende henvender sig til disse specifikke målgrupper (fx narresutter, bideringe/rangler, bodystockings, mavecremer).

4. Lovgivningskrav

I dette kapitel beskrives kort, hvilke lovgivningskrav der eksisterer for de seks fokusstoffer i de udvalgte produkttyper.

De specifikke gældende lovgivningskrav for fokusstofferne i de analyserede produkttyper er illustreret i TABEL 10 nedenfor og er uddybet særsomt i afsnittene under tabellen. Herudover gælder generelle sikkerhedsbestemmelser for produkter markedsført i EU og Danmark (se afsnit 4.1 "Lovgivning generelt"), som ikke fremgår af oversigten.

Overordnet fremgår det af TABEL 10, at der, med undtagelse af kosmetiske produkter, ikke er lovmæssige grænseværdier for fokusstofferne i de udvalgte produkttyper.

TABEL 10. Oversigt over specifikke lovgivningskrav i EU for de seks fokusstoffer for de udvalgte produkttyper. Felter med grøn baggrund er de produkttyper, der er undersøgt for de listede stoffer i dette projekt.

Stof / Produkttype	BHA / BHT	D4*	Butylparaben/ propylparaben	BPA
Bidering/bidedyr i plast og silikone	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Legetøj: SML** = 0,04 mg/l
Plastlegetøj	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Legetøj: SML** = 0,04 mg/l
Narresutter	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
Mobilcover	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
Silikonelegetøj (Pop It)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
iPad- og tablet-cover	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
Urremme	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
Tekstiler	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)
Kosmetiske produkter	Ingen grænseværdi (fastsat i lovgivning)	Må ikke anvendes	EU og DK: Max 0,14 %, må dog ikke anvendes i le-ave-on produkter til bleområdet DK: Må ikke anvendes i produkter til børn under tre år	Må ikke anvendes

* For D4 gælder, at der foreligger et restriktionsforslag, som dog endnu ikke er behandlet af kommissionen (se nærmere under afsnit 4.2.2 om D4)

** SML står for Specific Migration Limit

4.1 Lovgivning generelt

Den danske lov om produkter og markedsovervågning² (LOV nr. 799, 2020) gennemfører dele af EU's direktiv nr. 95/2001 om produktsikkerhed i almindelighed. Ifølge lov om produkter og markedsovervågning er det udelukkende tilladt at gøre produkter tilgængelige i EU som opfylder reglerne i loven og ikke indebærer en risiko. Produktets sammensætning og dermed indhold af kemiske stoffer spiller også ind i forhold til en vurdering af, om et produkt indebærer en risiko.

Produktloven gælder ikke for de sikkerhedsaspekter, hvor der ved anden produktspecifik lovgivning allerede er fastsat bestemmelser vedrørende sikkerhed.

4.2 Lovgivning for de seks stoffer i de undersøgte produkttyper

Nedenfor er beskrevet, hvilken lovgivning der er gældende eller på vej for de enkelte stoffer.

4.2.1 BHA og BHT

For BHA og BHT er der ikke fastsat specifikke begrænsninger for deres indhold i produkter af plast, silikone, tekstiler eller kosmetiske produkter, men BHA og BHT er reguleret i fødevarer, fødevarerkontaktmaterialer og lægemidler (se senere).

4.2.2 D4

For D4 er der ikke fastsat specifikke begrænsninger for indholdet i produkter af plast, silikone eller tekstiler, men D4 er reguleret i:

- Kosmetik via kosmetikforordningen (EU forordning nr. 1223, 2009)³. D4 fremgår af kosmetikforordningens bilag II, og stoffet er derfor forbudt at anvende i kosmetiske produkter.

Derudover blev, der i marts 2019 fremsat et begrænsningsforslag under REACH-forordningen for siloxanforbindelserne D4, D5 og D6. Forslaget går på en ret bred restriktion af anvendelsen af D4 (samt D5 og D6) i forskellige produkter både til forbrugere, men også til professionelle sammenhænge. Restriktionsforslaget forventes at blive behandlet i 2021, og hvis forslaget vedtages, så vil der være en overgangsperiode, før restriktionen finder anvendelse.

4.2.3 Butylparaben og propylparaben

For parabener er der ikke fastsat specifikke begrænsninger for indholdet i de udvalgte materialer (ud over kosmetiske produkter). Ej heller i legetøjsprodukter. Butyl- og propylparaben er reguleret i:

- Kosmetik via kosmetikforordningen. Både butyl- og propylparaben er tilladt at anvende i kosmetiske produkter i en koncentration på maksimalt 0,14 %. De to stoffer må dog ikke anvendes i leave-on produkter, som er beregnet til at blive anvendt i blere regionen hos børn under 3 år.
- I Danmark er brugen af butylparaben, propylparaben, isopropylparaben og isobutylparaben i kosmetiske produkter beregnet til børn under 3 år forbudt⁴ (BEK nr. 1217, 2013).

² "Lov om produkter og markedsovervågning", lov nr. 799 af 9.6.2020 (<https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2020/799>). Herefter benævnt "produktloven".

³ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1223/2009 af 30. november 2009 om kosmetiske produkter (EU forordning 1223/2009). Benævnt "kosmetikforordningen".

⁴ Bekendtgørelse nr. 1217 af 11. oktober 2013 om forbud mod import, salg og anvendelse af visse parabener i kosmetiske produkter til børn under 3 år

4.2.4 BPA

For BPA er der ikke fastsat specifikke grænseværdier for tekstiler eller produkter af plast eller silikone (ud over legetøj af disse materialer). BPA er dog reguleret i:

- Legetøj omfattet af legetøjsbekendtgørelsen⁵ (BEK 1800, 2020) i tillæg C på bilag II, som omfatter legetøj, der er beregnet til anvendelse af børn på/under 36 måneder, eller i andet legetøj, der er beregnet til at blive puttet i munden. Migrationsgrænseværdien for BPA er 0,04 mg/liter i overensstemmelse med metoderne fastsat i standarderne EN 71-10:2005 og EN 71-11:2005 om organiske kemiske stoffer.
- Kosmetik i kosmetikforordningens bilag II., hvoraf det fremgår, at BPA er forbudt at anvende i kosmetiske produkter.

4.3 Lovgivning på andre områder end forbrugerprodukter

Ud over de undersøgte forbrugerprodukter, vil der også i dette projekt blive inddraget evt. eksponering for de seks fokusstoffer fra andre områder såsom FKM, fødevarer og lægemidler. Lovgivningen for disse områder for de seks fokusstoffer er derfor beskrevet nærmere nedenfor.

4.3.1 Fødevarekontaktmaterialer (FKM)

Følgende lovgivning er relevant for fokusstofferne i FKM:

- FKM af plast i EU-Kommissionens forordning om fødevarekontaktmaterialer af plast (EU forordning nr. 10, 2011)⁶. BHA og BHT er tilladt at anvende som additiv eller hjælpestof ved produktionen, og der er fastsat en specifik grænseværdi for migration af stofferne (30 mg/kg for BHA og 3 mg/kg for BHT - se i øvrigt Bilag 1).
- FKM af plast i forordningen om fødevarekontaktmaterialer: Propylparaben er tilladt at anvende som additiv eller hjælpestof ved produktionen, men der eksisterer ikke en specifik migrationsgrænseværdi for stoffet (se Bilag 1).
- FKM af plast i forordningen om fødevarekontaktmaterialer. BPA er tilladt som monomer og der er fastsat en specifik migrationsgrænseværdi på 0,05 mg/kg. Derudover er BPA reguleret som overfladebehandlingsmiddel (se Bilag 1).

Der er ikke fastsat regler for de andre fokusstoffer.

4.3.2 Fødevarer

Nedenstående lovgivning er relevant for fokusstofferne i fødevarer:

- Tilsætningsstoffer ifølge EU's forordning 1333/2008 om fødevaretilsætningsstoffer (gengivet i EU-databasen over tilladte fødevaretilsætningsstoffer). BHA og BHT er tilladt at anvende som tilsætningsstof til fødevarer i bestemte fødevarer såsom fedtstoffer, olier, krydderier og tyggegummi (se hele listen i Bilag 2).

4.3.3 Lægemidler

For lægemidler, hvor udelukkende de to parabener og de to antioxidant (BHA og BHT) anvendes, gælder, at tilsætning af denne type stoffer skal være begrundet og dokumenteret ellers accepteres tilsætning af disse stoffer ikke. Dette er generelt beskrevet i den Europæiske farmakope (Ph. Eur.) og i Annex 2 til EU-vejledning ("Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product") (EMA, 2007). Lægemiddelstyrelsen har orienteret om følgende krav for de to parabener og de to antioxidant i lægemidler:

⁵ Bekendtgørelse nr. 1800 af 3. december 2020 om sikkerhedskrav til legetøj (herefter benævnt: legetøjsbekendtgørelsen)

⁶ Kommissionens forordning (EU) nr. 10/2011 af 14. januar 2011 om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer (herefter benævnt: "forordningen om fødevarekontaktmaterialer")

- Der er fastsat en intern grænseværdi for propylparaben på 0,02 % i lægemidler. Indhold skal altid retfærdiggøres, men højere indhold skal yderligere retfærdiggøres toksikologisk.
- Der er ikke fastsat en tilsvarende grænse for butylparaben, men denne anvendes stort set ikke i lægemidler.
- For BHA og BHT er der ikke fastsat nogen grænseværdi for indhold, men det gælder, at deres tilsætning skal være begrundet og dokumenteret ift. udviklingsarbejde vedrørende sammensætningen. Det skal dokumenteres, at der er behov for tilsætning, ellers tillades antioxidanterne ikke.

5. Brugsscenarier

Dette afsnit beskriver brugsscenarier for de indkøbte produkter ud fra en overordnet viden om produkttyperne. Brugsscenarierne vil efterfølgende direkte eller modificeret blive anvendt til at foretage konkrete eksponeringsscenarier for de faktiske produkter der analyseres. Generiske brugsscenarier udarbejdes for følgende produkttyper:

- Pop it legetøj
- iPad/tablet/mobilcoveres
- Bideringe
- Plastlegetøj
- Narresutter (sotteskjold)
- Sokker, bodystockings/sparkedragter og leggings/strømpebukser
- Kosmetiske produkter (leave-on produkter til gravide, småbørn og børn)

For hver produkttype angives målgruppe og forventet brugsscenarie for produktet. Brugsscenariet dækker over forventet anvendelse, varighed i antal timer per døgn og eksponeringsvej. Dette anvendes til at tage stilling til, hvilke analysemetoder der kan give det bedste grundlag for en efterfølgende eksponeringsvurdering.

Eksponeringen af kemiske stoffer fra et nyligt produceret/udpakket produkt forventes at være højere end for et ældre produkt, da migrationshastigheden af kemiske stoffer typisk falder over tid. Produkterne i dette projekt bliver analyseret ved en enkelt migrationsmåling, hvilket betyder at ændringen i migrationen over tid ikke bliver taget i betragtning. Eksponeringsestimerne beregnet ud fra migrationsanalyserne bliver dermed baseret på den initiale migrationshastighed fra produkterne, som må anses som en worst-case betragtning.

Ved vurdering af analysemetoderne tages der endvidere udgangspunkt i, at der kun udføres migrationstest på et specifikt produkt i én type migrationsvæske – enten kunstig sved eller kunstigt spyt, hvorfor der fokuseres på den væsentligste eksponeringsvej jf. brugsmønstret. For de fleste stoffer antages der ikke at være den helt store forskel på migration i sved og i spyt, hvorfor det som udgangspunkt ikke anbefales at foretage migration i begge væsker.

I tilfælde af, at den enkelte migrationsanalyse medfører en ufyldestgørende risikovurdering, kan det være relevant at følge op med yderligere migrationsmålinger. Sådanne migrationsmålingerne kunne afdække udviklingen i migration over tid, eller bestemme migrationen i flere typer migrationsvæsker.

5.1 Pop it legetøj

Silikoneplader, også kaldet pop it fidgets/legetøj, er blevet meget populære hos børn i den seneste tid. Pop it legetøj findes i mange forskellige størrelser, farver og modeller og udformes bl.a. som genkendelige figurer (fx dyr, bamser og fabeldyr) og forskellige typer af fødevarer (fx is og frugt). Legetøjet anvendes ved, at barnet kan "poppe" små halvkugler/bobler a la bobleplast. Halvkuglerne trykkes fra den ene side af pladen til den anden, hvorfor pladen kan genbruges igen og igen.

Pop it legetøj forventes at blive anvendt af børn ned til 6-årsalderen. Det vurderes dog, at legetøjet også kan blive brugt af mindre børn (3-årige), da produkterne typisk er meget farverige og spændende udformet. Generelt vurderes produktet ikke til at være sigtet mod mindre børn

(mindre end 3 år). Der er dog i dette projekt indkøbt et enkelt pop it legetøj beregnet til børn under 3 år.

Typisk leg med produkterne forventes at være centreret om det at "poppe"/trykke boblerne på pladerne. Børn kan bruge det som et afstressende stykke legetøj, hvor de selv trykker boblerne ned, og de kan bruge det i leg, fx i spil med to eller flere spillere. Et spil kan udforme sig i, at hver spiller skiftes til at trykke 1-4 sammenhængende bobler ad gangen, og den, som sidder tilbage med den sidste boble, taber spillet. Når alle boblerne er trykket ned, kan man blot vende pladen om og starte forfra.

For hudkontakt vurderes en daglig leg med pop it legetøj på typisk 2 timer om dagen. I nogle tilfælde er pop it produktet ikke udelukkende legetøj, og i nærværende projekt er der indkøbt pop it-produkter, som fungerer som mobilcover og armbånd. I sådanne tilfælde må brugsmønstret forventes at være et andet end ovenstående beskrevet.

Som for mobilcover (se nedenfor) vurderes det forventeligt, at et barn ned til 6-års alderen anvender en telefon 2 timer dagligt, hvilket sammenlagt med estimeret daglig leg med produktet samlet giver eksponering 4 timer dagligt.

For et pop it produkt udformet som et armbånd vurderes en væsentlig længere brugsperiode dagligt, da det vurderes forventeligt, at et barn ned til 6-års alderen anvender armbåndet 24 timer i døgnet.

For ét pop it legetøj, til anvendelse af børn under 3 år, vurderes brugssceneriet at være identisk med scenariet for plastiklegetøj i denne aldersgruppe (se Kapitel 5.4).

5.1.1 Eksponeringsvej

Eksponering fra legetøjet vurderes primært at ske via hudkontakt, hvor de kemiske stoffer på ydersiden af pop it legetøjet via en svedig hånd overføres til håndfladen. Fra håndfladen forventes det, at der hos børn vil kunne ske en eksponering gennem munden pga. sutning af fingrene eller hvis produktet puttes direkte i munden.

5.1.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale eksponeringsvurdering af målgrupperne vurderes det relevant at foretage migrationstest af legetøjet i kunstig sved i op til 2 timer ved legemstemperatur. Ved mobilcover pop it produkter vurderes det relevant at foretage migrationstest af legetøjet i kunstig sved i op til 4 timer, og ved armbånd pop it produkter vurderes det relevant at foretage migrationstest i kunstig sved i op til 24 timer. For det enkelte produkt til børn under 3 år anvendes samme migrationstest som af legetøj til børn under 3 år; migrationstest i kunstigt spyt i 3 timer.

Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale forekomne eksponering (dvs. worst-case), idet det formodes at afgivelse fra hele legetøjets overflade overføres til hænderne.

5.2 Mobil/iPad/tabletcoveres

Voksne, herunder gravide kvinder vurderes at være primære målgruppe for mobiltelefoner/tablets. Det må dog forventes, at små børn ned til 3-årsalderen og yngre i perioder vil sidde med mobiltelefoner og/eller tablets.

I en rapport, tidligere udgivet af Miljøstyrelsen, er brugen af mobiltelefoner/mobilcoveres vurderet (Knudsen og Christensen, 2014; Strandesen et al., 2015). I takt med udviklingen indenfor smartphones, hvor stadig yngre aldersgrupper får en smartphone, og i takt med det væsentligt større udbud af tjenester og funktioner på smartphones kan data fra 2014 og 2015

vedrørende brugen af telefonerne ikke længere anses for repræsentative. De nyeste data opnået ved web-baseret søgning er angivet nedenfor.

I undersøgelsen Mobile Life (2017) udført af Index Danmark A/S angives det, at 15-29-årige danskere gennemsnitligt bruger mobilen to timer om dagen eksklusiv almindelig telefoni. DR beskriver en 17-årig pige, der anvender mobilen op til 8 timer dagligt (DR, 2018). For børn på hhv. 3 og 6 år er der ikke fundet konkrete tal, men et forbrug på op til 4 timer dagligt må anses for sandsynligt som worst-case.

Brugsmønsteret for både gravide og børn er således daglig brug i op til 8 timer, henholdsvis 4 timer.

5.2.1 Eksponeringsvej

Eksponering fra mobil/tabletcoveres vurderes primært at ske via hudkontakt, hvor de kemiske stoffer på ydersiden af mobil/tabletcoveret via en svedig hånd overføres til håndfladen. Fra håndfladen vil der især hos børn kunne ske en eksponering gennem munden pga. sutning af fingrene.

5.2.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale eksponeringsvurdering af målgrupperne vurderes det relevant at foretage migrationstest af mobilcovere i kunstig sved i op til 8 timer ved legemstemperatur. Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale eksponering, idet det formodes, at afgivelse fra hele coveret overføres til hænderne.

5.3 Bideringe

Bideringe anvendes til at berolige babyer ifm. tandfrembrud. Den primære målgruppe er således babyer op til 2 år.

Det antages, at babyen har adgang til bideringen hele tiden, og at babyen i vågen tilstand har den inde og ude af munden adskillige gange i løbet af dagen.

ECHA (2013) anfører i en vurdering af ftalater, at man i en undersøgelse af børns sutteadfærd fandt, at børn i aldersgruppen op til 18 mdr. i gennemsnit suttede på bideringe og andet plast-legetøj i 48 minutter/dag, og at den maksimale suttetid var 200 minutter/dag.

Brugsmønsteret anses således at være daglig brug i op til 200 minutter om dagen.

5.3.1 Eksponeringsvej

Babyen eksponeres for de kemiske stoffer, der potentielt kan afgives fra bideringen, ved at stofferne frigives ud i spyttet, hvor en stor del sluges. Resten af eksponeringen vurderes primært at ske gennem spyt på fingrene/hånden med bideringen og huden omkring munden. Som udgangspunkt vurderes det ikke realistisk, at barnet bider små stykker af bideringen. De hjemkøbte produkter bør dog vurderes enkeltvis mht. kvalitet og mulighed for afbildning af stykker.

5.3.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale vurdering af eksponeringen vurderes det relevant at foretage migrationstest af bideringen (det areal af bideringen som vurderes at kunne komme ind i munden) med kunstigt spyt i op til 200 minutter ved legemstemperatur. Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale eksponering, idet det formodes at afgivelse fra bideringen vil være højest i starten af brugen, inden første gang den vaskes/rengøres.

5.4 Plastlegetøj

For plastlegetøj er der indkøbt legetøj både til børn under 3 år og til 3-årige børn. Typen af legetøj er forskellig, men er fx biler, dyr, værktøj, mobiltelefoner, stabelringe, puttekasser og musikinstrumenter (mikrofon).

Målgrupperne for plastlegetøj er således børn under 3 år og 3-årige børn. Da plastlegetøj anbefalet til børn over 3 år sagtens kan komme yngre søskende i hænde, vurderes det ikke så relevant at skelne skarpt mellem disse to grupper i forbindelse med en risikovurdering.

For plastlegetøj vil det typiske brugsscenarie være hudkontakt med hænderne for børn både under og over 3 år.

5.4.1 Eksponeringsvej

Eksponering for kemiske stoffer kan ske ved hudkontakt - typisk hænderne. Kemiske stoffer fra legetøjet kan via et svedlag på huden migrere over på hudoverfladen. Dog vurderes, at tætteste kontakt mellem plastlegetøj og små børn at forekomme ved børnenes sutning af legetøjet, hvor legetøjet vædes med spyt, som derefter sluges.

For børn under 3 år

EHCA (2013) anfører i en vurdering af ftalater, at man i en undersøgelse af børns sutteadfærd (Juberg et al. (2001) fandt, at børn i aldersgruppen op til 18 mdr. i gennemsnit suttede på plastlegetøj og bidering i 48 minutter/dag, og at den maksimale suttetid var 200 minutter/dag. SCHEER anbefaler i deres endelige rapport om squishy legetøj (SCHEER, 2021), en oral eksponering i 3 timer, for børn op til 3 år.

For børn over 3 år

ECHA (2013) angiver ingen estimer af sutteadfærden for børn over 3 år, men for børn på 2 år refereres til Smith og Norris (2002), der for 2-årige børn fandt en gennemsnitlig suttetid af legetøj på 43 minutter/dag og en maksimal suttetid på 178 minutter/dag.

Som nævnt må man forvente, at også yngre børn vil kunne lege med dette legetøj, hvorfor der for begge aldersgrupper tages udgangspunkt i daglig eksponering gennem spyt i 3 timer som anvendt af SCHEER (2021).

5.4.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale vurdering af eksponeringen vurderes det relevant at foretage migrationstest af plastlegetøjet (det areal af legetøjet som vurderes at kunne komme ind i munden) med kunstigt spyt i 3 timer ved legemstemperatur. Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale eksponering, idet det formodes, at afgivelse fra plastlegetøjet vil være højest i starten af produktets brugstid.

5.5 Suteskjold

En narresut består typisk af en "suttedel" i gummi eller silikone, et skjold og som regel en hank. I nærværende undersøgelse er fokus på suteskjoldet. Den primære målgruppe er børn op til 3 år.

OECD har udgivet en rapport, som gennemgår og opdaterer tilgængelig information med fokus på oral eksponering af kemiske stoffer for børn fra objekter tiltænkt oral eksponering (OECD 2019). I dette dokument angives den maksimale eksponeringstid af narresutter til at være 7,7 timer per dag. Den typiske eksponering varierer, hvor den højeste er vurderet til at være 3,6 timer per dag.

5.5.1 Eksponeringsvej

Babyer/børns potentielle eksponering af kemiske stoffer fra sutteskjoldet ved brug af narresutter vil ske, når barnet har sutten i munden, hvor der vil være kontakt med skjoldet, dels når de håndterer sutten, dels når de har sutten i munden. Når de har sutten i munden, vil en del af skjoldet være i kontakt med spyt fra munden, og en del af dette spyt sluges. Derudover vil en del af skjoldet være i direkte kontakt med huden omkring munden.

En tidligere undersøgelse af afgivelse af kemiske stoffer i narresutter (Lassen et al., 2011) antager, at barnet har hhv. oral og dermal kontakt med ca. 25 % af overfladen af skjoldet svarende til halvdelen af den del af skjoldet, der vender ind mod munden. Dog blev det vurderet, at den væsentligste kontaktflade er mellem ansigt og skjold.

5.5.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale vurdering af eksponeringen vurderes det relevant at foretage migrationstest af sutteskjoldet (med kunstigt spyt i op til 7,7 timer ved legemstemperatur). Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale eksponering, idet det formodes, at afgivelse fra sutteskjoldet vil være højest i starten af brugen, og inden første gang det vaskes/rengøres.

5.6 Tekstiler til børn

Tekstiler til børn omfatter her sokker, bodystockings/sparkedragter og leggings/strømpebukser.

Tekstiler indkøbt i dette projekt er til børn, primært under 3 år, men enkelte produkter er også indkøbt til større børn (3 år).

Brugsmønsteret forventes at være:

Bodystockings/sparkedragter (børn under 1 år): Hele døgnet

Sokker (børn under 3 år og 3-årige): Hele døgnet undtagen når barnet sover, hvilket svarer til cirka 13-14 timer i døgnet. Leggings/strømpebukser (børn under 3 år og børn på 3 år): Hele døgnet undtagen når barnet sover, hvilket svarer til cirka 13-14 timer i døgnet⁷.

Dog kan det ikke udelukkes, at børn i visse tilfælde anvender sokker og leggings/ strømpebukser i et helt døgn, hvorfor den maksimale brugstid for alle tekstiler sættes til 24 timer/døgn.

5.6.1 Eksponeringsvej

Børn op til 3 år: Den potentielle eksponering af babyer/børn under 3 år fra tekstiler vil ske ved den direkte dermale kontaktflade, hvortil det også må forventes, at børnene i en vis grad sutter på tøjet.

Børn på 3 år: Den potentielle eksponering af børn vil ske ved den direkte dermale kontaktflade. Det forventes ikke, at der vil forekomme eksponering via sutning på tøjet i væsentligt omfang.

5.6.2 Eksponeringstid

For at opnå den mest optimale vurdering af eksponeringen vurderes det relevant at foretage migrationstest af tekstilerne med kunstigt sved i op til 24 timer ved legemstemperatur. Herved vil der kunne opnås data, der belyser den maksimale forekomne eksponering, idet det formodes, at afgivelse fra tekstilerne vil være højest i starten af brugen af nyt tøj og inden første vask.

⁷ [Søvnmønster hos børn under 3 år - Patienthåndbogen på sundhed.dk](#)

5.7 Kosmetiske produkter

De kosmetiske produkter indkøbt i projektet er bodylotions, solcremer, kropsolier, mavecremer (til gravide) og aftersun.

Produkter indkøbt i denne kategori er til børn under 3 år og 3-årige, samt til gravide.

Produkterne er leave-on produkter og forventes at blive anvendt på store dele af kroppen eller hele kroppen dagligt. Der er indkøbt enkelte mavecremer, som således udelukkende forventes anvendt på den gravide mave.

5.7.1 Eksponeringsvej

Eksponeringen af de kemiske stoffer i kosmetiske produkter forekommer primært ved den direkte dermale kontakt.

5.7.2 Eksponeringstid

Migrationsanalyser er ikke relevante for denne produkttype. Den relevante beregning vedrørende brug af de enkelte kosmetiske produkter sker ud fra indholdsanalyserne og SCCS Notes of Guidance (SCCS, 2021).

5.8 Urrem

De urremme som er indkøbt i projektet, er med målgruppen gravide.

5.8.1 Eksponeringsvej

Eksponeringen af de kemiske stoffer fra en urrem forekommer ved den direkte dermale kontakt.

5.8.2 Eksponeringstid

Anvendelse af et ur har med nutiden teknologi udviklet sig til ikke blot at være i de vågne timer, men også når brugeren sover. En urrem forventes at blive anvendt i op til 24 timer i døgnnet.

For at opnå den mest optimale vurdering af eksponeringen vurderes det relevant at foretage migrationstest af urremmene med kunstigt sved i op til 24 timer ved legemstemperatur. Herved opnås en worst-case værdi for den daglige eksponering, idet den daglige migration af stoffer forventes at aftage ved længere tids brug.

6. Screeningsanalyser

Der blev udført screeningsanalyser på produkter af materialerne plast, silikone og tekstil. Formålet med screeningsanalyserne var udelukkende at identificere et evt. indhold af fokusstoffer og med baggrund i denne viden udvælge produkter til efterfølgende migrationsanalyser, hvor en evt. migration kvantificeres til brug for risikovurderingen.

Der blev udført screeningsanalyser på følgende produkter (med de relevante fokusstoffer i parentes):

- Plastprodukter – 20 produkter i alt fordelt på:
 - Mobilcovers af polycarbonat (BPA)
 - Suttetjolder af polycarbonat (BPA)
 - Plastlegetøj/rangler/bideringe (BHT, BHA, BPA)
- Silikoneprodukter – 32 produkter i alt fordelt på:
 - Pop it (D4)
 - iPad/tablet covers (D4)
 - Bideringe (D4)
 - Armbåndsurremme (D4)
- Tekstilprodukter – 21 produkter i alt fordelt på:
 - Sokker (BPA, samt propyl- og butylparaben)
 - Strømpebukser/leggings (BPA, samt propyl- og butylparaben)
 - Bodystockings (BPA, samt propyl- og butylparaben)

Analysemetoder og analyseresultater er beskrevet nærmere nedenfor.

6.1 Screeningsanalyser på plastprodukter

Der blev foretaget en screeningsanalyse (enkeltbestemmelse) for BHA, BHT og BPA i plast via GC-MS. Metoden er baseret på en ASTM-standard til bestemmelse af indhold af BHT i plast og er dermed en metode, der er optimeret til BHT. Metoden anvendes ligeledes til screening for indhold af BPA og BHA. BHA forventes at være godt opløselig i cyclohexan ligesom BHT. BPA har derimod en dårligere opløselighed i cyclohexan end BHT og BHA, men der forventes at der kan ses op til 50 mg/l svarende til 450 mg/kg BPA i plastprøver.

Cirka 1,5 g prøve blev findelt og ekstraheret med cyclohexan ved stuetemperatur på rystebord (ifølge ASTM D 4275-17). Der blev anvendt methylmyristat (methyltetradecanoat) som intern standard. Efterfølgende blev ekstraktet analyseret ved GC-MS. Detektionsgrænsen (LOD) estimeres til ca. 5 mg/kg for BHT, ca. 6 mg/kg for BHA og ca. 50 mg/kg for BPA.

Resultaterne af screeningsanalyserne er angivet i TABEL 11 nedenfor. Indholdet er ikke kvantificeret præcist, men der er angivet et omtrentligt niveau i form af intervaller.

TABEL 11. Screeningsanalyse af plastprodukter for indhold af BHT, BHA og BPA

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BHT (mg/kg)	BHA (mg/kg)	BPA (mg/kg)
EU-P 3	Suttetjold	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 4	Suttetjold	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 5	Suttetjold	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BHT (mg/kg)	BHA (mg/kg)	BPA (mg/kg)
DK-P 6	Sutteskjold	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 18	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 19	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 20	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 21	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 32	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 33	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
DK-P 34	Mobilcovers	Gravide	5 - 50	≤ 6	≤ 50
DK-P 35	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 14	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 15	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 16	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 17	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 29	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 30	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
EU-P 31	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50
NEU-P 28	Mobilcovers	Gravide	≤ 5	≤ 6	≤ 50

Det ses af TABEL 11, at hverken BPA eller BHA er identificeret over detektionsgrænsen i nogen af de indkøbte 20 plastprodukter, mens BHT er identificeret i et enkelt produkt (et mobilcover). Mobilcoveret med indhold af BHT er købt i Danmark, men fremstillet i Kina. For BPA kan valget af cyclohexan som ekstraktionssolvent, jf. BPAs dårligere opløselighed, have haft betydning.

På grund af den forholdsvis høje detektionsgrænse for BPA og en forventet lavere opløselighed af BPA i det anvendte solvent ved ekstraktionen, blev ekstraktet desuden kørt på LC-MS² for at opnå en lavere detektionsgrænse. Dette betød, at der blev identificeret BPA i lavere niveauer i enkelte produkter, som angivet i TABEL 12 nedenfor.

TABEL 12. Screeningsanalyse af plastprodukter på LC-MS² for indhold af BPA

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BPA (mg/kg)
EU-P 3	Sutteskjold	Børn under 3 år	0,06 - 0,2
EU-P 4	Sutteskjold	Børn under 3 år	≤ 0,06
DK-P 5	Sutteskjold	Børn under 3 år	≤ 0,06
DK-P 6	Sutteskjold	Børn under 3 år	≤ 0,06
DK-P 18	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 0,06
DK-P 19	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 0,06
DK-P 20	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 0,06
DK-P 21	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 0,06
DK-P 32	Mobilcovers	Gravide	≤ 0,06
DK-P 33	Mobilcovers	Gravide	0,06*
DK-P 34	Mobilcovers	Gravide	≤ 0,06
DK-P 35	Mobilcovers	Gravide	0,06 - 0,2

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BPA (mg/kg)
EU-P 14	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 0,06
EU-P 15	Plastlegetøj	Børn under 3 år	≤ 0,06
EU-P 16	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 0,06
EU-P 17	Plastlegetøj	Børn på 3 år	≤ 0,06
EU-P 29	Mobilcovers	Gravide	0,06 - 0,2
EU-P 30	Mobilcovers	Gravide	≤ 0,06
EU-P 31	Mobilcovers	Gravide	≤ 0,06
NEU-P 28	Mobilcovers	Gravide	≤ 0,06

* For DK-P 33 er niveauet lige omkring detektionsgrænsen, hvorfor identifikationen af BPA ikke er sikker. Dvs. det ligner BPA, men koncentrationen i prøven er så lave, at dette ikke kan bestemmes med sikkerhed.

Med baggrund i resultaterne foreslås det, at det er nedenstående produkter, hvor der foretages migrationsanalyse, dvs.:

- DK-P 34 – mobilcover (migration af BHT i 8 timer)
- DK-P 29 – mobilcover (migration af BPA i 8 timer)
- EU-P 3 – sutteskjold (migration af BPA i 7,7 timer)

6.2 Screeningsanalyser på silikoneprodukter

Der blev foretaget screeningsanalyser (enkeltbestemmelser) for D4 i silikoneprodukterne.

D4 analyseres almindeligvis ved gaskromatografi. Udfordringen ved denne analyse er, at kolonnen er belagt med silikone (polydimethylsiloxan). Det er et kendt fænomen, at den gaskromatografiske kolonne "bløder" silikoneforbindelser, dvs. at den afgiver noget af coatingmaterialet under selve analysen. Disse forbindelser kan under opvarmning af kolonnen også danne cykliske silikoneforbindelser og dermed give falsk positive resultater. Hvis et silikoneprodukt indeholder lineære siloxaner med en silanolgruppe, kan disse lineære siloxaner også omdannes til cykliske siloxaner under betingelserne der eksempelvis findes i analyseudstyrets injektor, hvor der foreligger forhøjede temperaturer.

Af denne årsag anvendes en analysemetode, hvor 0,4 g af silikoneproduktet findeles, og der foretages en ekstraktion med intern standard opløst i acetonitril og dimethylacetamid i to timer på rystebord. Efterfølgende fortyndes ekstraktet med hexan og der tilsættes et silyleringsreagens (MSTFA, N-methyl, N-trimethylsilyl trifluoroacetamide) til ekstraktet. Prøven inkuberes herefter i 30 minutter ved 80 °C. Silyleringsreagentet (MSTFA) reagerer med evt. tilstedeværende silanolgrupper i lineære siloxaner, som så ikke længere kan danne cykliske siloxaner. Herefter foretages analyse af ekstraktet på GC-MS.

Som kontrol er der udført flere analyser med såkaldte blindprøver, for undersøge om der dannes cykliske siloxaner på kolonnen og for at bestemme blindværdier. Der er desuden anvendt kontroller, samt tilsat en kendt mængde af D4 til udvalgte prøver til at bestemme genfindingen af analysen. Undecan blev anvendt som intern standard, da isotopmærket D4 ikke kunne skaffes indenfor rimelig tid. Detektionsgrænsen blev målt til 30 mg/kg baseret på standardafvigelsen af laveste koncentration i standardrækken.

Resultaterne af screeningsanalyserne er angivet i TABEL 13 nedenfor. Indholdet er ikke kvantificeret præcist, men der er angivet et omtrentligt niveau i form af intervaller. For alle silikoneprøverne gælder, at de er udtaget det sted på produktet, hvor der antages at være størst kontakt, dvs. fx på ørerne af et bidedyr og på kanten af et iPad/tablet cover eller af den del af produktet, der udgjorde den største mængde af silikonen (fx den mest anvendte farve).

TABEL 13. Screeningsanalyse af silikoneprodukter for indhold af D4

Produkt Lab nr.	Produkttype	Målgruppe	D4 (mg/kg)
DK-S 57	Pop It	Børn på 3 år	200 - 500
DK-S 58	Pop It	Børn på 3 år	200 - 500
DK-S 72	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	≤ 30
DK-S 87	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	≤ 30
DK-S 88	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	≤ 30
DK-S 89	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	30 - 200
DK-S 73	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	≤ 30
DK-S 56	Pop It	Børn under 3 år	30 - 200
DK-S 74	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	30 - 200
DK-S 201	Urrem	Gravide	30 - 200
DK-S 202	Urrem	Gravide	200 - 500
DK-S 203	Urrem	Gravide	≤ 30
DK-S 204	Urrem	Gravide	≤ 30
DK-S 205	Urrem	Gravide	≤ 30
DK-S 206	Urrem	Gravide	≤ 30
DK-S 207	Urrem	Gravide	≤ 30
DK-S 208	Urrem	Gravide	≤ 30
EU-S 53	Pop It	Børn på 3 år	200 - 500
EU-S 54	Pop It	Gravide	30 - 200
EU-S 55	Pop It	Børn på 3 år	200 - 500
EU-S 69	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	200 - 500
EU-S 70	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	≤ 30
EU-S 71	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	200 - 500
EU-S 84	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	200 - 500
EU-S 85	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	30 - 200
EU-S 86	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	≤ 30
NEU-S 50	Pop It	Børn på 3 år	200 - 500
NEU-S 51	Pop It	Børn på 3 år	30 - 200
NEU-S 66	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	30 - 200
NEU-S 68	Bideringe/bidedyr	Børn under 3 år	≤ 30
NEU-S 81	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	> 500
NEU-S 82	iPad/tablet cover	Børn på 3 år	≤ 30
Antal produkter med indhold over detektionsgrænsen			
I alt			18
Fordelt på hvor produkterne er indkøbt			DK: 7 af 17 EU: 7 af 9 NEU: 4 af 6
Fordelt på produkttype			Bideringe: 4 af 8 iPad/tablet cover: 4 af 8 Pop It: 8 af 8 Urremme: 2 af 8

Det ses af TABEL 13, at D4 er identificeret i koncentrationer over detektionsgrænsen i 18 af de indkøbte 32 silikoneprodukter. Procentvis er der en større andel af produkterne fra hhv. EU og non-EU, der indeholder D4 end for danske produkter. Der er dog indkøbt væsentligt flere danske produkter, hvorfor der ikke kan konkluderes noget med sikkerhed. En del af de danske produkter med indhold af D4 er produceret i Kina, men der mangler oplysninger om, hvor produktet er produceret herne for en lang række af produkterne.

Alle otte Pop It produkter indeholder D4, og de fleste af dem i høje mængder, hvorimod kun to af otte urremme indeholder D4 over detektionsgrænsen. For både bideringe og iPad/tablet covers er det halvdelen af de indkøbte produkter, der indeholder D4 over detektionsgrænsen.

Baseret på ovenstående resultater foreslås det, at der foretages migrationsanalyser for de nedenstående produkter. I udvælgelsen er der lagt vægt på, at der vælges flere produkter af samme produkttype og med forskellige migrationstider. Produkttype og foreslåede migrationstider fra kapitel 5 "Brugsscenarier" er også angivet i listen nedenfor.

- NEU-S 50 – Pop It (migration af D4 i 2 timer)
- EU-S 53 – Pop It (migration af D4 i 2 timer)
- DK-S 56 – Pop It (migration af D4 i 2 timer)
- DK-S 54 – Pop It armbånd (migration af D4 i 24 timer)
- DK-S 201 – Urrem (migration af D4 i 24 timer)
- DK-S 202 – Urrem (migration af D4 i 24 timer)
- NEU-S 81 – iPad/tablet cover (migration af D4 i 8 timer)
- EU-S 84 – iPad/tablet cover (migration af D4 i 8 timer)
- DK-S 89 – iPad/tablet cover (migration af D4 i 8 timer)
- EU-S 71 – Bidering (migration af D4 i 200 minutter)
- NEU-S 66 – Bidering (migration af D4 i 200 minutter)
- DK-S 74 – Bidering (migration af D4 i 200 minutter)

6.3 Screeningsanalyser på tekstilprodukter

Der blev foretaget screeningsanalyser (enkeltbestemmelser) for indhold af BPA, butylparaben og propylparaben i tekstilprodukterne.

BPA, samt butyl- og propylparaben bestemmes i tekstiler ved LC-MS². Analysen foretages ved at tilsætte en blanding af acetone og dichlormethan til små stykker af tekstil, sammen med en isotopmærket intern standard. Prøven ekstraheres i ultralyd, filtreres, der tilsættes vand og der foretages derefter en inddampning. Den inddampede prøve genopløses i methanol og analyseres efterfølgende vha. væskekromatografi med massespektrometrisk detektion, LC-MS².

Detektionsgrænsen estimeres til at være 30 µg/kg for BPA og 2 µg/kg for parabener.

Resultaterne af screeningsanalyserne er angivet i TABEL 14 nedenfor. Indholdet er ikke kvantificeret præcist, men der er angivet et omtrentligt niveau i form af intervaller.

TABEL 14. Screeningsanalyse af tekstilprodukter for indhold af BPA, butyl- og propylparaben

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BPA (mg/kg)	Butylparaben (mg/kg)	Propylparaben (mg/kg)
EU-T 103	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	≤ 0,002

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	BPA (mg/kg)	Butylparaben (mg/kg)	Propylparaben (mg/kg)
EU-T 104	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	0,03 - 0,2	≤ 0,002	0,002 - 0,05
DK-T 105	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn på 3 år	≤ 0,03	0,002 - 0,05	≤ 0,002
DK-T 106	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	0,03 - 0,2	≤ 0,002	0,002 - 0,05
DK-T 107	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
DK-T 120	Sokker	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	≤ 0,002
DK-T 121	Sokker	Børn under 3 år	≤ 0,03	0,002 - 0,05	≤ 0,002
DK-T 122	Sokker	Børn på 3 år	10 – 100	0,002 - 0,05	0,002 - 0,05
DK-T 136	Strømpebukser	Børn under 3 år	0,2 – 1	≤ 0,002	0,002 - 0,05
DK-T 137	Strømpebukser	Børn på 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
DK-T 138	Strømpebukser	Børn på 3 år	0,03 - 0,2	≤ 0,002	≤ 0,002
EU-T 118	Sokker	Børn under 3 år	0,03 - 0,2	≤ 0,002	0,002 - 0,05
EU-T 134	Strømpebukser	Børn på 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	≤ 0,002
EU-T 135	Strømpebukser	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	≤ 0,002
NEU-T 101	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
NEU-T 102	Bodystock- ings/sparke- dragt	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
NEU-T 115	Sokker	Børn på 3 år	0,03 - 0,2	≤ 0,002	0,002 - 0,05
NEU-T 116	Sokker	Børn på 3 år	1 – 10	≤ 0,002	0,002 - 0,05
NEU-T 117	Sokker	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	≤ 0,002
NEU-T 132	Strømpebukser	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
NEU-T 133	Strømpebukser	Børn under 3 år	≤ 0,03	≤ 0,002	0,002 - 0,05
Antal produkter med indhold over detektionsgrænsen					
I alt			8	3	13
Fordelt på hvor produkterne er indkøbt			DK: 4 af 9 EU: 2 af 5 NEU: 2 af 7	DK: 3 af 9 EU: 0 af 5 NEU: 0 af 7	DK: 5 af 9 EU: 2 af 5 NEU: 6 af 7
Fordelt på produkttype			Sokker: 4 af 7 Str.buks: 2 af 7 Bodyst.: 2 af 7	Sokker: 2 af 7 Str.buks: 0 af 7 Bodyst.: 1 af 7	Sokker: 3 af 7 Str.buks: 4 af 7 Bodyst.: 5 af 7

Det ses af TABEL 14, at BPA er identificeret i otte af de indkøbte 21 tekstilprodukter, mens parabenerne er identificeret i 15 produkter (propylparaben i 13 produkter, men butylparaben kun i tre produkter – begge parabener er identificeret i et enkelt produkt). Generelt er det meget lave niveauer, der er identificeret for alle tre stoffer. Parabenerne er maksimalt identificeret med et omtrentligt indhold i intervallet 0,002 - 0,05 mg/kg, svarende til 2 - 50 ppb. For BPA er der for fem af de otte produkter målt et omtrentligt indhold i intervallet 0,03 - 0,2 mg/kg, mens tre produkter indeholder højere niveauer af BPA med omtrentligt indhold i intervallerne: 0,2 - 1, 1 - 10

og 10 - 100 mg/kg. To af disse tre produkter med højere indhold af BPA er købt i Danmark, men for alle tre produkter med højt indhold af BPA gælder, at de er produceret i Kina.

I forhold til udvælgelse af produkter til efterfølgende migrationsanalyse foreslås det at udvælge de tre produkter med højest indhold af BPA. Det vurderes ikke som sandsynligt, at der vil kunne forekomme målbar migration af de lave indhold af parabenerne. De samme tre produkter med højest indhold af BPA indeholder dog også propylparaben, dvs. evt. migration af propylparaben vil kunne identificeres ved samme migrationsanalyse også. Dvs. nedenstående produkter foreslås udvalgt til migrationsanalyse. Produkttype og foreslåede migrationstider fra kapitel 5 "Brugsscenarier" er også angivet.

- DK-T 122 – sokker (migration af BPA og propylparaben i 24 timer)
- DK-T 136 – leggings (migration af BPA og propylparaben i 24 timer)
- NEU-T 116 – sokker (migration af BPA og propylparaben i 24 timer)

7. Kvantitative analyser

Der blev udført kvantitative analyser på alle kosmetiske produkter. Formålet med analyserne var dels at identificere niveauer af indholdet af fokusstofferne i kosmetiske produkter, men også at foretage kontrol om de tilladte indholdskoncentrationer ifølge kosmetikforordningen var overholdt. Viden om indholdskoncentrationer anvendes direkte i den efterfølgende risikovurdering, da der udelukkende blev undersøgt leave-on produkter.

Der blev udført kvantitative analyser på følgende produkter (med de relevante fokusstoffer i parentes):

- Kosmetiske produkter – 40 analyser i alt fordelt på:
 - Bodylotions/kropsolier (D4 og/eller, BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)
 - Mavecremer (D4 og/eller BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)
 - Solcreme/aftersun lotion (D4 og/eller BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben)

De 40 analyser blev fordelt på hhv.:

- 20 analyser for indhold af D4 i ovennævnte typer af kosmetiske produkter
- 20 analyser for indhold af BHT, BHA, samt propyl- og butylparaben i ovennævnte typer af kosmetiske produkter

Analysemetoder og analyseresultater er beskrevet nærmere nedenfor.

7.1 Analysemetode

I kosmetiske produkter foretages kvantitative analyser af BHA, BHT, D4, samt parabener. Som kontrolanalyser udføres analyser for indhold af fokusstofferne butyl- og propylparaben, men også indhold af andre parabener, som enten er forbudt eller begrænset i kosmetiklovgivningen. Endeligt blev der også udført kontrolanalyser for indhold af D4.

D4 er et relativt upolært stof, der kræver en særlig prøveforberedelse, da der er risiko for ringdannelse af evt. tilstedeværende lineære siloxaner i produkterne ved injektion i GC-MS, som nævnt før under screeningsanalyser for silikoneprodukter. Der anvendes derfor en anden analysemetode til D4 end for de andre stoffer i kosmetiske produkter. Prøveforberedelsen for D4 er tidligere beskrevet for silikoneprodukter i afsnit 6.2 "Screeningsanalyser på silikoneprodukter".

Analysen af BHA, BHT og parabener inkluderer en oprensning af prøven, hvor olier og vand tilbageholdes/fraskilles og analytterne udtrækkes.

Analysemetode for BHA, BHT og parabener

Der blev foretaget en oprensning af prøven, hvor olier og vand holdes tilbage og analytterne udtrækkes. 0,1 g prøve blev afvejet, intern standard tilsat og blandet med natriumsulfat og Florisil. Herefter blev der ekstraheret med ethylacetat og uklare prøver blev filtreret gennem et 0,45 µm PTFE sprøjtefilter inden analyse.

Der blev udført dobbeltbestemmelser af prøver, kontroller, blindprøver og udført standardaddition til udvalgte prøver, og metoden blev valideret. Kalibrering skete ved hjælp af deutererede interne standarder (BHT-d3 (m/z 208/223) og butylparaben-d4 (m/z 125/142)) og ved kantificering på de specifikke ioner for BHT (m/z 205/220), BHA (m/z 165/137), methyl- (m/z 121/152),

ethyl- (m/z 121/138), propyl- (m/z 121/138), butyl- (m/z 121/138) og benzylparaben (m/z 121/91). De øvrige parabener blev identificeret ved deres massespektre og retentionstid.

Detektionsgrænsen (LOD) for BHA var 0,001 % og for BHT til 0,0001 %. De tilsvarende kvantificeringsgrænser (LOQ) ligger på hhv. 0,004 % for BHA og 0,0003 % for BHT. Detektionsgrænsen for parabenerne er stofafhængig, men er estimeret til at ligge på mellem 2 mg/kg og 10 mg/kg for methyl-, ethyl-, propyl og butylparaben og 20 mg/kg for benzylparaben, med en estimeret relativ usikkerhed på 20 %. Det skal dog bemærkes, at for enkelte prøver er kvantificeringsgrænsen for BHA på 0,012 %. Dette skyldes at disse prøver havde et højt indhold af BHT, hvorfor metoden blev optimeret til at kvantificere den højere mængde BHT korrekt. Desuden er der angivet en højere detektionsgrænse for BHT for enkelte prøver, hvilket skyldes omstændigheder ved prøveforberedelsen.

Analysemetode for D4

For bestemmelsen af D4, anvendes grundlæggende den samme fremgangsmåde som nævnt under screeningsanalyserne for silikoneprodukterne, hvor evt. tilstedeværende lineære siloxaner silyleres i ekstraktet ved hjælp af MSTFA inden analyse på GC-MS. Analysen blev udført efter metoden beskrevet i International Journal for Cosmetic Science, 2017 (nr. 39, 580-588).

400 mg produkt blev først tilsat en blanding af polære opløsningsmidler med intern standard, hvorefter der blev tilsat et upolært solvent (hexan) og blandet på Vortex mixer. En delmængde af hexanekstraktet blev tilsat silyleringsreagens og derefter blev der foretaget analyse på GC-MS.

Detektionsgrænse for D4 var 30 mg/kg. Analyseusikkerheden estimeres til at ligge på 20 % relativt.

7.2 Resultater for indhold af BHT, BHA, propyl- og butylparaben og kontrolanalyser

Resultaterne af de kvantitative analyser for indholdet af BHT, BHA, propyl- og butylparaben i de 20 udvalgte kosmetiske produkter er angivet i TABEL 15 nedenfor.

Alle de analyserede kosmetiske produkter blev netop indkøbt af den årsag, at de ifølge indholdsdeklarationen indeholdt et af de fire stoffer, dvs. enten BHA, BHT, propylparaben eller butylparaben. Indholdet ifølge indholdsdeklarationen på produkterne er angivet i TABEL 15 nedenfor).

TABEL 15. Kvantitative analyser for kosmetiske produkter for indhold af BHA, BHT, propyl- og butylparaben. Andre parabener dækker over isopropyl-, isobutyl-, pentyl-, phenyl- og benzylparaben.

Produkt Lab nr.	Produkt-type	Målgruppe	Indhold af hhv. BHA eller BHT ifølge indholdsdeklaration	BHA (%)	BHT (%)	Indhold af parabener ifølge indholdsdeklaration	Propylparaben (%)	Butylparaben (%)	Methyl- og ethylparaben (%)	Andre parabener (%)	Sum af alle parabener (%)
NEU-K 171	Bodylotion	Gravide	BHT	≤ 0,004	0,058	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	≤ LOD
NEU-K 181	Kropsolie	Gravide	BHT	≤ 0,004	0,023	Propylparaben	0,098	Nej	Nej	Nej	0,10
EU-K 183	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0005	Methylparaben Propylparaben Butylparaben	0,099	0,025	Methyl: 0,17	Nej	0,30
EU-K 182	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben Butylparaben	0,095	0,021	Methyl: 0,25	Nej	0,36
DK-K 187	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben	0,091	Nej	Methyl: 0,13	Nej	0,22
NEU-K 192	Aftersun	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0005	Methylparaben Propylparaben	0,15	Nej	Methyl: 0,13	Nej	0,27
EU-K 168	Solcreme	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben	0,066	Nej	Methyl: 0,33	Nej	0,40
EU-K 195	Solcreme	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0005	Methylparaben Propylparaben	0,17	Nej	Methyl: 0,23	Nej	0,40
EU-K 196	Solcreme	Gravide	BHA	0,008	≤ 0,0003	Nej	0,046	Nej	Methyl: 0,092	Nej	0,14
NEU-K 172	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0005	Propylparaben Methylparaben Butylparaben	0,090	0,036	Methyl: 0,35	Nej	0,48

Produkt Lab nr.	Produkt-type	Målgruppe	Indhold af hhv. BHA eller BHT ifølge indholdsdeklaration	BHA (%)	BHT (%)	Indhold af parabener ifølge indholdsdeklaration	Propylparaben (%)	Butylparaben (%)	Methyl- og ethylparaben (%)	Andre parabener (%)	Sum af alle parabener (%)
NEU-K 180	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0005	Methylparaben Ethylparaben Propylparaben Butylparaben	0,021	0,045	Methyl: 0,13 Ethyl: 0,055	Nej	0,25
NEU-K 193	Solcreme	Børn under 3 år	BHT	≤ 0,004	0,047	Methylparaben Ethylparaben Propylparaben	0,17	Nej	Methyl: 0,34 Ethyl: 0,14	Nej	0,65
EU-K 173	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben	0,054	Nej	Methyl: 0,20	Nej	0,25
DK-K 174	Bodylotion	Gravide	BHT	≤ 0,004	≤ 0,0005	Nej	0,0002	Nej	Nej	Nej	0,0002
DK-K 176	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben	0,092	Nej	Methyl: 0,16	Nej	0,25
DK-K 198	Solcreme	Gravide	BHT	≤ 0,012*	0,008	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	≤ LOD
EU-K 184	Bodylotion	Gravide	BHT	≤ 0,012*	0,048	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	≤ LOD
DK-K 185	Bodylotion	Gravide	BHT	≤ 0,012*	0,051	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	≤ LOD
DK-K 186	Bodylotion	Gravide	Nej	≤ 0,004	≤ 0,0003	Methylparaben Propylparaben	0,043	Nej	Methyl: 0,18	Nej	0,22
DK-K 197	Solcreme	Gravide	BHT	≤ 0,004	0,003	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	≤ LOD
Antal produkter med indhold over detektionsgrænsen				1	7		15	4	13 / 2	0	

* for enkelte prøver er kvantificeringsgrænsen for BHA højere, hvilket skyldes, at disse prøver havde et højt indhold af BHT, hvorfor metoden blev optimeret til at kvantificere den højere mængde BHT korrekt

Det ses af TABEL 15, at BHA og BHT er identificeret i koncentrationer over detektionsgrænsen i hhv. et og syv af de indkøbte 20 kosmetiske produkter. Antallet af produkter med indhold af hhv. BHA og BHT stemmer overens med indholdsdeklarationen på produktet. Højeste og eneste identificerede indhold af **BHA** er på 0,008 %. Indholdet af **BHT** ligger mellem 0,0003 % og 0,06 %. BHA og BHT har tidligere været undersøgt i kosmetiske produkter i kortlægningsprojektet om børn og ufødte børns samlede udsættelse (Larsen et al., 2017), hvor BHT blev identificeret i niveauer mellem 0,0002 og 0,32 %, og BHA i et enkelt produkt på 0,004 %. De identificerede niveauer i dette projekt er derfor på niveau med tidligere analyser. Dog er BHT ikke identificeret i de højere koncentrationer (over 0,1 %) i nærværende projekt. Dette projekt viser på lige fod med det tidligere projekt, at anvendelsen af BHT er langt mere udbredt end for BHA i kosmetiske produkter generelt.

For **parabenerne** gælder, at propyl- og butylparaben er identificeret i koncentrationer over detektionsgrænsen i hhv. 15 og fire af de indkøbte 20 kosmetiske produkter. Højeste identificerede indhold af propyl- og butylparaben er på hhv. 0,17 % og 0,044 %.

Det ses, at der generelt er god overensstemmelse mellem analyseresultaterne og indhold ifølge ingredienslisten på produkternes emballage⁸. Der er tale om to produkter, hvor det analyserede indhold af parabener, ikke stemmer overens med indholdet ifølge ingredienslisten:

- For EU-K 196 gælder, at der ikke er et indhold af parabener ifølge ingredienslisten på produktet på trods af, at der er identificeret et totalt indhold af parabener på 0,14 % og et indhold af både methyl- og propylparaben i koncentrationer på hhv. 0,092 % og 0,046 %.
- For DK-K 174 gælder, at der ikke er et indhold af parabener ifølge ingredienslisten på produktet på trods af, at der er identificeret et indhold af propylparaben på 0,0002 %.

En række parabener er reguleret i kosmetikforordningens bilag V, som er en liste over de konserveringsmidler, der er tilladte at anvende i kosmetiske produkter. Den maksimale tilladte koncentration (som syre) for en blanding af parabenerne nævnt i løbenummer 12 og 12a i kosmetikforordningens bilag V er 0,8 % (hvor summen af butylparaben og propylparaben og salte heraf dog højst være 0,14 %). Dette krav er overholdt for alle 20 analyserede produkter, idet det maksimale totale indhold af parabener ligger på 0,65 %.

Methylparaben og ethylparaben er hver især tilladt i en koncentration på 0,4 % (som syre på esterform). Dette krav er også overholdt for alle 20 analyserede produkter. Det maksimale indhold af methylparaben er på 0,38 % og det maksimale indhold af ethylparaben er 0,14 %.

Begrænsningen for butylparaben og propylparaben er også overholdt for alle 20 analyserede produkter, når man tager analyseusikkerheden med i betragtning. Indholdet af butylparaben for de analyserede produkter ligger på maksimalt 0,044 %, hvorimod indholdet af propylparaben ligger på hhv. 0,15 %, 0,17 % og 0,17 % i produkterne NEU-K 192, EU-K 195 og NEU-K 193. Disse tre koncentrationer ligger således over de tilladte 0,14 %, men med usikkerheden ved analyserne taget i betragtning ligger niveauerne inden for den tilladte grænse.

Endelig er der undersøgt for andre parabener, der er forbudt ifølge kosmetikforordningen, men disse er ikke identificeret over detektionsgrænsen i nogen af de 20 analyserede produkter.

7.3 Resultater for indhold af D4

Resultaterne af de kvantitative analyser for indholdet af D4 i de 20 udvalgte kosmetiske produkter er angivet i TABEL 16 nedenfor.

⁸ Med emballage menes her både primær emballage (selve beholderen) og sekundær emballage (ydre emballage) i det tilfælde, hvor en sådan ydre emballage blev anvendt

TABEL 16. Kvantitative analyser for kosmetiske produkter for indhold af D4

Produkt Lab nr.	Produkttype	Målgruppe	Indhold af silikoneforbindelse ifølge indholdsdeklaration	D4 (mg/kg)
NEU-K 150	Bodylotion	Gravide	Dimethicone	≤ 30
NEU-K 158	Mavecreme	Gravide	Dimethicone	≤ 30
EU-K 153	Bodylotion	Gravide	Dimethicone Cyclopentasiloxan	≤ 30
EU-K 162	Solcreme	Gravide	Dimethicone	≤ 30
EU-K 163	Aftersun	Gravide	Dimethicone Cyclohexasiloxan	≤ 30**
EU-K 154	Bodylotion	Gravide	Ingen*	≤ 30
DK-K 187	Bodylotion	Gravide	Dimethicone	≤ 30**
NEU-K 160	Solcreme	Børn under 3 år	Dimethicone	≤ 30
NEU-K 161	Solcreme	Børn på 3 år	Dimethicone	≤ 30
NEU-K 151	Bodylotion	Børn under 3 år	Dimethicone	≤ 30
EU-K 164	Solcreme	Gravide	Dimethicone	≤ 30
EU-K 152	Bodylotion	Gravide	Dimethicone	≤ 30
EU-K 194	Solcreme	Børn under 3 år	Dimethicone	≤ 30
EU-K 168	Solcreme	Gravide	Dimethicone	≤ 30
NEU-K 172	Bodylotion	Gravide	Cyclopentasiloxan Dimethicone	≤ 30**
DK-K 175	Bodylotion	Gravide	Dimethicone	≤ 30
DK-K 198	Solcreme	Gravide	Dimethicone	≤ 30
DK-K 169	Aftersun	Gravide	Ingen*	≤ 30
DK-K 185	Bodylotion	Gravide	Cyclohexasiloxan	≤ 30**
DK-K 186	Bodylotion	Gravide	Dimethicone	≤ 30
Antal produkter med indhold over detektionsgrænsen				
I alt				0

* Betyder, at produktet på trods af information på hjemmesiden ved indkøb ikke indeholdt en silikoneforbindelse alligevel (ifølge indholdsdeklarationen på produktet).

** Der er identificeret et muligt indhold af D4 i niveauer under detektionsgrænsen.

Det ses af TABEL 16, at D4 ikke er identificeret i koncentrationer over detektionsgrænsen i et eneste af de 20 indkøbte kosmetiske produkter. Der blev dog identificeret et muligt indhold af D4 i fire produkter. Indholdet for disse fire produkter er lavere end detektionsgrænsen, som er relativt høj på grund af metodeblind, og indholdet kan derfor ikke angives med sikkerhed. Med metodeblind menes, at kolonnematerialet bidrager med en blindværdi. Uden denne blindværdi, ville langt lavere mængder kunne ses, men pga. blindværdien bliver usikkerheden på prøver med lavt indhold af D4 meget høj. Da detektionsgrænsen beregnes på baggrund af en kendt prøve med lavt indhold, betyder denne blindværdi en højere detektionsgrænse.

Det skal bemærkes, at der i en tidligere undersøgelse fra Miljøstyrelsen om kortlægning af siloxaner i kosmetiske produkter (Larsen et al., 2021), blev identificeret D4 i en række kosmetiske produkter stammende fra f.eks. urenheder fra andre silikoneforbindelser. Koncentrationen af D4 blev i den tidligere undersøgelse målt til mellem 50 og 5900 mg/kg, men der blev imidlertid anvendt en anden analysemetode med andet opløsningsmiddel og uden anvendelse af silyleringsreagens sammenlignet med analysemetoden anvendt i nærværende projekt. Analysemetoden med brug af silyleringsreagens blev anvendt i dette projekt, pga. diskussioner af

analysemetoden i det tidligere projekt (Larsen et al., 2021). Det er ikke nærmere afklaret, hvilken metode der er mest retvisende samt om analyseresultatet ved brug af de to metoder er forskellig. Miljøstyrelsen planlægger at følge op på dette, men sker efter offentliggørelsen af denne rapport.

Alle de analyserede kosmetiske produkter blev netop indkøbt af den årsag, at de ifølge indholdsdeklarationen indeholdt en eller anden form for silikoneforbindelse (også angivet i TABEL 16 ovenfor). Det viste sig dog ved modtagelsen, at to produkter alligevel ikke indeholdt en silikoneforbindelse ifølge deklaration på produktet. Disse to produkter blev på trods af dette analyseret, da de var udtaget til kontrolanalyser fra Kemikalieinspektionen.

Det fremgår af kosmetikforordningens bilag II, at det er forbudt at anvende D4 som ingrediens i kosmetiske produkter. Ifølge (Larsen et al., 2021) kan cykliske siloxaner såsom D4 imidlertid forekomme som rest i andre cykliske og lineære siloxaner, fx dimethicone. I artikel 17 i kosmetikforordningen om spor af forbudte stoffer er det desuden beskrevet, at ikke-tilsigtet tilstedeværelse af en lille mængde af et forbudt stof (i dette tilfælde D4) stammende fra urenheder, fremstillingsprocessen, oplagring eller overføring fra emballage, som er teknisk uundgåeligt ved god fremstillingspraksis (GMP), kan tillades, såfremt det kosmetiske produkt er sikkert at anvende i henhold til kosmetikforordningens artikel 3. Der er således ikke sat en bestemt grænseværdi for den tilladte koncentration af spor af forbudte stoffer, men det vil i stedet afhænge af en sikkerhedsvurdering af produktet, som ifølge kosmetikforordningens artikel 10 er påkrævet for alle kosmetiske produkter.

Det ses, at for de produkter, der muligvis indeholder D4 i små mængder, er der i tre ud af fire tilfælde samtidig angivet et indhold af andre cykliske siloxaner, hvor D4 kan være en urenhed.

8. Migrationsanalyser

Der blev efter aftale med Miljøstyrelsen udført de nedenfor beskrevne migrationsanalyser. Fem produkter var på forhånd indkøbt og udvalgt til kontrolanalyser for migration af BPA fra legetøj. De resterende produkter blev udvalgt baseret på resultaterne fra screeningsanalyserne, og blev fordelt på produkterne indkøbt af hhv. plast, silikone og tekstil med baggrund i resultaterne af screeningsanalyserne.

8.1 Udvalgelse af produkter til migrationsanalyser

Optimalt set ville det give mening at udføre migrationsanalyser til relevant migrationsmedie, dvs. henholdsvis kunstigt spyt eller kunstig sved afhængig af brugen af produktet. Dette vil imidlertid kræve uforholdsvist mange kombinationer af migrationsanalyser (kombinationer af forskellige stoffer og migrationsvæsker) i forhold til det afsatte analysebudget. Af denne årsag blev der derfor fokuseret på en enkelt migrationsvæske.

Ifølge legetøjsbekendtgørelsen (BEK nr. 1800 af 3.12.2020, Tillæg C) skal EN 71-10:2005 og EN 71-11:2005 anvendes til migrationen af BPA fra legetøj. Ifølge EN 71-10:2005 skal der anvendes vand (deioniseret) som migrationsvæske til migrationsanalysen for BPA i legetøj. I EN 71-10:2005 anvendes desuden omrøring ved migrationen, sandsynligvis for at simulere en suttende bevægelse, når legetøjet kommer i munden på små børn. Af denne årsag blev det derfor besluttet, at der anvendes vand som migrationsvæske til alle andre migrationsanalyser, dvs. for nedenstående produkter.

Selvom der skal anvendes omrøring ifølge EN 71-10:2005 blev det i samarbejde med Miljøstyrelsen besluttet at vælge rystebord for de andre migrationsanalyser, når der er tale om produkter, som små børn vil komme i munden (legetøj, sutteskjold og bideringe). Rystebord blev valgt, da det forekommer mere realistisk end omrøring i forhold til at simulere at børn sutter på produkterne. For produkter, der ikke forventes at komme i munden (hos børn) blev der anvendt statiske migrationsbetingelser, dvs. at produktet lå nedsænket i migrationsvæsken i den angivne migrationstid. De udvalgte produkter til migrationsanalyserne og de valgte migrationsbetingelser er angivet i TABEL 17 nedenfor.

TABEL 17. Udvalgte produkter og valgte migrationsbetingelser til migrationsanalyserne. Tabellen er sorteret efter stoffet, der analyseres for (tredje kolonne). De listede migrationstider stammer fra eksponeringstider angivet i kapitel 5.

Produkt nr.	Produkttype	Stof	Migrationstid	Migrationsvæske	Andre betingelser
Kontrolanalyser ifølge EN 71-10:2005 og EN 71-11:2005					
DK-P 41	Legetøj	BPA	1 time	Vand, deioniseret	20 °C, omrøring, 100 ml væske
DK-P 42	Legetøj	BPA	1 time	Vand, deioniseret	20 °C, omrøring, 100 ml væske
DK-P 43	Legetøj	BPA	1 time	Vand, deioniseret	20 °C, omrøring, 100 ml væske
DK-P 44	Legetøj	BPA	1 time	Vand, deioniseret	20 °C, omrøring, 100 ml væske
DK-P 45	Legetøj	BPA	1 time	Vand, deioniseret	20 °C, omrøring, 100 ml væske

Produkt nr.	Produkttype	Stof	Migrationstid	Migrationsvæske	Andre betingelser
Andre migrationsanalyser					
DK-T 122	Sokker	BPA Propylparaben	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-T 136	Strømpebukser	BPA Propylparaben	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
NEU-T 116	Sokker	BPA Propylparaben	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
EU-P 3	Sutteskjold	BPA	7,7 timer	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
DK-P 35	Mobilcover	BPA	8 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-P 34	Mobilcover	BHT	8 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-P 56	Pop It, baby	BHT	200 min.	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
DK-S 57	Pop It	D4	2 timer	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
EU-S 53	Pop It	D4	2 timer	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
DK-S 56	Pop It, baby	D4	200 min.	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
DK-S 54	Pop It, arm	D4	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-S 201	Urrem	D4	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-S 202	Urrem	D4	24 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
NEU-S 81	iPad/tablet	D4	8 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
EU-S 84	iPad/tablet	D4	8 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
DK-S 89	iPad/tablet	D4	8 timer	Vand, deioniseret	37 °C, statisk, dækket af væske
EU-S 71	Bidering	D4	200 min.	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
NEU-S 66	Bidering	D4	200 min.	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske
DK-S 74	Bidering	D4	200 min.	Vand, deioniseret	37 °C, rystebord, dækket af væske

8.2 Analysemetoder

Stofferne, der foretages migrationsanalyser for, dvs. BPA, propylparaben, BHT og D4, analyseres ved samme metoder som angivet i kapitel 6 "Screeningsanalyser" for hhv. plast-, silikone- og tekstilprodukter. Forskellen er, at der foretages analyse direkte på migrationsvæskerne for analyse af BPA og propylparaben og at migrationsvæsken ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel før analyse af hhv. BHT eller D4. Der er foretaget dobbeltbestemmelser for alle migrationsanalyser.

For kontrolanalyserne for bestemmelse af migration af BPA fra legetøj følges EN 71-10:2005, hvor migrationsbetingelserne er beskrevet (migration til deioniseret vand i 1 time ved omrøring og 20 °C), og EN 71-11:2005, hvor analysemetode og analyseudstyr er beskrevet. Ifølge EN 71-10:2005 skal der anvendes et stykke legetøj (produkt) på $10 \text{ cm}^2 \pm 1 \text{ cm}^2$ i overfladeareal, hvorfor der er valgt samme størrelse for de andre migrationsanalyser også. Overfladearealet beregnes som begge sider af produktet (for- og bagside), hvis tykkelsen er over 0,5 mm. Hvis tykkelsen er over 1 mm, beregnes overfladearealet af kanterne med ifølge EN 71-10:2005 (afsnit 6.3).

I praksis er der derfor klippet et stykke af prøven, som måler 2,4 x 2 cm x 2 for for- og bagside ($10 \text{ cm}^2 \pm 1 \text{ cm}^2$), så overfladen af kanten af produktet tæller med i overfladearealet. For tekstiler og andre prøver, der er tyndere end 0,5 mm, er klippet et stykke på 5 x 2 cm ($10 \text{ cm}^2 \pm 1 \text{ cm}^2$).

Prøverne er som udgangspunkt udtaget samme sted som for screeningsanalyserne, hvis dette var muligt. Ved pop it prøverne blev kanten af varen (en flad side) brugt med samme farvefordeling som ved screeningsanalyserne for at kunne bestemme overfladearealet. Prøven er herefter lagt i et 100 ml prøveglas og der er anvendt tilstrækkelig mængde migrationsvæske til at prøven er dækket af væske (10 eller 20 ml) – dog med undtagelse af kontrolanalyserne for BPA migration fra legetøj, hvor der er anvendt 100 ml migrationsvæske, som standarden EN 71-10:2005 foreskriver.

Efter prøven har stået ved de angivne migrationsbetingelser (rystebord/omrøring/statisk, temperatur og tid), er de blevet analyseret ved de samme analysemetoder, som tidligere beskrevet for de enkelte stoffer. For kontrolanalyserne for migration af BPA fra legetøj skal der ifølge EN 71-11:2005 anvendes HPLC udstyr med både UV (DAD – diode array detector) og fluorescensdetektor. I stedet for de to detektorer blev der ved disse migrationsanalyser anvendt LC-MS², som er mere følsom og selektiv, da der ud over retentionstiden også måles på de specifikke masseioner for BPA. Måleområdet for bestemmelse af BPA efter EN 71-11:2005 er angivet til 0,01 til 0,5 mg/l og for FORCEs metode M2.211 ligger måleområdet mellem 0,002 til 1,0 mg/l.

8.3 Resultater – migrationsanalyser

Analyseresultaterne for migrationsanalyserne er angivet på de efterfølgende sider. I alle tilfælde er der udført dobbeltbestemmelser, og resultaterne er angivet som et gennemsnit af de to udførte dobbeltbestemmelser.

8.3.1 Resultater for migration af BPA fra legetøj (kontrolanalyser)

Resultaterne af de udførte fem kontrolanalyser for BPA fra legetøj er angivet i TABEL 18 nedenfor. Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden er 20 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 60 ng/cm². For alle fem produkter er der identificeret et niveau over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. Resultatet er angivet som værende under kvantificeringsgrænsen på de 60 ng/cm². Den relative ekspanderede usikkerhed for metoden blev bestemt til 10 og 30 % for hhv. høj og lav kontrol. Genfindingen af BPA i vand spiket med kendte mængder BPA ligger på mellem 90 og 110 %.

TABEL 18. Analyseresultater for migration af BPA fra legetøj. Migration er udført i henhold til EN 71-10:2005, dvs. ved 20 °C i 1 time under omrøring med 100 ml vand og $10 \text{ cm}^2 \pm 1 \text{ cm}^2$.

Produkt nr.	Produkttype	Migration (ng/cm ²)	Migration (µg/liter)
DK-P 41	Legetøj	< 60	< 6

Produkt nr.	Produkttype	Migration (ng/cm ²)	Migration (µg/liter)
DK-P 42	Legetøj	< 60	< 6
DK-P 43	Legetøj	< 60	< 6
DK-P 44	Legetøj	< 60	< 6
DK-P 45	Legetøj	< 60	< 6

Det skal bemærkes, at det ved indkøb ikke var muligt at få oplysninger om plasttypen i legetøjet, hvorfor det ikke var muligt at målrette indkøb ud fra indhold af plasttypen polycarbonat, hvor BPA bruges som monomer ("byggesten"). Der blev derfor analyseret produkter, hvor plasttypen kunne ligne polycarbonat eller legetøj fremstillet af genanvendt plast, hvor der kunne være en formodning om evt. rester af polycarbonat og/eller BPA.

Som det ses af resultaterne, blev der ikke identificeret BPA over detektionsgrænsen på 60 ng/cm² legetøjsmateriale, svarende til ca. 6 µg/l migrationsvæske. Ifølge legetøjsbekendtgørelsen⁹ (BEK 1800, 2020) er migrationsgrænseværdien for BPA fra legetøj 0,04 mg/liter, svarende til 40 µg/l. Dette betyder, at alle fem legetøjsprodukter udtaget til migrationsanalyse overholder migrationsgrænseværdien for legetøj fastsat i legetøjsbekendtgørelsen.

8.3.2 Resultater for migration af BPA og propylparaben

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for BPA i tekstil- og plastprodukter samt for propylparaben i tekstilprodukterne er angivet i TABEL 19 nedenfor. Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden er 2 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 6 ng/cm² for BPA, men LOD og LOQ er hhv. 1 og 2 ng/cm² for propylparaben.

For produktet EU-P 3 (sotteskjoldet) er både LOD og LOQ dobbelt så høje, idet produktet ikke er fladt, men buet, hvorfor der skulle anvendes mere migrationsvæske for at dække produktet med væsken.

Usikkerheden ved den anvendte metode generelt er hhv. 10-30 % for BPA og 10 % for propylparaben, men usikkerheden for begge stoffer er langt højere ved de lave koncentrationer tæt på detektionsgrænsen. Genfindingen af både BPA og propylparaben i vand spiket med kendte mængder af BPA og propylparaben ligger på mellem 90 og 110 %.

TABEL 19. Analyseresultater for migration af BPA og propylparaben fra tekstiler. Migration er udført i henhold til de i tabellen listede migrationsbetingelser. De listede migrationstider stammer fra eksponeringstider angivet i kapitel 5.

Produkt nr.	Produkttype	Migration BPA (ng/cm ²)	Migration Propylparaben (ng/cm ²)	Migrationsbetingelser	Volumen migrationsvæske i ml
DK-T 122	Sokker	< 6 *	3	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
DK-T 136	Strømpebukser	< 6	14	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10

⁹ Bekendtgørelse nr. 1800 af 3. december 2020 om sikkerhedskrav til legetøj (herefter benævnt: legetøjsbekendtgørelsen). Grænseværdien for BPA gælder for legetøj, der er beregnet til anvendelse af børn på/under 36 måneder, eller i andet legetøj, der er beregnet til at blive puttet i munden (ifølge tillæg C på bilag II).

Produkt nr.	Produkttype	Migration BPA (ng/cm ²)	Migration Propylparaben (ng/cm ²)	Migrationsbetingelser	Volumen migrationsvæske i ml
NEU-T 116	Sokker	3 **	< 2	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
EU-P 3	Sutteskjold	< 12 ***	< 4 ***	7,7 timer, 37 °C, rystebord, dækket af væske	20
DK-P 35	Mobilcover	< 6	< 2	8 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10

* Der er bestemt BPA i migrationsvæsken over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ) angivet i tabellen.

** Der er målt på 20 cm² stof i stedet for 10 cm², hvorfor LOQ og LOD er lavere

*** Der måtte her anvendes et større volumen for at få sutteskjoldet, der buer, dækket af migrationsvæske. LOQ og LOD er derfor højere. Der er bestemt et indhold af BPA over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ) i den ene af de to bestemmelser.

Der blev således identificeret en migration af BPA fra to af tre af de undersøgte tekstiler, og migration af propylparaben fra to af de tre undersøgte tekstiler (dog ikke fra de samme tekstiler som for BPA). For plastprodukterne blev der identificeret en migration af BPA fra sutteskjoldet, men i et niveau under kvantificeringsgrænsen. Propylparaben blev ikke identificeret i migrationsvæsken fra plastprodukterne.

8.3.3 Resultater for migration af BHT fra plast

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for BHT i de to plastprodukter er angivet i TABEL 20 nedenfor. Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden er 30 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 80 ng/cm² for BHT. Den relative ekspanderede usikkerhed blev bestemt til hhv. 10 og 15 % for lav og høj kontrol. Genfindingen af BHT i vand spiket med kendte mængder BHT ligger på mellem 90 og 110 %.

TABEL 20. Analyseresultater for migration af BHT i plastprodukter. Migration er udført i henhold til de i tabellen listede migrationsbetingelser. De listede migrationstider stammer fra eksponeringstider angivet i kapitel 5.

Produkt nr.	Produkttype	Migration BHT (ng/cm ²)	Migrationsbetingelser	Volumen migrationsvæske i ml
DK-P 34	Mobilcover	< 30*	8 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
DK-P 56	Pop It, baby	< 30	200 min., 37 °C, rystebord, dækket af væske	10

* Analysen indikerede et indhold af BHT i migrationsvæsken under detektionsgrænsen (LOD).

Der blev således ikke identificeret BHT i migrationsvæsken over detektionsgrænsen for de to prøver.

8.3.4 Resultater for migration af D4 fra silikone

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for D4 i de 12 silikoneprodukter er angivet i TABEL 21 nedenfor. Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden er 2 µg/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 6 µg/cm² for D4.

Generelt blev der anvendt 10 ml migrationsvæske ved migrationsanalyserne, men for enkelte prøver, som var tykkere, blev der anvendt 20 ml for at få hele produktet dækket af migrationsvæsken.

TABEL 21. Analyseresultater for migration af D4 i silikoneprodukter. Migration er udført i henhold til de i tabellen listede migrationsbetingelser. De listede migrationstider stammer fra eksponeringstider angivet i kapitel 5.

Produkt nr.	Produkttype	Migration D4 (µg/cm ²)	Migrationsbetingelser	Volumen migrationsvæske i ml
DK-S 57	Pop It	< 6	2 timer, 37 °C, rystebord, dækket af væske	10
EU-S 53	Pop It	< 6	2 timer, 37 °C, rystebord, dækket af væske	10
DK-S 56	Pop It, baby	< 6	200 min., 37 °C, rystebord, dækket af væske	10
DK-S 54	Pop It, arm	< 6	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
DK-S 201	Urrem	< 6	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
DK-S 202	Urrem	< 6	24 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
NEU-S 81	iPad/tablet	< 6	8 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
EU-S 84	iPad/tablet	< 6	8 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
DK-S 89	iPad/tablet	< 6	8 timer, 37 °C, statisk, dækket af væske	10
EU-S 71	Bidering	< 12	200 min., 37 °C, rystebord, dækket af væske	20
NEU-S 66	Bidering	< 6	200 min., 37 °C, rystebord, dækket af væske	10
DK-S 74	Bidering	< 12	200 min., 37 °C, rystebord, dækket af væske	20

Der er således ikke påvist D4 i migrationsvæsken for nogen af prøverne. Da D4 er en upolær (lipofil) forbindelse, er opløseligheden af D4 i vand lav (56 µg/liter ved 23 °C). Dvs. kun en meget lille mængde D4 (56 µg), kan være opløst i en liter vand ved 23 °C. D4 er således ca. 10.000 dårligere opløst i vand end propylparaben, og sandsynligheden for at stoffet migrerer ud af prøverne i større mængder forventes derfor at være lav.

I de semikvantitative analyser af silikoneprodukterne, blev der blandt andet fundet indhold af D4 på 200-500 ppm. Med den anvendte migrationsmetode, svarer dette til at der potentielt kunne migrere minimum 30-40 gange så meget D4 ud i migrationsvæsken som kvantificeringsgrænsen for metoden, hvis hele indholdet migrerede. Dette er dog, når der ikke tages højde for D4's dårlige opløselighed i vand.

Det skal bemærkes, at migrationsanalyser med D4 er omstændige idet silikoneforbindelsen er lipofil og kan have en tendens til at blive hængende på glasset, når migrationsvæske overføres til et nyt prøveglas. Analyser af kontroller (migrationsvæske tilsat en kendt mængde D4) viste, at den resterende koncentration af D4 i de anvendte kontroller var væsentlig lavere ved 24-timers prøverne end de øvrige migrationsprøver (ved 2 timer, 200 minutter og 8 timer). Dette indikerer at disse betingelser (24 timer) ikke er optimale til D4-migration.

Der blev derfor som ekstra kontrol udført nye migrationsanalyser for alle ovenfor listede migrationsanalyser for silikoneprodukterne, hvor et stykke af silikoneprodukterne blev lagt i et reagensglas og dækket med migrationsvæske, hvorefter produktet stod under de listede betingel-

ser inden analyse. Herefter blev der udtaget en prøve af migrationsvæsken direkte fra reagensglasset. Resultaterne var her identiske, dvs. der blev ikke identificeret en migration af D4 over detektionsgrænsen.

9. Farevurdering

I dette kapitel foretages en grundig farevurdering for de seks udvalgte hormonforstyrrende og mistænkt hormonforstyrrende stoffer. Farevurderingen skal være relevant for børn op til 3 år og gravide kvinder, da den skal danne grundlag for den senere eksponerings- og risikovurdering for disse grupper. Farevurderingen er udført af DTU Fødevareinstituttet.

Der fokuseres på effekter via EATS modaliteter, dvs. effekter relateret til (anti-)østrogen (E), (anti-)androgen (A), thyreoideahormonforstyrrende (T) og steroidhormonforstyrrende (S) virkemåde. I praksis ses de fleste stoffer at have østrogen, anti-androgen og/eller steroidhormonforstyrrende virkemåde, mens antiøstrogen og androgen virkemåde sjældent ses. Vurderingen af hormonforstyrrende effekt bygger på principper beskrevet i ECHA/EFSA guidance (2018). Fastsettelse af derived no-effect levels (DNELs) og derived minimal effect levels (DMELs) følger principper i ECHAs Guidance on information requirements R.8 (ECHA 2012).

Der arbejdes med separate afsnit for T modaliteten og for EAS modaliteter i tråd med ECHA/EFSA guidance (2018). Hvis relevant ud fra viden om virkemåde, fastsættes DNEL og DMEL for hver af disse modaliteter. Der vil som udgangspunkt ikke bestemmes separate DNELs for østrogen, anti-androgen, og steroidhormonforstyrrende virkemåde, da forskning viser, at stoffer der virker via en eller flere af disse virkemåder samlet kan forårsage kønshormonforstyrrende effekter (Christiansen et al. 2020). I tråd med dette beskriver OECD guidance dokument 150 vedr. evaluering af hormonforstyrrende stoffer en del eksempler på stoffer der har mere end én form for endokrin virkemåde (OECD 2018). I denne risikovurdering vil det derfor ikke være relevant at adskille disse effekter og derfor fastsættes en DNEL_{EAS} samt DMEL_{EAS} foruden DNEL_{Thyr} samt DMEL_{Thyr}.

Desuden vurderes, hvordan risikovurdering kan foretages, hvis der antages ikke at være en tærskel for den hormonforstyrrende virkning som beskrevet i en CEHOS rapport (Hass et al. 2019), se nedenfor. Det undersøges også, hvordan risikovurderingen kan tage højde for udsættelse for andre stoffer ved brug af en Mixture assessment factor, MAF, og følgerne diskuteres.

I dette projekt fastsættes både en DNEL og en DMEL. Det skyldes, at en række nyere videnskabelige rapporter tyder på, at risikovurdering af hormonforstyrrende kemikalier bør foretages anderledes end med nuværende tærskel-baserede tilgang (Hass et al. 2019, Demenix et al. 2020). Ifølge REACH information requirements R.8 anvendes DNEL for stoffer, hvor der antages at være en sikker tærskel (dvs. en dosis, under hvilken der ikke forventes at forekomme nogen skadelig effekt), mens DMEL anvendes for stoffer, for hvilke der ikke antages at være en tærskel (ECHA 2012). For de hormonforstyrrende stoffer er dette pt. uafklaret.

I 2019 udarbejdede internationale eksperter med forskningsbaggrund og repræsentanter fra de europæiske myndigheder anbefalinger for, hvordan risikovurderinger bør tage højde for huller i den nuværende viden om de skadelige virkninger af kemiske stoffer særligt de hormonforstyrrende (Hass et al. 2019). Rapporten, der baserer sig på flere workshops, anbefaler at medtage yderligere usikkerhedsfaktorer i risikovurderingen, fx for at tage højde for eksponering i følsomme perioder og mangel på hormonfølsomme endpoints. Yderligere anbefales det at anvende en ikke-tærskelbaseret tilgang som standard ved evaluering af hormonforstyrrende stoffer i tilfælde, hvor der ikke er nogen viden om tilstedeværelse eller fravær af en tærskel. Dette svarer til nuværende praksis for risikovurdering af kræftfremkaldende stoffer og anbefales for at imødegå specifik usikkerhed relateret til vurdering af hormonforstyrrende stoffer.

Et af argumenterne for at der ikke er nogen biologisk tærskel for hormonforstyrrende stoffer er den meget vigtige organiserende rolle, som hormoner har under udviklingen, hvor den homeostatiske kontrol ikke er effektiv eller endnu ikke er udviklet. På trods af fortsat diskussion i de senere år er der stadig ikke enighed om, hvorvidt det toksikologiske princip om en 'sikker tærskel', kan anvendes til vurdering af hormonforstyrrende stoffers sikkerhed (EC 2020b). I 2019 vedtog Europa-Parlamentet en ikke-bindende beslutning, hvori Kommissionen blev anmodet om en mere sammenhængende regulering af hormonforstyrrende stoffer i EU. Et af de punkter, der er tilpasset i dette direktiv, opfordrede Kommissionen til at: *draw up legislative proposals no later than June 2020 to insert specific provisions on EDCs¹⁰ into Directive 2009/48/EC, similar to those on CMR substances but without any reference to thresholds of classification, as such thresholds are not applicable for EDCs* (EP, 2019). Spørgsmålet om toksikologisk tærskel er også nævnt i arbejdsdokumentet fra Kommissionens fitness check af hormonforstyrrende stoffer (EC 2020b). Her diskuteres de forskellige meninger blandt myndigheder og eksperter om evnen til at demonstrere sikker eller usikker anvendelse af hormonforstyrrende stoffer ved hjælp af tilgængelige metoder i en risikovurdering. Blandt andet noteres "at EU level, agencies and scientific committees may in principle conclude on a level below which no risk is identified, if the evidence for a specific substance allows a threshold to be established" (EC 2020a).

9.1 Metoder - farevurdering

Litteratursøgning er udført for hvert stof med henblik på opdatering af tidligere rapporter i forhold til vurdering af hormonforstyrrende virkning og fastsættelse af DNEL for hormonforstyrrende effekter.

For hvert stof er udarbejdet tabeller med informationer om a) data tilgængelighed og litteratursøgning, b) vurdering af hormonforstyrrende effekter, c) DNEL/DMEL fastsættelse og, d) evt. noter omkring andre effekter af relevans for human sundhed.

Der er foretaget en samlet vurdering af metoder til risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer, dvs. vurdering af brug af DMEL versus DNEL alt efter om der antages at være en tærskel for hormonforstyrrende virkning. Desuden vurderes brug af Mixture Assessment Factor, MAF, i risikovurdering.

9.1.1 Data tilgængelighed og litteratursøgning

For hvert stof er beskrevet hvilke tidligere rapporter, der har vurderet hormonforstyrrende virkning og/eller fastsat DNEL med henblik på risikovurdering af hormonforstyrrende effekt. Desuden er der udført en litteratursøgning ved brug af søgeord baseret på søgestrategi beskrevet i ECHA/EFSA guidance (2018). Det tilstræbes at søgningen kan identificere studier til brug i såvel vurdering af hormonforstyrrende virkning som fastsættelse af DNEL. Screening af de fremsøgte artikler er foretaget i 3 skridt i overensstemmelse med ECHA/EFSA 2018: 1) screening af titler, 2) screening af abstracts, 3) screening af fuld tekst artikler.

Desuden er REACH registreringen for hvert stof eftersat ved opslag i ECHAs offentlige afrapporteringsdatabase (ECHA dissemination site). De tilgængelige study summaries for toksikologiske studier er screenet med henblik på at afklare, om der her er refereret til studier, der ville kunne bidrage til vurdering af hormonforstyrrende virkning og/eller DNEL fastsættelse for hormonforstyrrende virkning. Resultatet af denne gennemgang er beskrevet i bilagene for hvert stof. Overordnet set er størstedelen af data i ECHAs offentlige database også afrapporteret i peer reviewed publikationer, eller indgår i farevurderinger foretaget af eksperter af fx ESFA eller i forbindelse med udarbejdelse af SVHC forslag. Et antal studier i ECHAs database er ikke

¹⁰ EDC er en forkortelse for Endocrine Disrupting Chemical, dvs. hormonforstyrrende stof

publiceret eller inddraget i tidligere farevurderinger, og DTU vurderer, at ECHAs study summaries ikke er tilstrækkelige til at vurdere studierne kvalitet eller robusthed, og resultaterne er ikke anvendt til fastsættelse af DNEL. Der er ikke søgt yderligere oplysninger om disse studier fra fx registranten.

Se præcis søgestreng og tilgængelige informationer i bilag for hvert stof.

9.1.2 Vurdering af hormonforstyrrende effekter

Vurderingen af hormonforstyrrende effekter i denne rapport følger overordnet principperne beskrevet for vurdering af hormonforstyrrende effekter af pesticider/biocider (ECHA/EFSA 2018). Disse principper anvendes til afklaring af, om et stof lever op til WHO's definition af et hormonforstyrrende stof. WHO's definition af et hormonforstyrrende stof er: "An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations. A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations." WHO/IPCS 2002). Det skal derfor vurderes, om stoffet har 1) hormonforstyrrende virkemåde, 2) skadelig effekt (adverse effects), og 3) en biologisk plausibel sammenhæng mellem hormonforstyrrende virkemåde og skadelig effekt.

I praksis er vurderingen foretaget på forskelligvis for de seks stoffer. Bisphenol A og Butylparaben er vurderet at være "substance of very high concern" (SVHC) på baggrund af deres hormonforstyrrende effekter på human sundhed, og der henvises derfor til SVHC rapporter. For Propylparaben, D4, BHA og BHT er foretaget en vurdering i overensstemmelse med vejledningen for vurdering af hormonforstyrrende effekter af pesticider/biocider jf. ECHA/EFSA 2018, dog gengivet i bilag i komprimeret udgave for hvert stof. For hvert af disse stoffer er der foretaget følgende trin i vurderingen: 1) beskrivelse af evidensen for hormonforstyrrende virkemåde, 2) beskrivelse af evidens for den skadelige effekt på hormonrelevante endpoints, 3) mode of action vurdering. Principperne for "Lines of Evidence" beskrivelse (ECHA/EFSA 2018) er anvendt, men beskrivelsen er her mere kortfattet. For hvert stof er den foreslåede virkemåde beskrevet ved inddeling i Molecular Initiating events (MIE), Key Events (KE) og Adverse Outcomes (AO). Mode of action vurdering, dvs. vurdering af biologisk plausibel sammenhæng mellem key events, er præsenteret for den eller de modaliteter (T eller EAS), der vurderes relevant for det enkelte stof.

Konklusioner for hvert stof er opsummeret i en tabel, der inkluderer vurdering af dosis-respons og tidsmæssige sammenhænge, human relevans samt usikkerheder. Hovedkonklusionerne gengives her i rapporten.

9.1.3 DNEL og DMEL fastsættelse

DNEL og DMEL fastsættes for alle seks stoffer i overensstemmelse med REACH information requirements R.8 (ECHA 2012). En sådan DNEL anvendes som nul-effekt niveau, hvorunder eksponering vurderes ikke at medføre en risiko, mens DMEL anvendes som et effekt-niveau, hvorunder eksponering vurderes at medføre lav og dermed tolerabel/acceptabel risiko når der ikke er en nedre tærskel for effekter.

Farevurderingen foretages med henblik på hormonforstyrrende effekter, og der beregnes én fælles DNEL for børn og gravide kvinder. Børn og gravide er projektets målgruppe, da de vurderes at være mest sårbare overfor hormonforstyrrende effekter via EATS modaliteter. Afhængig af stoffets virkemåde/virkemåder fastsættes én DNEL for hormonforstyrrende effekt via T modalitet (DNEL_{thyr}) og én DNEL for hormonforstyrrende effekt via EAS modaliteter (DNEL_{leas}).

DNEL fastsættelsen bygger i dette projekt på no-observed adverse effect levels (NOAELs) fra eksperimentelle dyrestudier, eller på lowest-observed adverse effect levels (LOAELs) hvis en NOAEL ikke kan fastsættes. I princippet kan benchmark dose low (BMDL) værdier også anvendes, men der har ikke i dette projekt været tilstrækkeligt robuste data til dette (kun for BPA i EFSA's beregning af TDI, men dette var ikke på hormonforstyrrende effekter). I tilfælde af anvendelse af LOAELs er der anvendt en usikkerhedsfaktor (assessment factor, AF) i størrelsesorden 3 til 10 for at tage højde for usikkerhed omkring identifikation af NOAEL jf. REACH guidance (ECHA 2012). I DNEL fastsættelsen indgår også usikkerhedsfaktorer, som skal tage højde for usikkerheder fra intra- og inter-species variation, karakter og alvorlighed af effekten, samt følsomhed af humane (sub-)populationer. For eksempel kan en ekstra usikkerhedsfaktor indgå, hvis der ikke er foretaget undersøgelser af effekter under udviklingen, men ønskes risikovurdering for gravide og børn. Der arbejdes som udgangspunkt med intern dosis, dvs. en DNEL der kan anvendes i risikovurdering på tværs af alle eksponeringsveje. Dette svarer til principper anvendt af fx SCCS, der arbejder med risikovurdering på baggrund af en systemic exposure dose, der sammenlignes med et systemisk "point of departure" (PODsys), der kan være BMDL, NOAEL eller LOAEL justeret med hensyn til systemisk absorption (SCCS 2018). Derfor skal også eksponeringsdata omregnes til intern dosis for at kunne anvendes i risikovurderingen. Dette er fx relevant ved brug af data fra studier hvor absorption ikke antages at være 100 %, fx dermale studier.

DNELs kan være fastsat på baggrund af flere typer af studier, dvs. såvel korttids- og langtidsstudier som reproduktionstoksikologiske studier, herunder developmental toxicity (udviklingstoksicitet) studier. De effekter, der anvendes til DNEL fastsættelsen betragtes som specifikt relaterede til den hormonforstyrrende virkemåde, og ikke som sekundære til toksicitet hos mødre eller generel toksicitet.

Der er oftest tale om studier med oral eksponering, hvilket også generelt er tilfældet for de fleste af de kosmetiske ingredienser, der vurderes af SCCS (SCCS 2018). SCCS bemærker, at hvis der antages 100 % absorption ved oral eksponering i det toksikologiske studie, men absorptionen reelt er mindre, vil risikoen undervurderes.

DMELs kan fastsættes efter samme principper som for DNELs for carcinogene/kræftfremkaldende stoffer, for hvilke der ikke antages at være en tærskel. Der er to muligheder, 1) "Linearised approach" hvorved man laver en ekstrapolation fra incidens af skadevirkning i human eller dyreeksperimentelt studie til en human incidens på 10^{-6} for en given relevant sundhedsskadelig effekt, eller 2) "Large assessment factor" tilgang, som sker via samme principper som DNEL fastsættelse, men med anvendelse af ekstra usikkerhedsfaktor (R.8, s. 6). I begge tilfælde anvendes for carcinogener T25 (tumor incidens 25 %), BMD10 eller BMDL10 som referencedosis for et effektniveau. I denne sammenhæng afspejler BMD10 den dosis, hvor der ses en tumorincidens på 10 %. BMDL10 tager desuden højde for usikkerheden ved denne dosis, da den er defineret som den laveste grænse for 95 % konfidensintervallet for BMD10. Valget af BMD eller BMDL afhænger af den ønskede grad af forsigtighed/beskyttelse. Eksempelvis vil et "linearised approach" anvende en BMD(L)₁₀ og en usikkerhedsfaktor for allometrisk skalering (fx 4 for rotte til human) samt en usikkerhedsfaktor på 100.000 for ekstrapolation fra høj til lav risiko. For disse hormonforstyrrende stoffer var det ikke muligt at anvende "Linearised approach", da der ikke er fundet relevante humane eller dyreeksperimentelle data til at foretage ekstrapolation til human risiko på 10^{-6} . En sådan ekstrapolation kræver effektdata, hvor der er tale om en hyppighed af et relevant fund (fx 10 % forekomst svarende til BMD(L)₁₀). Sådanne data er ofte ikke tilgængelige for hormonforstyrrende stoffer. Det er derfor valgt i dette projekt at DMELs er fastsat ved brug af "Large assessment factor" tilgang. Denne tilgang tager udgangspunkt i en BMD(L)₁₀ samt anvendelse af usikkerhedsfaktorer (assessment factors) angivet i R.8, tabel R 8-8, s. 44. I nærværende projekt er BMD(L) værdier ikke tilgængelige da data ikke kan omregnes hertil, og der anvendes i stedet en

NOAEL tilgang eller LOAEL, hvis der ikke er tilgængeligt NOAEL. Denne vejledning (R.8) beskriver, at en samlet AF på 10.000 anvendes og består af en AF 10 for interspecies forskelle, en AF på 10 for intraspecies forskelle, en AF 10 for "nature of the carcinogenic process" og en AF 10 er ekstra beskyttelsesfaktor fordi BMDL10 afspejler et effektniveau og ikke et nul-effektniveau. I dette projekt er tilsvarende anvendt AF 10x10 for inter-og intraspecies forskelle samt en AF 10 for "nature of endocrine disrupting properties" (Hass et al. 2019). Der er ikke anvendt ekstra beskyttelsesfaktor på 10, da der i hovedreglen er taget udgangspunkt i NOAELs (eller LOAEL samt ekstra AF) og dermed nul-effektniveau frem for et effektniveau, hvilket brug af BMDL ville afspejle.

Følgende skridt beskriver DNEL/DMEL fastsættelsen for hvert stof (jf. R.8 s. 12):

1. Identificer "dose descriptor", dvs. NOAELs/LOAELs/BMD(L)10 for effekter relevante for T eller EAS modaliteter
2. Modificer evt. til intern dosis
3. Bestem DNEL ved anvendelse af usikkerhedsfaktorer
4. Bestem DMEL ved anvendelse af usikkerhedsfaktorer inklusive faktor 10 for "nature of endocrine disrupting properties"

9.1.4 Detaljer omkring DNEL og DMEL beregninger er angivet i et separat bilag for hvert stof, og er samlet i tabel 3 og 4 i afsnit 3. Det bemærkes, at der for propylparaben er anvendt en read-across tilgang med brug af data for butylparaben ved DNEL fastsættelsen. Denne mere forsigtige tilgang, er valgt fordi eksisterende data for propylparaben er vurderet til at være behæftet med en betydelig grad af usikkerhed.

Mixture assessment factor

I EU's kemikaliestrategi er der fokus på håndtering af kombinationseffekter (EC 2020a). Under REACH foreslås brug af en usikkerhedsfaktor med hensyn til kombinationseffekter, benævnt Mixture assessment factor, MAF. Forskning i kombinationseffekter (særligt på hormonforstyrrende stoffer) har vist at der er videnskabeligt belæg for at tage højde for dette i en risikovurdering. Kombinationseffekter indbefatter den samlede udsættelse for en række stoffer, og en risikovurdering med hensyn til kombinationseffekter bør tage højde for den samlede risiko for stoffer med samme effekt eller virkemåde. Kombinationseffekterne omfatter således ikke den samlede eksponering af et stof fra flere kilder, det kaldes "aggregate exposure". Det diskuteres aktuelt, om en MAF skal allokeres til DNEL/DMEL eller RCR (risk characterization ratio), dvs. som del af en farevurdering eller en risikovurdering. Kvantitativt vil det ikke gøre en forskel om MAF allokeres til DNEL/DMEL eller RCR. I dette projekt er det besluttet at allokere MAF til DNEL på linje med andre assessment faktorer. Størrelsen af MAF er ligeledes til diskussion, og der vælges i dette projekt en MAF på 10 som udgangspunkt for diskussion og beregninger. Denne MAF tager højde for andre stoffer med lignende effekt, men ikke for en baggrundseksponering af samme stof fra flere kilder.

I en nyere rapport er størrelsen af MAF beregnet (modelleret) for realistiske kemikalieblandinger, særligt i vandmiljøet. Disse analyser viser, at en MAF på 10 synes at være tilstrækkeligt beskyttende for størstedelen (> 70%) af blandingerne, mens en MAF på 20 er dækkende for 95 % af blandingerne (KEMI 2021). Der nævnes i rapporten en usikkerhed med hensyn til human sundhed. Det konkluderes, at en MAF på 10 vil være tilstrækkeligt beskyttende for blandinger med op til 30 kemikalier (KEMI 2021).

9.1.5 Andre effekter

Der er ikke søgt litteratur på andre effekter end hormonforstyrrende, og noter vedrørende andre effekter af relevans for human sundhed er kun noteret for de stoffer, hvor dette tilfældigvis er bemærket.

9.2 Resultater og diskussion – farevurdering

9.2.1 Data tilgængelighed og litteratursøgning for de seks stoffer

For hvert stof er samlet et overblik over relevante rapporter samt udført litteratursøgning som beskrevet i bilag. Nedenstående TABEL 22 samler disse informationer for de seks stoffer.

TABEL 22. Overblik over tilgængelige data og litteratursøgning. Se Bilag 3 til Bilag 8 for detaljer og referencer

	D4	BHA	BHT	BPA	Butylparaben	Propylparaben
Relevante rapporter	ED list (Hass et al 2018), SVHC documentation (ECHA 2016, ECHA 2021), CLH (ECHA, 2017), SCCS 2010, MST projekter (Andersen et al. 2012, Larsen et al. 2017).	EFSA 2011, EFSA 2012, CEHOS SIN liste (Hass et al. 2012), MST projekt (Larsen et al. 2017), DTU litteratur-opdatering til FVST 2020.	EFSA 2012, MST projekt (Larsen et al. 2017), DTU litteratur-opdatering til FVST 2020.	EFSA 2015, SVHC 2017, MST projekt (Larsen et al. 2017).	SIN list 2012, SCCS 2013, SVHC 2020, MST projekt (Larsen et al. 2017).	SCCS 2013, SCCS 2021b, EMA 2015 MST projekt (Larsen et al. 2017).
Studier anvendt i vurdering af hormonforstyrrende effekt	Henvisning til ED liste, ingen nyere studier fundet relevante.	Gennemgang af 23 studier.	Gennemgang af 13 studier.	Ej relevant, henvisning til SVHC.	Henvisning til SVHC samt suppleret med 15 studier.	
Studier anvendt ved DNEL fastsættelse	Henvisning til Larsen et al. 2017, suppleret med nye data fra Jean & Plotzke 2017.	Henvisning til Larsen et al. 2017, men reevalueret og med nye konklusioner.	Henvisning til Larsen et al. 2017 og EFSA 2012, nye studier er vurderet, men ændrer ikke DNEL.	Henvisning til EFSA 2015 og MST 2017 suppleret med nye studier.	Henvisning til MST 2017 suppleret med 7 studier.	Read-across til butylparaben i DNEL fastsættelsen.
Kommentar	Få relevante studier er fundet i ECHA database, men kræver nærmere eftersyn.	Få relevante studier er fundet i ECHA database, men kræver nærmere eftersyn.	Flere muligt relevante studier er fundet i ECHA database, men kræver nærmere eftersyn.	Fokuseret tilgang i udvælgelse af studier til brug i revurdering af DNEL.		Det eksisterende, offentligt tilgængelig datagrundlag for propylparaben er vurderet til at være behæftet med en høj grad af usikkerhed. Derfor er der i DNEL fastsættelsen for dette stof benyttet en read-across til butylparaben

ED står for Endocrine Disruptor, dvs. hormonforstyrrende stof

9.2.2 Overblik over vurdering af hormonforstyrrende effekter

Evidensen for hormonforstyrrende virkemåde, "adverse effect" (skadelig effekt) samt mode of action analyse for de seks stoffer findes i bilag for hvert stof. Nedenstående TABEL 23 samler informationer for de seks stoffer.

TABEL 23. Overblik over vurdering af hormonforstyrrende stoffer på thyroid-hormonsystemet (T modalitet) og via østrogene, (anti-)androgene- og steroidhormonforstyrrende virkemåde (EAS modalitet). Se Bilag 3 til Bilag 8 for detaljer.

	D4	BHA	BHT	BPA	Butylparaben	Propylparaben
Hormonforstyrrende virkemåde, T modalitet	-	Svag evidens, få studier in vitro og in vivo med varierende konklusioner	Svag evidens, ingen studier in vitro, ingen effekt på hormoner in vivo	T modalitet er ikke nærmere undersøgt, der henvises til SVHC dokument der viser tydelige tegn på Thyroid effekter i padder og mindre tydelige i fisk	Moderat evidens, T relevante effekter in vitro og in vitro.	Få studier, dårligt undersøgt
Adverse effekt, T modalitet	Svag evidens, ændret thyreoidea-vægt og histologi i ét studie med én dosis.	Moderat evidens. Ændret thyreoidea histologi i rotte og gris.	Moderat evidens. Ændret thyreoidea vægt og histologi i to rottestudier.	T modalitet er ikke nærmere undersøgt i denne rapport	Ingen effekt i ét studie, dvs. ingen effekt eller ikke tilstrækkelig undersøgt	Få studier, dårligt undersøgt
Mode of action analyse, T modalitet	Ej relevant	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt.	Ingen viden om mode of action, men in vivo adverse effekt på thyroidea	T modalitet er ikke nærmere undersøgt i denne rapport	Ej relevant	Ej relevant
Hormonforstyrrende virkemåde, EAS modaliteter	Stærk evidens for østrogen virkemåde in vivo og in vitro. Stærk evidens for gonadotropin-forstyrrende virkemåde.	Samlet set moderat evidens for EAS relateret virkemåde. Varierende konklusioner vedrørende østrogen virkemåde in vitro. Anti-østrogen in vivo (uterotrophic). Tydelig anti-androgen virkemåde in vitro (tre studier), men ikke in vivo (Hershberger).	Svag evidens. Varierende effektmønster.	Stærk evidens for østrogen virkemåde in vivo og in vitro.	Østrogen og muligt anti-androgen og steroidsyntese hæmmende	Stærk evidens for østrogen virkemåde in vitro og in vivo, moderat evidens for anti-androgen effekt in vitro
Adverse effekt, EAS modaliteter	Hunner: flere fund af EAS relevante adverse effects i fem studier. Hanner: øget incidens af testis interstitial cell hyperplasi i et langtidsstudie.	Hunner: Moderat effekt – forsinket vaginalåbning og ændret østrus cyklus. Hanner: kort AGD, forsinket kønsmodning, nedsat prostatavægt, nedsat sædkvalitet.	Svag evidens, få data tilgængelige.	Stærk evidens for adverse effects i flere studier in vitro, fx på sædkvalitet og brystvævs udvikling.	Hanner: Nedsat sædkvalitet og sædcelleantal hos afkom eksponeret under udviklingen i flere, men ikke alle studier. Hunner: flere studier viser EAS relaterede effekter (ikke gennemgået i SVHC dokument)	Svag/moderat evidens for reproduktionseffekter i publicerede studier. Ikke publicerede study reports har ikke været undersøgt her, men kan pege på relevante adverse effects. Read-across fra butylparaben anvendes her.

	D4	BHA	BHT	BPA	Butylparaben	Propylparaben
Mode of action analyse, EAS modaliteter	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt.	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt, både for hanner og hunner	Ej relevant	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt.	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt.	Biologisk plausibel sammenhæng mellem endokrin aktivitet og adverse effekt (read-across).
Samlet konklusion i forhold til WHO definitionen for hormonforstyrrende virkning	Opfylder definition som hormonforstyrrende via EAS modaliteter, men ikke T modalitet. Mistænkt hormonforstyrrende via T modalitet, men indtil videre er kun identificeret et studie af thyreoidea effekter.	Opfylder definition som hormonforstyrrende via både T og EAS modaliteter	Mistænkt hormonforstyrrende via T og EAS modaliteter (opfyldelse af definition for hormonforstyrrende effekt ville kræve tydeligere fund i flere studier).	Opfylder definition som hormonforstyrrende via EAS modaliteter. T modalitet er ikke nærmere undersøgt i denne rapport	Opfylder definition som hormonforstyrrende via EAS modaliteter, men ikke T modalitet	Opfylder definition som hormonforstyrrende via EAS modaliteter, men ikke T modalitet.

9.2.3 DNEL/DMEL fastsættelse, herunder brug af MAF

For hvert stof er detaljer vedrørende DNEL og DMEL fastsættelse angivet i separate bilag. Nedenstående TABEL 24 samler informationer om DNELs og DMELs for hvert stof.

TABEL 24. DNELs og DMELs for hormonforstyrrende effekter for T modalitet (DNEL_{thy} og DMEL_{thy}) eller EAS modaliteter (DNEL_{eas} og DMEL_{eas}). Alle tal er i µg/kg lgv/dag. Se Bilag 3 til Bilag 8 for detaljer.

	D4	BHA	BHT	BPA	Butylpara-ben	Propylpara-ben
DNEL _{thy}	Ej relevant	1000	250	Ej vurderet	Ej relevant	Ej relevant
DMEL _{thy}	Ej relevant	100	25	Ej vurderet	Ej relevant	Ej relevant
DNEL _{eas}	36	100	Ej relevant	0.24	20	20
DMEL _{eas}	3.6	10	Ej relevant	0.024	2	2

Anvendelse af mixture assessment factors, MAF vil være relevant for såvel stoffer med og uden en tærskel. I Tabel 4 er beregnet DNELs og DMELs, hvor en ekstra MAF på 10 er inkluderet.

TABEL 25. Anvendelse af MAF på 10 ved fastsættelse af DNELs for hormonforstyrrende effekter for T modalitet (DNEL_{thy}) eller EAS modaliteter (DNEL_{eas}). Alle tal er i µg/kg lgv/dag. Se Bilag 3 til Bilag 8 for detaljer.

	D4	BHA	BHT	BPA	Butylpara-ben	Propylpara-ben
DNEL _{thy}	Ej relevant	100	25	Ej vurderet	Ej relevant	Ej relevant
DMEL _{thy}	Ej relevant	10	2,5	Ej vurderet	Ej relevant	Ej relevant
DNEL _{eas}	3,6	10	Ej relevant	0,024	2	2
DMEL _{eas}	0,36	1	Ej relevant	0,0024	0,2	0,2

9.2.4 Diskussion af metoder til risikovurdering, herunder DNEL vs DMEL tilgang og brug af MAF

Der er anvendt samme "point of departure" og standard assessment factors for usikkerheder ved DNEL og DMEL fastsættelse. Dertil kommer en ekstra AF på 10 ved DMEL fastsættelse ved anvendelse af "Large assessment factor" tilgangen. Dette valg af metoder medfører, at der gennemgående er en faktor 10 forskel på DNEL og DMEL. Denne forskel mellem DNEL eller DMEL kunne være mindre eller større, hvis der var gjort brug af BMDL10 samt endnu en AF på 10 ved DMEL fastsættelsen jf. principper i R.8. Det var dog ikke muligt inden for rammerne af dette projekt at fastsætte BMDL10 for de hormonforstyrrende effekter, hvilket skyldes, at de anvendte eksperimentelle studier ikke indeholdt et tilstrækkeligt antal doser til udledning af dosis-respons forløb, samt at der ikke var identificeret relevante humane data til en BMDL fastsættelse.

I forhold til anvendelse af en Mixture Assessment Factor, MAF, kan en sådan ekstra faktor på fx 10 anvendes for at tage højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde. Størrelsen af denne MAF vil være politisk bestemt, og det vil være forskelligt fra stof til stof om denne MAF er realistisk eller vil føre til en over- eller undervurdering af risikoen. Hvis der er et væsentligt bidrag til risikoen fra samtidig udsættelse for stoffer med samme virkemåde eller effekt som et givent stof, kan en MAF på fx 10 forbedre risikovurderingen, om end der stadig kan være en vis undervurdering af risikoen. Er der ikke et væsentligt bidrag til risikoen fra samtidig udsættelse for stoffer med samme virkemåde eller effekt, vil anvendelse af MAF på fx 10 givetvis føre til overvurdering af risikoen. De seneste undersøgelser på området viser, at en

MAF på 10 vil være tilstrækkelig i de fleste scenarier med realistiske blandinger (KEMI 2021), men der arbejdes med videnskabeligt synspunkt videre med sådanne undersøgelser i de kommende år.

I en risikovurdering vil anvendelse af DMEL tilgang og MAF føre til en 100 gange højere RCR værdi end hvis der anvendes DNEL tilgang uden brug af MAF. Der vil være situationer, hvor dette ikke har betydning for konklusionen, dvs. hvis RCR værdier er under 1 (lav/ingen risiko) ved begge tilgange, eller hvis RCR værdier er 1 eller derover (identificeret risiko) ved begge tilgange. I andre situationer vil konklusionen blive forskellig afhængig af hvilken tilgang, der vælges.

9.3 Konklusion

For hvert af de seks stoffer er udført vurdering af hormonforstyrrende egenskaber samt fastsættelse af DNEL og DMEL for hhv. thyreoidea-hormonforstyrrende virkemåde og EAS-relateret virkemåde.

For alle stoffer er konklusionen, at der er fundet evidens for hormonforstyrrende virkemåde. Evidensen er svagere for nogle stoffer (BHA, BHT) end for andre (D4, BPA, butylparaben, propylparaben). Rapporten og dens bilag giver et overblik over grundlaget for disse vurderinger samt videnshuller.

De fastsatte DNELs og DMELs anvendes i risikovurderingen i denne rapport, men det vil være en politisk beslutning hvorvidt der anvendes DNELs eller DMELs, dvs. hvorvidt risikovurderingen foretages på baggrund af en tærskelbaseret eller ikke-tærskelbaseret tilgang. I denne rapport anvendes begge tilgange og resultaterne diskuteres.

En MAF på 10, er i denne rapport blevet anvendt i risikovurderingen sammen med DNELs og DMELs (altså som en del af risikovurderingen). Det vil ligeledes være en politisk beslutning hvorvidt der i fremtidige risikovurderinger skal anvendes MAF, dvs. hvorvidt der skal tages højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde. I denne rapport anvendes begge tilgange (både med og uden MAF) og resultaterne diskuteres.

10. Bidrag fra udvalgte eksponeringskilder

I nærværende projekt er eksponering af de seks udvalgte fokusstoffer fra forbrugerprodukter identificeret via kemiske analyser. Derudover, er der søgt data for eksponeringsniveauerne af udvalgte eksponeringskilder for de seks fokusstoffer. Disse dækker over fødevarer, fødevarer-kontaktmaterialer (FKM) og lægemidler. Dette kapitel indeholder data for eksponeringsniveauerne fra fødevarer, FKM og lægemidler.

Data for fødevarers og FKM's bidrag til eksponering for de seks fokusstoffer er blevet estimeret ud fra de seneste data fra DTU Fødevareinstituttet mht. viden om indhold i fødevarer samt ud fra de seneste indholds- og eksponeringsestimer foretaget i EFSA's rapporter.

Lægemidlers bidrag til eksponering for de seks fokusstoffer er blevet estimeret ud fra indhold i lægemidler, belyst ud fra informationer opnået ved webbaseret søgning på hjemmesiderne for Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA); data ekstraheret af Lægemiddelstyrelsen; medicin.dk samt en generel internetsøgning mht. stoffernes indhold i lægemidler. Baseret på disse informationer er der foretaget en eksponeringsvurdering for gravide og småbørn.

I de tilfælde hvor relevant data fra forbrugerprodukter er fundet, er disse medtaget i nedenstående tabeller. Dette gælder bl.a. for BHT i kosmetisk og BPA i legetøj. Generelt er det dog vigtigt at bemærke, at det udelukkende er data for fødevarer, FKM og lægemidler, som er inkluderet i eksponerings- og risikovurderingens beregningerne. Det har således været uden for rammerne af dette projekt at foretage en mere systematisk undersøgelse af samtlige øvrige potentielle eksponeringskilder for de seks fokusstoffer. Dvs. at risikovurderingen inkluderer eksponeringsestimer for de tre udvalgte eksponeringskilder; fødevarer, FKM og lægemidler, samt analyseresultaterne for forbrugerprodukterne.

For de tre udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) har litteratursøgningen fokuseret på rapporter indeholdende et gennemsnitligt estimat eller en "worst-case"-vurdering af den daglige eksponering af gravide/voksne og/eller børn. Det betyder fx, at kortlægningsrapporter indeholdende eksponeringsvurderinger fra specifikke produkter/artikler (fx udvalgte legetøjsprodukter og produkter af PUR-skum) ikke er medtaget.

For de seks fokusstoffer er der ved tilstrækkelige data opstillet eksponeringsniveauer for stofferne baseret på særligt eksponerede personer samt mere gennemsnitlige eksponeringsscenarier, der er relevante for de fleste gravide og småbørn.

Det antages at en worst-case eksponering for flere stoffer på én gang må betragtes som urealistisk, da en worst-case eksponering for ét stof sjældent finder sted (ofte svarende til 95 percentil-eksponeringer). Det er derfor vurderet, at der er behov for begge typer eksponeringsniveauer for at kunne opbygge realistiske eksponeringsscenarier i de tilfælde, hvor der i risikovurderingen skal tages hensyn til bidragene fra flere ensvirkende stoffer, idet worst-case-betragtninger for alle stoffer på én gang ikke anses for realistisk.

Ved eksponeringsvurderingen for de seks fokusstoffer er der eksponeringsværdier for worst-case (svarende til 95 percentil-eksponeringer i mange af de tilgængelige, offentlige vurderinger kaldet "opinions"), samt gennemsnitlige/medianeksponeringer.

Nedenfor er der opstillet en tabel for hver af de seks fokusstoffer, som summerer den gennemsnitlige daglige eksponering for stofferne fra de forbrugerprodukttyper, som blev vurderet som primære eksponeringskilder i Poulsen et al. (2020) samt fødevarer, FKM og lægemidler. Data i

tabellerne er gengivet direkte fra referencen, og data anvendt til de videre beregninger er markeret med **fed**. For børn er der udvalgt én værdi til de videre beregninger, da der ikke er datagrundlag for at dele eksponeringen op for børn under 3 år og på 3 år.

Da der mangler eksponeringsdata eller ikke er tilstrækkeligt med eksponeringsdata for flere af stofferne, er disse estimerede værdier baseret på worst-case-betragtninger med en betydelig risiko for overestimering.

10.1 Eksponeringskilder for BHA

BHA anvendes som antioxidant i forskellige forbrugerprodukter såsom kosmetiske produkter, men også produkter som lægemidler og fødevarer (Poulsen et al., 2020.). I en tidligere rapport af Larsen et al. (2017) blev bl.a. kosmetiske produkter undersøgt for indhold af BHA. Projektet fandt kun BHA i ét enkelt produkt, ud af i alt 24 analyserede kosmetiske produkter (body oil konc. 0,0039 %) (Larsen et al. 2017). Hertil gengav Larsen et al. (2017) data fra en kampagne fra Forbrugerrådet Tænk Kemi, hvori der i 11 produkter (ud af 560 produkter) var indhold af BHA (bestemt ud fra indholdsdeklarationen), hvilket svarer til en procentsats på 0,16 %. Slutteligt konkluderede Larsen et al. (2017), at BHA kun bidrager marginalt til eksponering af børn og ufødte børns samlede udsættelse gennem kosmetik, og at stoffet må betragtes som sjældent i kosmetik. Kosmetiske produkter er derfor ikke vurderet som en primær eksponeringskilde i nærværende rapport.

TABEL 26 Reference og relevante data for daglige BHA eksponeringskilder. Data for gennemsnitlig, daglig eksponering (gennemsnitlig eksponering) og for worst-case-eksponering (worst-case/95-perct. eksponering) er angivet direkte fra referencen. For de tre eksponeringskilder udvalgt til at blive inkluderet i risikovurderingsberegningerne (fødevarer, FKM og lægemidler) er data, som anvendes til videre beregninger, markeret med **fed**.

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
EFSA 2012a	FKM Tilladt i FKM af plast som additiv eller hjælpestof ved produktionen. Grænseværdi for migration 30 mg/kg (Bilag 1).	Eksponeringsdata er beregnet på en antagelse af et daglig indtag af 1 kg af fødevarer indpakket i plastik med en maksimal tilladt migrationsværdi for BHA.	<u>Voksne/Gravide</u> Estimat: 0,43 mg/kg lgv/d (o)*	Ingen anvendelige data	Ingen data
			<u>Børn under 3 år</u> Estimat: 2,5 mg/kg lgv/d (o)*	Ingen anvendelige data	Ingen data
			<u>Børn 3 år</u> Estimat: 2,5 mg/kg lgv/d (o)*	Ingen anvendelige data	Ingen data
EFSA 2012a	Fødevarer Godkendt til anvendelse som tilsætningsstof til fødevarer i bestemte råvarer (fx fedtstoffer, olier, krydderier og tyggegummi) (Bilag 2).	EFSA (2012a) beskriver, at der foreligger meget få data vedr. faktisk indhold af BHA i fødevarer, og eksponeringsvurderinger derfor er baseret på "maximum permitted levels" (MPLs). Dette medfører en meget konservativ/forsigtig beregning. DTU Fødevareinstituttet vurderer EFSA's tilgang som værende meget konservativ/forsigtig (Bredsdorff et al. 2020)**. Da der ikke foreligger anden data, er den laveste eksponeringsværdi dog anvendt til de videre beregninger.	<u>Voksne/Gravide</u> Gennemsnitlig: 0,03-0,12 mg/kg lgv/d (o)** Høj (95-perc.): 0,08-1,12 mg/kg lgv/d (o)**	0,03 mg/kg lgv/d (o)**	0,08 mg/kg lgv/d (o)**
			<u>Børn under 3 år</u> Gennemsnitlig: 0,04-0,023 mg/kg lgv/d (o)** Højt niveau: 0,14-0,57 mg/kg lgv/d (o)**	0,04 mg/kg lgv/d (o)** ***	0,14 mg/kg lgv/d (o)**
			<u>Børn 3 år</u> Gennemsnitlig: 0,08-0,36 mg/kg lgv/d (o) Højt niveau (95-perc.): 0,26-0,60 mg/kg lgv/d (o)	0,08 mg/kg lgv/d (o)** ***	0,26 mg/kg lgv/d (o)**

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
		ger som worst-case. Den laveste værdi i de angivne eksponeringsdataintervaller er angivet i "gennemsnitlig eksponering" og "worst-case/95-perct. eksponering".			
Dialog med Lægemiddelstyrelsen **** Poulsen et al. 2020	Lægemidler Anvendelse i lægemidler skal begrundes, ellers tillades stoffet ikke. Der er ikke fastsat en specifik grænse for BHA.	I projekt udført af Poulsen et al. (2020) blev det vurderet, at BHA anvendes i en række lægemidler, herunder hudmidler, plaster til allergitest, hydrokortison, aknemidler, cremer til hudinfektioner samt midler til kolesterolbehandling. Ved direkte dialog med Lægemiddelstyrelsen blev det oplyst, at BHA/butylhydroxylanisol forekommer i 165 lægemidler****. Lægemiddelstyrelsen oplyser, at det typiske indhold per doseringsenhed (tabletter, kapsler) eller g (cremer, salver) er 0,02-0,2 mg/enhed.	<u>Voksne/Gravide</u> En realistisk worst-case-eksponeringsvurdering (fastsat ud fra den højeste værdi i intervallet for det typiske indhold) for BHA fra lægemidler vurderes at være 5 enheder per dag hver indeholdende 0,2 mg/enhed. Ved indtag af 5 enheder vil en samlet eksponering svarer til 1 mg/d (o). Ved en vægt på 60 kg vil det medføre en daglig oral eksponering svarende til 0,017 mg/kg IgV/d. <u>Børn ≤ 3 år</u> En realistisk worst-case-eksponeringsvurdering (fastsat ud fra den højeste værdi i intervallet for det typiske indhold) for BHA fra lægemidler vurderes at være relevant for cremer, fx cremer til hudinfektioner. En creme antages at blive påført 2-3 gange dagligt, estimeret til at udgøre 1 g/gang som worst-case-betragtning, altså 3 g produkt per dag. Dette medfører en daglig eksponering på 0,6 mg BHA per dag. Ved en vægt på 8,9 kg medfører dette en daglig dermal eksponering svarende til 0,07 mg/kg IgV/d (d).		0,017 mg/ kg IgV/d (o) 0,07 mg/kg IgV/d (d)
(d):dermal; FKM: Fødevarekontaktmaterialer; (o):oral					

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
* Det fremgår i projekt udført af Larsen et al. (2017), at Fødevarestyrelsen i forbindelse med daværende projekt informerede, at danske data indikerede, at der ikke er nogen migration af BHA fra FKM. Derfor blev eksponering af BHA fra FKM ikke inddraget i vurderingen af den samlede eksponering. DTU Fødevareinstitut anser EFSA's eksponeringsvurdering for BHA og BHT for meget overestimeret (Bredsdorff et al. 2020). Endvidere påpeger DTU Fødevareinstitut migration af BHA fra FKM som værende væsentligt lavere (ud fra tilgængelige migrationsstudier) end EFSA's eksponeringsestimater. Værdierne fra EFSA anvendes derfor ikke i de videre beregninger. **DTU Fødevareinstituttet pointerer i deres vurdering af EFSA's eksponeringsvurdering (2012a), at BHA enten ikke anvendes i fødevarer eller er målt under detektionsgrænsen i fødevarer. Overordnet vurderer DTU Fødevareinstituttet, at eksponeringsvurderingen for BHA er meget konservativ/forsigtig (Bredsdorff et al. 2020). Da der ikke foreligger anden data, er den laveste, oplyste eksponeringsværdi dog anvendt til de videre beregninger. *** Da eksponeringsdata er meget konservative/forsigtige, anvendes den laveste koncentration for børn til de videre risikovurderingsberegninger. **** Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med nærværende projekt været medlem af følgegruppen og bidraget med informationer vedrørende lægemidler, som er anvendt til eksponeringsberegningerne. ***** Inkluderer alle styrker af lægemidlet samt generiske lægemidler, inkl. parallelimporterede lægemidler. Det eksakte kvantitative indhold af hjælpestoffer er i de fleste tilfælde konfidentielle og dermed ikke søgbare.					
Referencer: EFSA 2012a. SCIENTIFIC OPINION Statement on the safety assessment of the exposure to butylated hydroxyanisole E 320 (BHA) by applying a new exposure assessment methodology. EFSA Journal 2012;10(7):2759. Poulsen et al., 2020. Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i for-brugerprodukter nr. 183, 2020. Poulsen PB, Geschke S, Borregaard C, Merlin C. https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2020/10/978-87-7038-241-0.pdf					

10.2 Eksponeringskilder for BHT

BHT anvendes som antioxidant i forskellige forbrugerprodukter. Poulsen et al. (2020) vurderede, at anvendelsen af BHT primært er i parfumer, men også i plastprodukter. I Larsen et al. (2017) blev eksponeringen for BHT fra kosmetik fastsat ud fra analyser af produkttyperne bodylotion (480 µg/kg Igvd (dermal), svarende til 19,2 µg/kg Igvd (intern dosis)) samt solcreme og bodylotion (2016 µg/kg Igvd (dermal), svarende til 80,6 µg/kg Igvd (intern dosis)). Der foreligger en nyere SCCS-vurdering (SCCS 2021b), som indeholder beregninger af en akkumuleret systemisk eksponering fra kosmetisk.

TABEL 27. Referencer og relevante data for daglige BHT eksponeringskilder. Data for gennemsnitlig, daglig eksponering (gennemsnitlig eksponering) og for worst-case-eksponering (worst-case/95-perct. eksponering) er angivet direkte fra referencen. For de tre eksponeringskilder udvalgt til at blive inkluderet i risikovurderingsberegningerne (fødevarer, FKM og lægemidler) er data, som anvendes til videre beregninger, markeret med **fed**.

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
EFSA, 2012b	FKM Tilladt i FKM af plast som additiv eller hjælpestof ved produktionen. Grænseværdi for migration 3 mg/kg (Bilag 1).	EFSA har beregnet eksponeringen ved brug af maximale tilladte migrationsgrænser med antagelse af et daglig indtag af 1 kg fødevarer. EFSA's beregninger betragtes derfor som worst-case*.	<u>Gravide</u> Estimat: 0,05 mg/kg Igvd (o) <u>Børn 3 år</u> Estimat: 0,2 mg/kg Igvd (o)	0,05 mg/kg Igvd (o)* 0,2 mg/kg Igvd (o)*	
Husøy et al. 2019	Fødevarer Godkendt til anvendelse som tilsætningsstof til fødevarer i bestemte råvarer (Bilag 2).	Rapporten beregner den eksterne eksponering for BHT via føde- og drikkevarer baseret på målinger fra produkter. Data vurderes derfor repræsentativ for BHT fra fødevarer, og som worst-case er de højeste koncentrationer angivet i "gennemsnitlig eksponering" og "worst-case/95-perct. eksponering".	<u>Gravide</u> Gennemsnitlig: 1,6 - 2,5 µg/kg Igvd (o) Høj (95-perc.): 71-75 µg/kg Igvd (o)	0,0025 mg/kg Igvd (o)	0,075 mg/kg Igvd (o)
EFSA, 2012b	Fødevarer Godkendt til anvendelse som tilsætningsstof til fødevarer i bestemte råvarer (Bilag 2).	EFSA har beregnet eksponeringen baseret på "maximum permitted levels" (MPLs) og betragtes dermed som worst-case. EFSA's beregninger for den gennemsnitlige eksponering betragtes som worst-case,	<u>Gravide</u> Gennemsnitlig: 0,01-0,05 mg/kg Igvd (o) Høj (95-perc.): 0,04-0,17 mg/kg Igvd (o) <u>Børn 3 år</u> Gennemsnitlig: 0,01-0,09 mg/kg Igvd (o)	0,01 mg/kg Igvd (o)** 0,01 mg/kg Igvd (o)	0,04 mg/kg Igvd(o)**

Reference	Eksposteringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksposteringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
		Igv/d); solcreme og bodylotion (2,016 mg/kg Igv/d, (d), svarende til en intern dosis på 0,0806 mg/kg Igv /d.	Høj: 2,02 mg/kg Igv/d (d) (svarende til en intern dosis på 0,081 mg/kg Igv/d) <u>Gravide</u> Gennemsnitlig:0,3 mg/kg Igv/d (d) (svarende til en intern dosis på 0,012 mg/kg Igv/d) Høj: 1,260 mg/kg Igv/d (d) (svarende til en intern dosis på 0,05 mg/kg Igv/d)	0,3 mg/kg Igv/d (d)	2,02 mg/kg Igv/d (d) 1,26 mg/kg Igv/d (d)
(d):dermal; FKM: Fødevarekontaktmaterialer; (o):oral					
* DTU Fødevareinstituts vurdering af EFSA's eksponeringsvurdering for BHA og BHT (Bredsdorff et al. 2020) vurderer, at EFSA's eksponeringsestimer for BHT fra FKM er meget konservative/forsigtige. ** Eksponeringsestimer fra Husøy et al. (2019) vurderes af DTU Fødevareinstituttet at være mere realistiske end EFSA's vurdering, som vurderes som værende meget konservativ/forsigtig (eksponeringsvurdering er beregnet ved anvendelse af "maximum permitted levels" (MPLs)) (Bredsdorff et al. 2020). I nærværende rapport anvendes derfor data fra Husøy et al. (2019) til risikovurderingsberegningerne. *** Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med nærværende projekt være medlem af følgegruppen og har videregivet informationer vedrørende lægemidler, som er anvendt til eksponeringsberegningerne. **** Herunder nikotintyggegummi (0,43-0,5 mg per tyggegummi), smertelindrende væske til inhalation (0,01 %), fnatmiddel, antiinflammatorisk middel (0,2 mg/g), behandling af psoriasis (0,05-0,16 mg/g), midler mod herpes, behandling af solskader i huden (2,0 mg/g), midler til vaginal østrogenmangel (0,008 mg/vagitorie), behandling af D-vitaminmangel, skælshampoo, hudmiddel (antibiotika) mod infektion i huden, plaster til allergitest, hydrokortison, midler mod vandladningsproblemer og ADHD-medicin.					
Referencer: EFSA 2012b. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA Journal 2012;10(3):2588 Husøy, T., Andreassen, M., Lillegaard, I. T. L., Mathisen, G. H., Rohloff, J., Starrfelt, J., ... & Bruzell, E. M. (2019). Risk assessment of butylated hydroxytoluene (BHT). Opinion of the Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids, Materials in Contact with Food, and Cosmetics of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM Report. Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7 https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf Poulsen et al., 2020. Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i for-brugerprodukter nr. 183, 2020. Poulsen PB, Geschke S, Borregaard C, Merlin C. https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2020/10/978-87-7038-241-0.pdf					

10.3 Eksponeringskilder for butylparaben

Parabener anvendes som konserveringsmidler i en lang række forbrugerprodukter. I en rapport fra 2019 foretog RIVM i Holland en risikovurdering af butylparaben i kosmetiske produkter, fødevarer, lægemidler og andre kilder såsom legetøj og småbørnsartikler (Hessel et al., 2019). Rapporten vurderede, at kosmetiske produkter, fødevarer og lægemidler er primære kilder til eksponering for butylparaben, baseret på internationale data (lægemidler kunne ikke inkluderes i risikovurderingen grundet mangel på data).

TABEL 28. Referencer og relevante data for butylparabeneksponeringskilder. Data for gennemsnitlig, daglig eksponering (gennemsnitlig eksponering) og for worst-case-eksponering (worst-case/95-perct. eksponering) er angivet direkte fra referencen. For de tre eksponeringskilder udvalgt til at blive inkluderet i risikovurderingsberegningerne (fødevarer, FKM og lægemidler) er data, som anvendes til videre beregninger, markeret med **fed**.

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
EU's forordning nr. 10/2011	FKM Er ikke godkendt til FKM*			-	-
EU's forordning nr. 1333/2008	Fødevarer Er ikke tilladt som additiv i fødevarer**			-	-
Poulsen et al 2020	Lægemidler	Søgning i relevante databaser gav ikke relevante hits. I Poulsen et al. (2020) blev følgende lægemidler angivet som indeholdende butylparaben (dog uden koncentration): Hydrokortison, midler mod herpes og midler mod psoriasis	I nærværende projekt har det ikke været muligt at identificere et bidrag fra lægemidler indeholdende butylparaben, hvorfor et bidrag af butylparaben fra lægemidler ikke har kunnet beregnes.	Ingen data	Ingen data
Hessel et al. 2018	Kosmetik Max. 0,14 % i rinse-off. Må ikke anvendes i leave-on produkter til bleområdet. Må i DK ikke anvendes i produkter til børn under 3 år.	Eksponeringsvurderingen for voksne er fastsat ud fra litteraturgennemgang og sammenligning med hollandske forhold. Eksponeringsvurderinger for børn er fastsat ud fra	<u>Gravide:</u> Gennemsnitlig: 0,02 mg/kg lgv/d (d) Høj (97,5 perc.): 0,1 mg/kg lgv/d (d) <u>Børn ≤ 3 år</u> Gennemsnitlig: 0,2 mg/kg lgv/d (d)*	0,02 mg/kg lgv/d (d) Ingen data	0,1 mg/kg lgv/d (d) 0,2 mg/kg lgv/d (d)*

Reference	Eksponeeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeeringsdata	Eksponeeringsdata	Gennemsnitlig eksponeering	Worst-case/95-perct. eksponeering
		faktiske målinger af produkter til børn i Holland.			
(d):dermal; FKM: Fødevarekontaktmaterialer					
* EU's forordning nr. 10/2011 om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer indeholder Bilag I, der er en liste over godkendte stoffer, som må anvendes til fremstilling af plastmaterialer og plastgenstande, der skal i kontakt med fødevarer. Butylparaben fremgår ikke af listen. ** EU's forordning nr. 1333/2008 om fødevaretilsætningsstoffer indeholder Bilag II, der er en EU-liste over fødevaretilsætningsstoffer, som er godkendt til anvendelse i fødevarer samt betingelserne for anvendelse. Bilag II er tilgængelig på EU's hjemmeside som en database over tilladte fødevaretilsætningsstoffer (Authorisation of additives (europa.eu)). Butylparaben fremgår ikke af listen. *** Denne værdi stammer oprindeligt fra data som primært bliver beregnet ud fra indholdskoncentrationer i vådservietter. Butylparaben er ikke tilladt i produkter såsom vådservietter og cremer til bleområdet. Denne værdi anvendes dog som worst-case, idet der kan forekomme anvendelse af produkter til børn, som ikke er beregnet hertil. Målingerne blev foretaget for over 15 år siden, og det nævnes også i RIVM rapporten, at dette tal kan være misvisende, da anvendelse af butylparaben i produkter til børn er mindsket væsentligt.					
Referencer: EU Forordning 1333, 2008. Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EF) Nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevaretilsætningsstoffer. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20200319&qid=1587622791269&from=EN EU Forordning 10, 2011. Kommissionens forordning (EU) nr. 10/2011 af 14. januar 2011 om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:02011R0010-20190829&qid=1587913393869&from=EN Hessel et al. 2018. Review on butylparaben: exposure, toxicity and risk assessment. With a focus on endocrine disrupting properties and cumulative risk assessment. RIVM Report 2018-0161. Poulsen et al., 2020. Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i for-brugerprodukter nr. 183, 2020. Poulsen PB, Geschke S, Borregaard C, Merlin C. https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2020/10/978-87-7038-241-0.pdf					

10.4 Eksponeringskilder for propylparaben

Propylparaben anvendes som et konserveringsmiddel i bl.a. kosmetiske produkter, legetøj, lægemidler og fødevarer (Poulsen et al. 2020). I nærværende rapport er der søgt informationer for eksponeringsniveauer i legetøj og kosmetiske produkter, samt i FKM og lægemidler. Propylparaben er ikke tilladt som additiv i fødevarer. En tidligere rapport, publiceret af Miljøstyrelsen (Andersen et al. 2013), nævner dog eksponeringsdata for fødevarer, men da propylparaben ikke er tilladt som fødevareradditiv (Bilag 2), og data fra 2013 kan betragtes som forældede, anvendes disse data ikke. For eksponeringsniveauer i kosmetik blev der identificeret en nyere udtalelse fra SCCS med dermale eksponeringsniveauer.

TABEL 29. Referencer og relevante data for daglige eksponeringskilder for propylparaben. Data for gennemsnitlig, daglig eksponering (gennemsnitlig eksponering) og for worst-case-eksponering (worst-case/95-perct. eksponering) er angivet direkte fra referencen. For de tre eksponeringskilder udvalgt til at blive inkluderet i risikovurderingsberegningerne (fødevarer, FKM og lægemidler) er data, som anvendes til videre beregninger, markeret med **fed**.

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
	FKM Tilladt som additiv eller hjælpestof i plast. Ingen grænseværdi (Bilag 1).			Ingen data	Ingen data
EU's forordning nr. 1333/2008	Fødevarer Er ikke tilladt som additiv i fødevarer**		<u>Gravide:</u> 0,004 – 0,013 mg/kg lgv/d (o)*	Ingen anvendelige data	Ingen anvendelige data
Dialog med Lægemiddelstyrelsen *** Poulsen et al. 2020	Lægemidler Indhold af konserveringsmidler og antioxidant skal altid retfærdiggøres uanset mængde. Højere indhold end 0,02 % skal yderligere retfærdiggøres toksikologisk.	Søgning i relevante databaser gav sparsomme data. Derfor er brugt data fra en nylig rapport. I Poulsen et al. (2020) blev det vurderet, at propylparaben anvendes i en række lægemidler**** Umiddelbart vurderes det, at en mulig eksponering fra lægemidler indeholdende propylparaben kunne være fra midler til sure opstød/halsbrand (6 mg/10 ml) i forhold til gravide. Dette vil også afspejle en worst-case-oraleksponering i forhold til gravide.	<u>Gravide</u> Som eksempel bruges midler mod sure opstød og halsbrand: 0,02 % (20 mg/100 ml = 0,2 mg/ml som daglig dosis. Som eksempel kan estimeres 10 ml/måltid (4 gange om dagen), hvilket vil medføre en daglig dosis på 8 mg/d (o). Ved en vægt på 60 kg vil det medføre en daglig oral eksponering svarende til 0,13 mg/kg lgv/d (o) <u>Børn</u> Midler mod sure opstød og halsbrand (børn under 3 år):		0,13 mg/kg lgv/d (o) 0,14 mg/kg lgv/d (o)

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
		Typisk koncentration op til 0,02 % (20 mg/100 ml = 0,2 mg/ml) i lægemidler.	0,02 % (20 mg/100 ml = 0,2 mg/ml som daglig dosis. Som eksempel kan estimeres en daglig dosis på 10 ml, hvilket vil medføre en daglig dosis på 2 mg/d (o). Ved en vægt på 14 kg vil det medføre en daglig oral eksponering svarende til: 0,14 mg/kg lgv/d (o).		
SCCS 2021b	Kosmetik (max. 0,14 %. Må ikke anvendes i leave-on produkter til bleområdet. Må i DK ikke anvendes i produkter til børn under 3 år).	SCCS anvendte beregningsmetoder til at fastsætte et realistisk og et konservativt/forsigtigt worst-case-scenarie. Begge er fastsat ved anvendelse af maximale indholdskoncentrationer. Eksponeringsniveauet for børn er fastsat i et refereret studie ved anvendelse af lavere kropsvægt (ikke angivet i SCCS) og antagelse af indtag af andre produkter (ikke angivet i SCCS)	<u>Gravide</u> 0,44-0,49 mg/kg lgv/d (d) <u>Børn (ingen aldersgruppe oplyst)</u> 1,05 mg/kg lgv/d (d)	0,44 mg/kg lgv/d (d) 1,05 mg/kg lgv/d (d)	0,49 mg/kg lgv/d (d)

(d):dermal; FKM: Fødevarekontaktmaterialer; (o):oral *Disse værdier er udledt af data fra fødevareindtag i 1980'erne fra USA, hvor reguleringen af parabener i fødevarer ikke har/havde samme restriktioner som i EU (Andersen et al. 2013). I Andersen et al. (2012) blev det konkluderet, at eksponeringen af gravide for parabener fra fødevarer er ubetydelig. Dog blev det vurderet, at der kan forekomme eksponering fra fødevarer produceret i udlandet. Ud fra disse to studier er der ikke fundet anvendelige gennemsnitlige data for eksponering af propylparaben igennem fødevarer.

** EU's forordning nr. 1333/2008 om fødevaretilsætningsstoffer indeholder Bilag II, der er en EU-liste over fødevaretilsætningsstoffer, som er godkendt til anvendelse i fødevarer samt betingelserne for anvendelse. Bilag II er tilgængelig på EU's hjemmeside som en database over tilladte fødevaretilsætningsstoffer ([Authorisation of additives \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/food/food/foodadditivesandflavours/authorisation/authorisation_en)). Propylparaben fremgår ikke af listen.

*** Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med nærværende projekt være medlem af følgegruppen og har givet informationer vedrørende lægemidler, som er anvendt til eksponeringsberegningerne.

**** Herunder hydrokortison, midler mod herpes, behandling af solskader i huden (0,2 mg/g), epilepsi-medicin (0,18 mg/ml - 3 mg/5 ml), cremer mod eksem, smertestillende gel efter omskæring af drenge, allergimedicin (orale dråber) (0,04-0,2 mg/ml), midler til kaliummangel i blodet, slimløsende hostemidler, midler til sure opstød/halsbrand, midler til behandling af vaginaflora (0,2 mg/g), fnatmiddel, næsespray (til rygestop), smertestillende midler mod stærke smerter, behandling af hyppig vandladning (0,2 mg/ml), aknemidler, plaster til smertebehandling (7 mg/plaster), anti-inflammatoriske midler (0,2 mg/ml), behandling af urinvejsinfektioner, midler mod ondt i halsen (0,24 mg/dosis), øredråber til mellemørebetændelse (0,3 ml/ml)

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
Referencer: EU Forordning 1333, 2008. Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EF) Nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevaretilsætningsstoffer. https://eur-lex.europa.eu/legal-con-tent/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20200319&qid=1587622791269&from=EN Poulsen et al., 2020. Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i for-brugerprodukter nr. 183, 2020. Poulsen PB, Geschke S, Borregaard C, Merlin C. https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2020/10/978-87-7038-241-0.pdf SCCS 2021b.Opinion on Propylparaben (PP). SCCS/1623/20. Adopted on meeting 30-31 March 2021.					

10.5 Eksponeringskilder for D4

Anvendelsen af D4 er vurderet primært at forekomme i produktionen af silikonepolymerer. Dermed kan stoffet forekomme som et restprodukt i diverse silikoneprodukter. Eksponeringen af D4 er dokumenteret at forekomme fra flere forbrugerprodukter, bla. legetøj (Klinke et al., 2018) og madrasser (Poulsen et al. 2020b), men da disse rapporter ikke indeholder en vurdering af en gennemsnitlig eksponering eller inkluderer relevante estimeringsdata for fødevarer, FKM eller lægemidler, er data fra disse rapporter ikke inkluderet i nedenstående tabel.

Forekomst af D4 i FKM og lægemidler er ikke vurderet relevant som eksponeringskilde. Det må kunne forventes, at der kan forekomme en eksponering fra fx bageforme, sugerør o.lign. bestående af silikone, men i nærværende projekt er der dog ikke identificeret anvendelige eksponeringsdata fra sådanne silikoneprodukter. For fødevarer er der studier, der viser, at D4 bioakkumulerer og dermed kan måles i akvatiske fødevarer såsom fisk (Greve et al., 2014). Der forventes således at forekomme en eksponering af D4 fra fødevarer, men der er ikke identificeret data, der angiver niveauet af dette. Bidrag herfra er således ikke medtaget i nærværende projekt.

TABEL 30. Referencer og relevante data for daglige D4 eksponeringskilder. Der er ingen data fundet for de udvalgte eksponeringskilder, FKM, fødevarer og lægemidler.

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
	FKM		Ingen data	-	-
	Fødevarer		Ingen data	-	-
	Lægemidler (Anvendes ikke)		Anvendes ikke		
FKM: Fødevarekontaktmaterialer					

10.6 Eksponeringskilder BPA

EFSA's Opinion fra 2015 (EFSA 2015) indeholder en vurdering af eksponeringen for BPA for forskellige befolkningsgrupper baseret på alder. Rapporten indeholder eksponeringsvurderinger for fødevarer og andre kilder. EFSA (2015) og restriktionsdossieret på anvendelse af BPA i termopapir (ANSES, 2014) gennemgår den brede anvendelse af BPA, samt de mange kilder til eksponering for BPA af forbrugeren. Dette inkluderer bl.a. luft (både inde og ude), støv og drikkevand, samt fødevarer og FKM. EFSA (2015) konkluderer, at den primære eksponeringskilde er fødevarer i alle populationsgrupper. Nedenstående tabel gennemgår eksponeringen fra FKM, fødevarer, lægemidler og legetøj (børn). Termopapir er ikke medtaget som primær kilde til BPA eksponering af forbrugeren, da anvendelsen er begrænset til maksimalt 0,02 vægtprocent (reguleringen fandt anvendelse januar 2020).

TABEL 31. Referencer og relevante data for BPA eksponeringskilder. Data for gennemsnitlig, daglig eksponering (gennemsnitlig eksponering) og for worst-case eksponering (worst-case/95-perct. eksponering) er angivet direkte fra referencen. For de tre eksponeringskilder udvalgt til at blive inkluderet i risikovurderingsberegningerne (fødevarer, FKM og lægemidler) er data, som anvendes til videre beregninger, markeret med **fød.**

Reference	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksponering	Worst-case/95-perct. eksponering
EFSA 2015	Fødevarer inkl. FKM Reguleret som overfladebehandlingsmiddel. Tilladt i FKM af plast som monomer med en specifik grænseværdi for migration af stoffet på 0,05 mg/kg (beskrevet i kapitel 4)	Se tekst over tabel	<u>Gravide</u> Gennemsnitlig: $116-159 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) Høj: $335-388 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) <u>Børn (6 måneder til 10 år) *:</u> Gennemsnitlig: $290-375 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) Høj: $813-857 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o)	159×10^{-6} mg/kg lgv/d (o) 375×10^{-6} mg/kg lgv/d (o)	388×10^{-6} mg/kg lgv/d (o) 857×10^{-6} mg/kg lgv/d (o)
	Lægemidler	Anvendes ikke i lægemidler			
EFSA 2015	Legetøj – oral eksponering Lovgivningskrav i EU: Legetøj: SML=0,04mg/l (beskrevet i kapitel 4)	Eksponeringen er beregnet med antagelse af en migration til spyt på 0,14 µg per legetøj per døgn (gennemsnitsværdi for målt migration) med anvendelse af 0,5-2 stk. legetøj per dag.	<u>Børn under 1 år</u> Gennemsnitlig: $0,2 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) Høj: $0,6 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) <u>Børn (1-3 år):</u> Gennemsnitlig: $0,01 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) Høj: $0,01 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o)	$0,2 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) $0,01 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o)	$0,6 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o) $0,01 \times 10^{-6}$ mg/kg lgv/d (o)
FKM: Fødevarekontaktmaterialer. (o): oral.					

Refe- rence	Eksponeringskilde og evt. relevant lovgivning	Noter til eksponeringsdata	Eksponeringsdata	Gennemsnitlig eksp- nering	Worst-case/95-perct. eksponering
*EFSA (2015) angiver også eksponering for spædbørn 0-6 måneder. Disse data er dog ikke medtaget, da de er lavere end gennemsnitlig eksponering for børn 6 måneder til 10 år.					
Referencer: EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A(BPA) in foodstuffs: Executive summary. EFSA Journal 2015;13(1):3978					

11. Risikovurderingsmetode

11.1 Diskussion af risikovurderingsmetode for de seks fokusstoffer

Baseret på konklusionerne fra farevurderingen i kapitel 9 diskuteres her risikovurderingsmetoder for de seks fokusstoffer D4, BHA, BHT, BPA, butylparaben og propylparaben.

I farevurderingen blev det konkluderet, at der for alle stoffer er fundet evidens for hormonforstyrrende virkemåde. Evidensen er svagere for nogle stoffer (BHA, BHT) end for andre (D4, BPA, butylparaben, propylparaben). I forhold til udledningen af DNEL og DMEL værdier (én samlet værdi for børn og gravide) er der fokuseret på effekter via EATS virkemåder. Som konkluderet i farevurderingen er der forskning, som viser, at stoffer, der virker via én eller flere EAS virkemåder, samlet kan forårsage kønshormonforstyrrende effekter. I denne risikovurdering vil det derfor ikke være relevant at adskille disse effekter, og der er derfor udledt DNEL/DMEL værdier for T og samlet for EAS virkemåder, altså DNEL_T/DMEL_T og DNE_{LEAS}/DMEL_{LEAS}. Der er beregnet én fælles DNEL/DMEL for børn og gravide kvinder, som er projektets målgruppe, og som vurderes at være mest sårbare over for hormonforstyrrende effekter via EATS virkemåder.

I forhold til risikovurdering af kemiske stoffer med en hormonforstyrrende effekt er der i det regulatoriske miljø ikke enighed om, hvorvidt risikovurderingen bør foretages på baggrund af en tærskelbaseret eller ikke-tærskelbaseret tilgang (jf. kapitel 9). På baggrund af en række nyere, videnskabelige rapporter anbefales det, at risikovurdering af hormonforstyrrende kemikalier bør foretages anderledes end for den nuværende tærskelværdibaserede tilgang (DNEL), altså med en ikke-tærskelværdibaseret tilgang (DMEL).

For de udvalgte hormonforstyrrende stoffer var det ikke muligt at anvende "Linearized approach", da der ikke er fundet relevante humane eller dyreeksperimentelle data til at foretage ekstrapolation til human risiko på 10^{-6} (se kapitel 9). Denne ikke-tærskelbaserede tilgang anbefales som standard ved evaluering af hormonforstyrrende stoffer i tilfælde, hvor der ikke er nogen viden om tilstedeværelse eller fravær af en tærskelværdi. Ydermere anbefales det at medtage yderligere usikkerhedsfaktorer (AF) pga. manglende viden om kemiske stoffers hormonforstyrrende effekter (lav følsomhed i testmetoder, mangel på udsættelse i følsomme eksponeringsvinduer, samt ikke-monotone dosis-respons sammenhænge). For de seks fokusstoffer, der er vurderet i dette projekt, er der ikke identificeret hverken fravær eller tilstedeværelse af en tærskel, hvorfor en DMEL tilgang til risikovurderingen bør anvendes (ifølge de nyere videnskabelige rapporter).

Der er i dette projekt fastsat både en DNEL og en DMEL værdi for de seks fokusstoffer ved brug af "Large assessment factor", som vil blive brugt i denne risikovurdering. Ifølge REACH information requirements R.8 anvendes DNEL for stoffer, hvor der antages at være en tærskel, mens DMEL anvendes for stoffer, for hvilke der ikke antages at være en tærskel (ECHA 2012). Som følge af dette anvendes DNEL som nul-effektniveau, hvorunder eksponeringer vurderes ikke at medføre en risiko, mens der for DMEL anvendes et effektniveau, hvorunder eksponeringer vurderes at medføre en lav, men tolerabel risiko.

Udledningen af DNEL og DMEL værdier samt usikkerheder vedr. disse er diskuteret i nedenstående afsnit.

11.1.1 DNEL/DMEL

For de seks fokusstoffers hormonforstyrrende egenskaber er der for hvert af de seks stoffer udledt DNEL og DMEL værdier for henholdsvis en T-hormonforstyrrende virkemåde og EAS-hormonforstyrrende virkemåde (se kapitel 9 mht. farevurdering).

De udledte DNEL og DMEL værdier er baseret på en intern dosis, så værdier kan bruges i risikovurderingen på tværs af alle eksponeringsveje. Denne fremgangsmåde følger anbefalingerne fra SCCS (2021a), hvor risikovurdering udføres på baggrund af en "systemic exposure dose", der sammenlignes med et systemisk point of departure (PODsys), altså NOAEL/LOAEL justeret med hensyn til systemisk absorption.

De fastsatte DNELs og DMELs (DNEL_T/DMEL_T og DNEL_{EAS}/DMEL_{EAS}) anvendes i risikovurderingen (hvor der foretages risk characterization ratio (RCR) beregninger ved brug af både DNEL og DMEL værdierne). Hvis en risiko identificeres, vil forskelle mellem de forskellige metoder blive diskuteret og risikovurderingen kan eventuelt modificeres.

11.1.1 Mixture assessment factor (MAF)

Der er i dag et stort fokus på håndtering af risikoen mht. kombinationseffekter ved samtidig udsættelse for en række kemiske stoffer med samme virkemåde eller effekt. Forskning i kombinationseffekter (særligt med fokus på hormonforstyrrende stoffer) har vist, at der er videnskabeligt belæg for at tage højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde i risikovurderingen. I den forbindelse foreslås også i REACH at bruge en ekstra usikkerhedsfaktor for at tage hensyn til kombinationseffekter. Denne ekstra usikkerhedsfaktor benævnes MAF, og tager højde for andre stoffer med lignende effekt, men ikke for en eksponering af samme stof fra flere kilder.

Størrelsen af MAF er til diskussion, men der fastsættes i nærværende rapport en MAF på 10 som udgangspunkt i forhold til de etablerede DNEL/DMEL værdier (se kapitel 9). I en nyere rapport er størrelsen af MAF beregnet (modelleret) for realistiske kemikalieblandinger, særligt i vandmiljøet. Disse analyser viser, at en MAF på 10 synes at være tilstrækkeligt beskyttende for størstedelen (> 70%) af blandingerne, mens en MAF på 20 er dækkende for 95 % af blandingerne (KEMI 2021). Der nævnes i rapporten en usikkerhed med hensyn til human sundhed. Det konkluderes, at en MAF på 10 vil være tilstrækkeligt beskyttende for blandinger med op til 30 kemikalier (KEMI 2021).

Det diskuteres aktuelt, om en MAF skal allokere til DNEL/DMEL eller RCR (risk characterization ratio), dvs. som del af farevurdering eller risikovurdering. Kvantitativt vil det ikke gøre en forskel, om MAF allokere til DNEL/DMEL eller RCR. I dette projekt er det besluttet at allokere MAF til DNEL på linje med andre assessment faktorer. Hvis der i forbindelse med risikovurderingen anvendes DMEL, som er 10 gange lavere end DNEL, samt en MAF på 10, vil RCR for et konkret stof blive 100 x højere, end hvis der anvendes DNEL uden brug af MAF. Det vil sige, at en RCR værdi på 0,01 ved anvendelse af DNEL uden MAF vil blive forøget til en RCR værdi på 1 (dvs. udgøre en risiko), hvis der anvendes en tilgang med DMEL værdi og MAF. Det vil således have meget stor betydning for konklusionen af risikovurderingen, hvilken tilgang der anvendes.

11.1.1 Konklusion vedr. DNEL/DMEL værdier og MAF til brug ved risikovurderingen

I farevurderingen (kapitel 9) er DNEL og DMEL værdier udledt samt modificeret med en ekstra sikkerhedsfaktor på 10 (MAF værdi). Modificeringen er foretaget for at tage hensyn til risikoen ved samtidig udsættelse for en række stoffer med samme virkemåde (kombinationseffekter). I den videre risikovurdering er DNEL og DMEL både anvendt med og uden modificering med MAF for at belyse, om det har betydning for en eventuel risiko.

11.2 Fremgangsmetode for risikovurderingen

Risikoberegningerne i nærværende rapport indeholder beregninger af RCR dels med DNEL, dels med DMEL tilgangen med og uden MAF. MAF inkluderes dog ikke i beregningerne, hvor eksponeringskilderne fødevarer, fødevarekontaktmateriale (FKM) og lægemidler medregnes.

Nedenfor ses overblik over risikoberegningerne i nærværende rapport, efterfulgt af en uddybende forklarende tekst til beregningerne.

Oversigt over risikoberegninger:

- **RCR - produkt, enkeltstof**

RCR for det enkelte eksponeringsscenarie (produkt). I disse beregninger udregnes RCR for hver måling fra analyseresultaterne. For hver måling er der otte RCR værdier (DNEL_T, DMEL_T, DNEL_{EAS}, DMEL_{EAS}, DNEL_{T m. MAF}, DMEL_{T m. MAF}, DNEL_{EAS m. MAF} og DMEL_{EAS m. MAF}). Disse beregninger viser således udelukkende hvorvidt, de seks fokusstoffer hver især, i det enkelte produkt, udgør en risiko. Bidrag fra andre eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) er altså ikke medtaget.

Disse beregninger fremgår af følgende kapitler:

12.3 RCR - kosmetiske produkter, enkeltstof

12.4 RCR - Tekstil, plast- og silikoneprodukter, enkeltstof

- **RCR - udvalgte eksponeringskilder**

RCR beregnes for hver af fokusstofferne for de udvalgte eksponeringskilder: fødevarer, FKM og lægemidler, men ikke for forbrugerprodukter. Estimer for eksponering fra disse eksponeringskilder fremgår af kapitel 10.

Der er beregnet summeret RCR værdier for hver af de seks fokusstoffer, for hver eksponeringskilde, samt RCR værdier for den samlede eksponering fra alle tre eksponeringskilderne for fokusstoffer med samme virkemåde.

For hver af de seks fokusstoffer er der beregnet otte RCR værdier for hver eksponeringskilde (DNEL_T, DMEL_T, DNEL_{EAS}, DMEL_{EAS}, DNEL_{T m. MAF}, DMEL_{T m. MAF}, DNEL_{EAS m. MAF} og DMEL_{EAS m. MAF}).

MAF inkluderes ikke i risikoberegningerne for den samlede eksponering fra de tre kilder (fødevarer, FKM og lægemidler), da MAF omhandler eksponering for andre ensvirkende stoffer og kun bør benyttes ved beregningerne for enkeltstoffer.

Her ses således risikoen for hormonforstyrrende effekter for de enkelte eksponeringskilder fødevarer, FKM og lægemidler.

Det fremgår således også om summen af eksponering fra flere stoffer med ensvirkende effekt fra de tre kilder kan medføre hormonforstyrrende effekter

De seks fokusstoffer er adderet ifølge deres virkemåde (kapitel 9).

Eksponeringskilder - EAS virkemåde inkluderer D4, BHA, BPA, butylparaben og propylparaben.

Eksponeringskilder - T virkemåde inkluderer BHA og BHT.

Disse beregninger fremgår af følgende kapitel:

12.5 RCR for udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler)

- **RCR - produkt, enkeltstof + eksponeringskilder** (fødevarer, FKM og lægemidler)

RCR værdierne for det enkelte eksponeringsscenarie (produkt) adderet med RCR værdierne for de tre udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler). For hvert produkt er der tidligere beregnet en RCR værdi for hvert målt fokusstof

(RCR - produkt, enkeltstof) og denne adderes med det samlede eksponeringsbidrag fra de udvalgte eksponeringskilder. Afhængig af fokusstoffets virkemåde adderes det samlede eksponeringsbidrag for fokusstoffer med EAS eller T virkemåde. Hertil beregnes RCR værdier for enkeltstof med MAF adderet med eksponeringskildebidraget for det specifikke stof. Formler fremgår i den uddybende tekst nedenfor.

Her ses således om den enkelte eksponering fra et specifikt produkt + bidrag fra udvalgte eksponeringskilder, samlet set kan udgøre en risiko. (Udvalgte produkter som viste indhold/migration af flere fokusstoffer med samme virkemåde, er ikke adderet i disse beregninger. Dette var kun aktuelt for kosmetiske produkter, og forklares i det følgende punkt).

Disse beregninger fremgår af følgende kapitel:

12.6 RCR for produkter og eksponeringskilder (12.6.1 og 12.6.3)

- **RCR - produkt, flere fokusstoffer + eksponeringskilder** (fødevarer, FKM og lægemidler)

Da der i flere af de kosmetiske produkter er fundet indhold af flere ensvirkende fokusstoffer, er der for hver af disse produkter adderet RCR værdier for fokusstofferne. For hvert produkt er der beregnet RCR-værdier, som adderer analyseresultater for fokusstoffer med samme virkemåde med det samlede eksponeringsbidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

Disse beregninger fremgår af følgende kapitel:

12.6.2 RCR for de kosmetiske produkter med flere fokusstoffer med samme virkemåde

- **RCR - kombineret**

Slutteligt er der i risikovurderingen beregnet en kombineret eksponering for hver af de tre målgrupper (børn under 3 år, børn på 3 år og gravide/ufødte). Denne inkluderer RCR værdier for ensvirkende stoffer målt i flere forbrugerprodukter (fx kosmetik og legetøj) samt eksponering fra de tre udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler).

Disse beregninger fremgår af følgende kapitel:

12.7 RCR for kombineret eksponering for hver målgruppe

I forhold til risikovurderingen beregnes risikokarakteriseringsratioen (RCR) ud fra stofeksponeringen beregnet for den højest målte stoffeksposekoncentration i produkterne (dvs. worst-case) i forhold til de beregnede DNEL/DMEL værdier for stoffet ($DNEL_T/DMEL_T$ og $DNEL_{EAS}/DMEL_{EAS}$). Følgende formel er anvendt til beregningerne uden MAF::

$$RCR_{\text{produkt, enkeltstof}} = \text{eksponering (stof 1) } (\mu\text{g/kg lgv/d}) / DN(M)EL \text{ (stof 1) } (\mu\text{g/kg lgv/d})$$

Med MAF

I forhold til risikovurderingen beregnes RCR ud fra den specifikke eksponering i forhold til de beregnede DNEL/DMEL værdier under anvendelse af en MAF på 10 for at tage højde for eksponering fra øvrige stoffer med ensvirkende effekt. For hvert af de seks stoffer sammenholdes worst-case-eksponeringsestimaterne med de relevante DNEL eller DMEL værdier ($DNEL_{T-MAF}/DMEL_{T-MAF}$ og $DNEL_{EAS-MAF}/DMEL_{EAS-MAF}$), og der beregnes RCR-værdier for at belyse graden af risiko for de enkelte eksponeringsscenarier/produkter:

$$RCR_{\text{produkt, enkeltstof}} = \text{eksponering (stof 1) } (\mu\text{g/kg lgv/d}) / DN(M)EL_{MAF} (\mu\text{g/kg lgv/d})$$

Ved beregning af RCR værdier, som inkluderer de udvalgte eksponeringskilder fødevarer, FKM og lægemidler, anvendes den beregnede RCR ud fra den specifikke eksponering/produkt i forhold til udledte DNEL/DMEL værdier med og uden MAF.

For RCR værdier uden MAF er følgende formel anvendt til at inkludere de udvalgte eksponeringskilder til risikovurderingen:

$$\text{RCR (stof A)} = (\text{produkteksponering (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}) + (\text{eksponering fra eksponeringskilder (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}) + (\text{sum af RCR værdier for udvalgte eksponeringskilder for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DN(M)EL værdier for disse stoffer}).$$

MAF indgår i beregninger for at inkludere andre stoffer med samme virkemekanisme. RCR-værdierne for ét enkelt fokusstof med MAF beregnet for henholdsvis fødevarer, FKM, lægemidler og udvalgte produkter, summeres til en samlet RCR-værdi. For RCR værdier med MAF er følgende formel anvendt:

$$\text{RCR (stof A)} = (\text{produkteksponering (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}_{\text{m. MAF}}) + (\text{eksponering fra eksponeringskilder (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}_{\text{m. MAF}})$$

Baseret på de beregnede RCR værdier for de enkelte eksponeringsscenarier (produkter) fastsættes en samlet RCR værdi ($\text{RCR}_{\text{total produkt}}$) for de enkelte produkter med indhold af flere fokusstoffer samtidig ved at addere de samlede RCR bidrag for stoffer med samme virkemåde (EAS eller T):

$$\text{RCR}_{\text{produkt, total}} = \text{RCR (stof 1)} + \text{RCR (stof 2)} + \text{RCR (stof 3)} \dots$$

For hver af de tre målgrupper er der opsat en kombineret risikoberegning, som inkluderer realistiske worst-case-eksponeringer fra flere af de analyserede produkter med indhold af samme eller ensvirkende fokusstoffer i løbet af et døgn.

For alle beregnet RCR værdier angiver en værdi over 1 en risiko og er markeret med **fød** i alle tabellerne.

11.2.1 Beregning af Margin of Safety (MoS) for kosmetiske produkter

I forbindelse med risikovurdering af kosmetiske produkter angiver SCCS (2021a), at der endnu ikke foreligger harmoniserede retningslinjer for vurdering af hormonforstyrrende stoffer. SCCS (2021a) anfører, at hormonforstyrrende stoffer bør fare- og risikovurderes på linje med andre problematiske kemiske stoffer. Der anføres i SCCS (2021a) ingen retningslinjer for, hvordan risikovurdering for eksponering med flere ensvirkende stoffer skal foretages. En række nyere, videnskabelige rapporter tyder dog på, at risikovurdering af hormonforstyrrende kemikalier bør foretages anderledes end med nuværende tærskelbaserede tilgang (Hass et al. 2019, Demenix et al 2020), og at der også bør tages højde for kombinationseffekter i risikovurderingen (Kemi, 2021). Ydermere anbefales det at medtage yderligere usikkerhedsfaktorer i risikovurderingen, fx for at tage højde for eksponering i følsomme perioder og mangel på hormonfølsomme endpoints (Hass et al. 2019) – se kapitel 9.1 for yderligere diskussion.

Risikovurdering for det enkelte stof i et kosmetisk produkt er blevet udført jf. SCCS (2021a) ved beregning af en margin of safety værdi (MoS):

$$\text{MoS} = \text{PoD}_{\text{sys}} / \text{SED}$$

Hvor

*PoD*_{sys}: er point of departure værdien for den systemiske eksponering for det konkrete stof (dvs. en N(L)OAL-værdi eller en BMD-værdi).

SED: er den beregnede systemiske eksponering ved brug af det kosmetiske produkt.

Sædvanligvis anses en beregnet MoS værdi over 100 at indikere sikker anvendelse.

Denne metode er ikke egnet til at risikovurdere flere ensvirkende stoffer samtidig, da addition af MoS værdier for flere stoffer ikke giver mening, idet en højere MoS værdi opnået ved addition indikerer større sikkerhed end ved eksponering for et enkelt stof. For risikovurdering af kosmetiske produkter med flere ensvirkende stoffer foretages beregningerne derfor med RCR tilgangen som anvendt i REACH. MoS beregningerne kan således udelukkende anvendes til at konkludere på risikoen for det enkelte stof i det enkelte kosmetiske produkt.

Information omkring MoS beregningerne er udelukkende angivet i bilag i denne rapport (se Bilag 9). I nedenstående er der dog lavet et beregningseksempel for propylparaben i solcreme til gravide, ud fra den højest målte koncentration.

Beregningseksempel - propylparaben (solcreme, gravide - Produkt Lab nr. EU-K 195)

For at beregne MoS, bestemmes den interne systemiske dosis (SED), som beregnes ud fra følgende i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021a):

$$SED = E_{\text{produkt}} \times C/100 \times DA_p/100$$

Hvor E_{produkt} (mg/kg lgv/d) er den estimerede daglige eksponering, C (%) = koncentrationen af stoffet og DA_p (%) = den dermale absorption.

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af solcreme et dagligt forbrug på 18 g/d. Med et indhold af propylparaben på 0,17 % vil en kvinde på 60 kg dermed blive eksponeret for:

$$\text{Eksponering (eksternt)} = (18 \text{ g/d} \times 10^6 \mu\text{g/g} \times 0,0017) / 60 \text{ kg} = 510 \mu\text{g propylparaben/ kg lgv/ d}$$

$$\text{Intern dosis } (\mu\text{g/ kg lgv/ d}) = 510 \mu\text{g BHA/ kg/ d} \times 3,7 \% = 19 \mu\text{g propylparaben/ kg lgv/ d}$$

Herefter kan MoS beregnes for produktet, ved anvendelse af den PoD værdi der er identificeret i farevurderingen, kapitel 9, samt ovenstående beregnede SED værdi.

Rotte; flere studier med perinatal oral eksponering.

LOAEL: 10 mg/kg lgv/d

NOAEL: 10/5 = 2 da en usikkerheds faktor på 5 (UF 5) anvendes for at komme fra LOAEL til NOAEL i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021a) og vurderingen i kapitel 9.

PoD: 2 mg/kg lgv/ d (intern dosis idet en oral absorption på 100 % antages)

SED: 19 $\mu\text{g/kg lgv/d}$ (intern dosis) = 0,019 mg/kg lgv/d

MoS: 2 / 0,019 = 105

12. Risikovurdering

De følgende afsnit indeholder risikoberegningerne for analyseresultaterne.

12.1 Data for legemsvægt anvendt i beregningerne

For gravide anvendes en legemsvægt på 60 kg som angivet til at være standardvægten for en kvinde (SCCS, 2021a).

For børn på 3 år anvendes en vægt på 14 kg. Denne er vurderet repræsentativ for denne målgruppe, da ECHA (2012) i deres guidance dokument refererer til RIVM (2014), som angiver en legemsvægt på 12,4 kg for 2-3 år og 15,7 kg for et barn på 3-6 år baseret på 25-percentilen i de to aldersgrupper. Den gennemsnitlige legemsvægt for de to aldersgrupper er dermed 14 kg.

For børn under 3 år anvendes en vægt på 8,9 kg. Denne er vurderet repræsentativ som worst-case for målgruppen, da ECHA (2016) i deres guidance dokument refererer til RIVM (2014), som angiver en legemsvægt på 8 kg for et barn på 6-12 måneder og 9,8 kg for et barn på 1-2 år baseret på 25-percentilen i de to aldersgrupper. Den gennemsnitlige legemsvægt for de to aldersgrupper er dermed 8,9 kg.

12.2 Dermal/oral absorption af de seks fokusstoffer

Risikovurderingerne beregnes ud fra DN(M)EL værdier angivet som intern dosis (kapitel 9), hvorfor det for produkter med hudkontakt eller eksponering via munden er relevant at kende graden af absorption igennem huden eller gennem mave/tarm for at beregne den interne eksponeringsdosis (systemisk dosis) for stofferne. Nedenfor gennemgås absorptionen for de seks fokusstoffer ved dermal og oral eksponering, da disse to eksponeringsveje er relevante for eksponeringsscenarierne.

12.2.1 BHT og BHA

I en ny SCCS opinion af BHT (september 2021 – draft version) er der identificeret en dermal absorption på 0,4 %. Dette er baseret på data fra et nyt *in vitro* dermalt absorptionsstudie (refereret som Eurofins (2020) i SCCS opinion (2021c)) udført efter OECD test guideline 428 "Skin Absorption: In Vitro Method" (OECD, 2004). I studiet er dosis applikeret på hud svarende til 5 mg/cm² (40 µg BHT). Selvom dette er en draft SCCS opinion, vurderes det relevant at bruge en dermal absorption på 0,4 % for BHT. På baggrund af sammenlignelige fysiske og kemiske egenskaber, herunder også strukturelle egenskaber, vurderes det videnskabeligt begrundet også at bruge en dermal absorption på 0,4 % for BHA til de videre beregninger af intern dosis.

Tidligere er der i Larsen et al. (2021) anvendt en dermal absorption på 4 % for BHT og BHA. Baggrunden for dette er data fra et Cosmetic Ingredient Review (2002), hvor den dermale absorption angives ud fra et *in vivo* forsøg med marsvin til maksimalt 4 % BHT, målt ud fra udskillelse af radioaktivt mærket BHT og metabolitter i urinen. En tilsvarende absorption blev foreslået anvendt for BHA i denne tidligere rapport baseret på samme videnskabelig begrundelse. Det vurderes dog, at det er mere relevant at bruge en dermal absorption på 0,4 % på baggrund af tilgængeligheden af de nyere testdata udført i overensstemmelse med et OECD guidelinestudie.

Oral absorption for BHT er angivet i den nye SCCS opinion (2021c – draft version), til at være 100% ved oral indtagelse.

12.2.2 Propylparaben og butylparaben

For propylparaben og butylparaben bruges en dermal absorption på 3,7 % som foreslået i seneste SCCS opinion (2021b) samt Larsen et al (2017).

En absorption ved oral indtagelse er antaget til at være 100% absorption i beregningerne (SCCS, 2021b).

12.2.3 D4

For D4 bruges en dermal absorption på 0,5 % og en oral absorption på 52%, som også er anvendt i Larsen et al. (2021). Den dermale værdi er valgt på grundlag af en SCCS opinion om D4 (2010), som konkluderer en dermal absorption på 0,5 % for D4 baseret på *in vitro* og *in vivo* studier vedrørende dermal absorption.

12.2.4 BPA

Ud fra EFSA (2015) anvendes en oral absorption på 100 %, en dermal absorption på 10 % fra termopapir som matrix og 50 % fra kosmetik som matrix. I nærværende rapport er der anvendt en dermal absorption på 10%. Denne vurderes mest anvendeligt til beregningerne, da disse (beregninger for BPA) vedrører en migration fra et fast materiale og ikke et kosmetisk produkt, som smøres på huden.

12.3 RCR - kosmetiske produkter, enkeltstof

Der er udført indholdsanalyser på kosmetiske produkter omfattende solcreme, bodylotion, kropsolie og aftersun til gravide samt solcreme til børn under 3 år.

På baggrund af de målte indhold af BHT, BHA, propylparaben og butylparaben rapporteret i kapitel 7 kan der opstilles eksponeringsscenarier for de fire stoffer mht. brug af kosmetiske produkter. Af TABEL 15 fremgår det, at BHT blev fundet i syv kosmetiske produkter ud af 20. Der er dog bevidst indkøbt produkter med indhold af BHA, BHT og de to parabener.

Det højeste indhold af BHT på 0,058 % (produkt Lab nr. NEU-K 171) blev fundet i bodylotion til gravide, mens det næsthøjeste indhold på 0,051 % (produkt Lab nr. DK-K 185) også blev fundet i bodylotion til gravide. Disse er begge "leave-on" produkter, der anvendes i forholdsvis store mængder per gang, idet store dele af kroppen smøres ind. Anvendelse af disse to produkter dagligt i løbet af en sommer vil således kunne udgøre et realistisk "worst-case" scenarie for eksponering med BHT.

BHA er iflg. TABEL 15 kun fundet i et enkelt kosmetisk produkt ud af 20 – en solcreme til gravide - og kun i en meget lav koncentration på 0,008 % (produkt Lab nr. EU-K 196). Umiddelbart vil eksponering for BHA gennem kosmetik kun bidrage marginalt i forhold til BHT. Det vurderes derfor ikke relevant at foretage en mere detaljeret eksponeringsvurdering af dette stof, da bidraget vil være ubetydeligt sammenlignet med bidraget fra BHT. Desuden må forekomsten af stoffet i kosmetik ud fra de foretagne analyser betragtes som sjældent, men er medtaget med for fuldstændighedens skyld. Dette også for at belyse en eventuel risiko for både BHT og BHA samtidigt.

Af TABEL 15 fremgår det, at propylparaben blev fundet i 15 ud af 20 kosmetiske produkter. Det højeste indhold af propylparaben (0,17 %) blev fundet i solcreme til børn under 3 år (produkt Lab nr. NEU-K 193). For gravide blev det højeste indhold af propylparaben identificeret i

en solcreme med en koncentration 0,17 % (produkt Lab nr. EU-K 195). Butylparaben blev fundet i fire kosmetiske produkter (bodylotion), alle til gravide. Højeste målte koncentration var 0,045 %, fundet i bodylotion (produkt Lab nr. NEU-K 180).

Af TABEL 16 fremgår det, at der ikke blev fundet D4 i de 20 indkøbte kosmetiske produkter. Der blev dog identificeret et muligt indhold af D4 i fire produkter under detektionsgrænsen (30 mg/kg). På grund af analyse-mæssige udfordringer med D4 (som beskrevet i kapitel 7.3), vil analyserne blive gentaget ved brug af en anden analysemetode, men dette sker efter offentliggørelsen af denne rapport.

I de følgende eksponeringsberegninger er anvendt de højest målte koncentrationer af fokusstofferne identificeret for de enkelte kosmetiske produkter, på tværs af analyserne for de enkelte kosmetiske produkter. Ud fra disse beregninger, er der i de følgende afsnit lavet RCR beregninger.

Det noteres at der for de kosmetiske produkter, hvor der er fundet flere fokusstoffer med samme virkemåde (EAS), også er lavet RCR beregninger. De kosmetiske produkter er bodylotion produkter til gravide hvor der er målt koncentrationer af både propylparaben og butylparaben (produkt numre: EU-K 183; EU-K 182; NEU-K 172; NEU-K 180). Derudover er der også i solcreme til gravide (produkt nummer: EU-K 196), fundet både BHA og propylparaben, hvor begge har en EAS baseret virkemåde. RCR værdierne for disse kosmetiske produkter er beregnet ud fra eksponeringsberegningerne samt de relevante DNEL- og DMEL værdier på samme som i nedenstående afsnit (12.3.1) for eksponerings-beregningerne, hvor der er angivet beregningseksempler for de højest målte koncentrationer af fokusstofferne identificeret for de enkelte kosmetiske produkter, på tværs af analyserne for de enkelte kosmetiske produkter. Der er i det følgende ikke angivet beregningseksempler for eksponeringsberegninger samt RCR beregninger for de overnævnte produktnumre indeholdende to fokusstoffer. De specifikke RCR værdier for disse kosmetiske produkter kan findes i afsnit 12.6.2 ("RCR for de kosmetiske produkter med flere fokusstoffer med samme virkemåde").

12.3.1 Eksponeringsberegninger

I dette afsnit beregnes eksponeringen for de kosmetiske produkter. Da der i nærværende projekt er udvalgt kosmetiske produkter til to målgrupper, gravide/ufødte børn og børn under 3 år, er der lavet et beregningseksempel på hver produkttype (bodylotion, solcreme, aftersun, kropsolie) for den relevante målgruppe.

I de følgende beregningseksempler for den specifikke eksterne og interne dosis er der anvendt de højest målte koncentrationer identificeret for de enkelte kosmetiske produkter, på tværs af analyserne for de enkelte kosmetiske produkter. Der er angivet et beregningseksempel for et enkelt stof for de enkelte kosmetiske produkter. Da der ikke blev fundet D4 i analyserne, er der angivet et beregningseksempel baseret på detektionsgrænsen for analyserne på 30 mg/kg. Da analyserne indikerer et muligt indhold under detektionsgrænsen, kan dette betragtes som worst-case.

På baggrund af den dermale absorption kan den interne systemiske dosis (SED) beregnes ud fra følgende i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021a):

$$SED = E_{\text{produkt}} \times C/100 \times DA_p/100$$

Hvor E_{produkt} (mg/kg lgv/d) er den estimerede daglige eksponering, C (%) = koncentrationen af stoffet og DA_p (%) = den dermale absorption.

$$\text{Intern dosis} = \text{Ekstern eksponering} \times \text{absorption}$$

I nedenstående eksempler beregnes eksterne eksponeringer og interne doser (defineret som SED) for gravide og børn under 3 år.

Gravide/ufødte:

Bodylotion (produkt NEU-K 180):

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af bodylotion et dagligt forbrug på 7,82 g/d. Med et indhold af **butylparaben** på 0,045 % vil en kvinde på 60 kg dermed blive eksponeret for:

Eksponering (eksternt) =

$$(7,82 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,00045) / 60 \text{ kg} = \underline{59 \text{ } \mu\text{g butylparaben/ kg lgv/ d}}$$

Intern dosis ($\mu\text{g/ kg lgv/ d}$) =

$$59 \text{ } \mu\text{g butylparaben/ kg/ d} \times 3,7 \% = 2,2 \text{ } \mu\text{g butylparaben/ kg/ d}$$

Solcreme (produkt EU-K 196):

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af solcreme et dagligt forbrug på 18 g/d. Med et indhold af **BHA** på 0,008 % vil en kvinde på 60 kg dermed blive eksponeret for:

$$\text{Eksponering (eksternt)} = (18 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,00008) / 60 \text{ kg} = \underline{24 \text{ } \mu\text{g BHA/ kg lgv/ d}}$$

$$\text{Intern dosis (} \mu\text{g/ kg lgv/ d)} = 24 \text{ } \mu\text{g BHA/ kg/ d} \times 0,4 \% = 0,1 \text{ } \mu\text{g BHA/ kg/ d}$$

Det skal dog bemærkes, at anbefalingerne fra sundhedsmyndighederne er på 36 g. er applikation svarende til 72 g/dag^{11, 12}. Dette er det firedobbelte højere af de anvendte 18 g/d, som angivet i SCCS (2021a). De 18 g/d er imidlertid anvendt i denne rapport, da det anbefales af SCCS, og idet samme mængde er anvendt i tidligere risikovurderinger. Det betyder dog, at eksponeringen fra solcremer formentlig er undervurderet, særligt hvis forbrugeren følger sundhedsmyndighedernes anbefalinger ift. beskyttelse mod solen.

Aftersun (produkt NEU-K 192):

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2016) anvendes der ved risikovurdering af bodylotion et dagligt forbrug på 7,82 g/d. Baseret på et sammenligneligt brugsscenarie vurderes det, at mængden af aftersun er sammenlignelig med mængden af bodylotion, i dette tilfælde 7,82 g/d. Denne værdi vil blive brugt i den følgende beregning af eksponeringsscenariet. Med et indhold af 0,15 % **propylparaben** vil en kvinde på 60 kg dermed blive eksponeret for:

$$\text{Eksponering (eksternt)} (7,82 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,0015) / 60 \text{ kg} = \underline{196 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg lgv/ d}}$$

$$\text{Intern dosis (} \mu\text{g/ kg lgv/ d)} = 196 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg/ d} \times 3,7 \% = 7,3 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg/ d}$$

Kropsolie (produkt NEU-K 181):

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af bodylotion et dagligt forbrug på 7,82 g/d. Baseret på et sammenligneligt brugsscenarie vurderes det, at mængden af kropsolie er sammenlignelig med mængden af bodylotion, i dette tilfælde 7,82 g/d. Denne værdi vil blive brugt i den følgende beregning af eksponeringsscenariet. For kropsolie er der identificeret et indhold af **propylparaben** på 0,098 % og **BHT** på 0,023 %. En kvinde på 60 kg vil dermed blive eksponeret for:

¹¹ Brev fra Miljøministeriet til SCCS dateret 26. oktober 2021.

¹² <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Faktaark-solbeskyttelse/SolcremeX.ashx?la=da&hash=0AF74491A5027C0F2D30914C51FE032CC3D173CD>

Eksposering (eksternt) propylparaben: $(7,82 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,00098) / 60 \text{ kg} = \underline{128 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg lgv/ d}}$

Intern dosis (propylparaben): $128 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg/ d} \times 3,7 \% = 4,7 \text{ } \mu\text{g propylparaben/ kg/ d}$

Eksposering (eksternt) BHT: $(7,82 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,00023) / 60 \text{ kg} = \underline{30 \text{ } \mu\text{g BHT/ kg lgv/ d}}$

Intern dosis (BHT): $30 \text{ } \mu\text{g BHT/ kg/ d} \times 0,4 \% = 0,1 \text{ } \mu\text{g BHT/ kg/ d}$

Det noteres at i dette eksempel er der udover propylparaben også fundet BHT. Der er lavet beregninger for begge fokusstoffer da der kun er udført analyser på ét kropsolie produkt. I det følgende er der lavet RCR beregninger for disse to stoffer i kropsolie produktet.

Børn under 3 år:

Solcreme (produkt NEU-K 193):

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) er forholdet mellem hudens overfladeareal og kropsvægt 1,6 gange større hos børn på 1 år sammenlignet med voksne. Dette betyder, at ved samme eksposering pr. cm^2 vil eksposeringen være 1,6 gange højere pr. kg legemsvægt for børn på 1 år sammenlignet med voksne. Med dette som udgangspunkt, og med et barn på 1 år som repræsentant for gruppen af børn under 3 år, kan følgende eksposering beregnes:

Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af solcreme et dagligt forbrug på 18 g/d. Med et indhold af **D4** på 0,003 % (30 mg/kg) vil et barn dermed blive eksponeret for:

Eksposering (eksternt) $(18 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ } \mu\text{g/g} \times 0,00003) / 60 \text{ kg} \times 1,6 = \underline{14,4 \text{ } \mu\text{g D4/ kg lgv/ d}}$

Intern dosis $(\mu\text{g/ kg lgv/ d}) = 14,4 \text{ } \mu\text{g D4/ kg lgv/ d} \times 0,5 \% = \underline{0,072 \text{ } \mu\text{g D4/ kg lgv/ d}}$

Ovenstående eksposeringsscenarier vurderes at være realistiske, da der er anvendt de højeste målte koncentrationer identificeret for de enkelte kosmetiske produkter samt forbrugsmængder i overensstemmelse med guidance dokument for kosmetiske produkter (SCCS, 2021a).

I tabellen nedenfor ses eksposeringsestimerne for de højeste målte koncentrationer i de kosmetiske produkter, på tværs af analyserne for de enkelte kosmetiske produkter.

For de kosmetiske produkter, hvor der er fundet flere fokusstoffer med samme virkemåde, er der adderet bidrag for de enkelte stoffer i forbindelse med en overordnet risikovurdering. Dette er primært i udvalgte bodylotion produkter til gravide hvor der er målt koncentrationer af både propylparaben og butylparaben (produkt numre: EU-K 183; EU-K 182; NEU-K 172; NEU-K 180), som begge har en EAS baseret virkemåde. Derudover er der også i solcreme til gravide (produkt nummer: EU-K 196) fundet både BHA og propylparaben, hvor begge har en EAS baseret virkemåde.

TABEL 32. Eksponeringsestimater for de højeste målte koncentrationer af BHA, BHT, propylparaben og butylparaben i solcreme, kropsolie, bodylotion og aftersun for gravide samt solcreme for børn under 3 på tværs af målingerne for produktgrupperne. Der er derfor forskellige produktnumre for produktgrupperne da højeste målte koncentrationer er fra forskellige analyser for de forskellige produktgrupper. Der blev ikke identificeret D4 over detektionsgrænsen. Der er beregnet eksponeringsestimater af D4 for gravide og børn under 3 år for de samme kosmetiske produkter ved brug af detektionsgrænseværdien på 30 mg/kg (svarende til 0,003 %). I tabellen er angivet målgruppe, kropsvægt, dermal absorption samt den eksterne eksponering og interne dosis (se beregningseksempler i den foregående tekst).

	Målgruppe	Kropsvægt (kg)	Koncentration (%)	Brugsscenarie (g/d)	Eksponering, eksternt (µg/kg lgv/d)	Dermal absorption (%)	Intern dosis (SED) (µg/kg lgv/d)
BHA (solcreme) (EU-K 196)	Gravide	60	0,008	18	24	0,4	0,1
BHT (solcreme) (DK-K 198)	Gravide	60	0,008	18	24	0,4	0,1
BHT (kropsolie) (NEU-K 181)	Gravide	60	0,023	7,82	30	0,4	0,12
BHT (bodylotion) (NEU-K 171)	Gravide	60	0,058	7,82	76	0,4	0,3
BHT (solcreme) (NEU-K 193)	Børn under 3 år	(1,6)**	0,047	18	226	0,4	0,9
Butylparaben (bodylotion) (NEU-K 180)	Gravide	60	0,045	7,82	59	3,7	2,2
Propylparaben (solcreme) (EU-K 195)	Gravide	60	0,17	18	510	3,7	19
Propylparaben (bodylotion) (EU-K 183)	Gravide	60	0,099	7,82	129	3,7	4,8
Propylparaben (aftersun) (NEU-K 192)	Gravide	60	0,15	7,82	196	3,7	7,3

	Målgruppe	Kropsvægt (kg)	Koncentration (%)	Brugsscenarie (g/d)	Eksponering, eksternt (µg/kg lgv/d)	Dermal absorption (%)	Intern dosis (SED) (µg/kg lgv/d)
Propylparaben (kropsolie) (NEU-K 181)	Gravide	60	0,098	7,82	128	3,7	4,7
Propylparaben (solcreme) (NEU-K 193)	Børn under 3 år	(1,6)**	0,17	18	816	3,7	30,2
D4 (solcreme)*	Gravide	60	0,003	18	9	0,5	0,045
D4 (bodylotion)*	Gravide	60	0,003	7,82	3,91	0,5	0,020
D4 (aftersun)*	Gravide	60	0,003	7,82	3,91	0,5	0,020
D4 (kropsolie)*	Gravide	60	0,003	7,82	3,91	0,5	0,020
D4 (solcreme)*	Børn under 3 år	(1,6)**	0,003	18	14,4	0,5	0,072

* Da der ikke blevet fundet D4 i analyserne, er der angivet eksponering baseret på detektionsgrænsen for analyserne på 30 mg/kg (0,003%). Da analyserne indikerede et muligt indhold under detektionsgrænsen (på 30 mg/kg), kan dette betragtes som worst-case. Der er ikke angivet et specifikt produktnummer for D4. Der er lavet eksponeringsberegninger for hver enkelte kosmetiske produktgruppe.

**Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) er forholdet mellem hudens overfladeareal og kropsvægt 1,6 gange større hos børn på 1 år sammenlignet med voksne. Dette betyder, at ved samme eksponering pr. cm² vil eksponeringen være 1,6 gange højere pr. kg legemsvægt for børn på 1 år sammenlignet med voksne. Eksponeringen beregnes med dette som udgangspunkt og med et barn på 1 år som repræsentant for gruppen af børn under 3 år.

12.3.2 Risikokarakterisering, enkelt målinger (højeste koncentrationer) på tværs af analyser for de kosmetiske produktgrupper

12.3.2.1 Solcreme (gravide/ufødte)

I nedenstående tabeller beregnes RCR værdier for at belyse graden af risiko ved eksponering for fokusstofferne fra de kosmetiske produktgrupper. For alle beregningerne er der anvendt worst-case-eksponeringsestimater baseret på de højeste målte koncentrationer for hvert enkelt af fokusstofferne i de enkelte kosmetiske produkter, på tværs af analyserne indenfor de enkelte kosmetiske produkter. Der er derfor forskellige produktnumre for solcreme og bodylotion til gravide. For aftersun og kropsolie til gravide er der kun angivet et produktnummer da der for disse kun er foretaget enkelt analyser (ét produkt). Det samme gælder for solcreme til børn under 3 år.

For D4 er der beregnet RCR værdier baseret på detektionsgrænsen for analyserne på 30 mg/kg (0,003%). Der er lavet RCR beregninger for hver enkelte kosmetiske produktgruppe.

De beregnede interne dosisestimer fra foregående tabel (TABEL 31) anvendes til beregning af RCR værdier i forhold til de relevante DNEL eller DMEL værdier med og uden brug af MAF.

Beregningsmetoderne for risikovurderingen er beskrevet i kapitel 11 "Risikovurderingsmetode"

De interne dosisestimer ($\mu\text{g/kg/lgv/d}$), som vist i nedenstående tabel, er beregnet i TABEL 31, og de viste DNEL og DMEL værdier ($\mu\text{g/kg/lgv/d}$) er beskrevet i kapitel 9.

TABEL 33. DNELs for hormonforstyrrende effekter for T virkemåde (**DNEL_T**) eller EAS virkemåde (**DNEL_{EAS}**) samt tilsvarende RCR værdier med og uden MAF **for solcreme til gravide**. RCR værdier er for højeste målte koncentrationer af BHA, BHT og propylparaben, på tværs af analyserne for solcreme til gravide. RCR for D4 er baseret på detektionsgrænsen for analyserne, sat til 30 mg/kg (0,003%). Alle tal er i interne doser og angivet i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt: Solcreme	Koncentra- tion (%)	Eksponering (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DNEL _T	RCR m. MAF*** DMEL _T	RCR m. MAF*** DNEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DMEL _{EAS}
BHA (EU-K 196)	0,008	0,1	1000	100	100	10	0,0001	0,001	0,001	0,01	0,001	0,01	0,01	0,1
BHT (DK-K 198)	0,008	0,1	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,0004	0,004	-	-	0,004	0,04	-	-
Butylparaben	-	-	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylparaben (EU-K 195)	0,17	19	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,95	9,5	-	-	9,5	95
D4	0,003*	0,045**	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,001	0,01	-	-	0,01	0,1

"-": ingen beregning

*D4: Detektionsgrænsen er sat til 30 mg/kg for D4 analyserne

**D4: $(18 \text{ g/d} \times 106 \times 0,00003 / 60 \text{ kg} = 9 \text{ µg /kg lgv /d} \times 0,5 \% \text{ /dermal absorption}) = 0,045 \text{ ug /kg lgv /d}$

***RCR værdier ved anvendelse af MAF på 10

For solcreme til gravide er der baseret på de højest målte koncentrationer af BHA, BHT og propylparaben, på tværs af analyserne for solcreme til gravide, ikke identificeret en risiko for BHA og BHT (RCR < 1). For propylparaben er der ikke identificeret en risiko (RCR < 1) ved anvendelse af DNEL (tærskel tilgang) uden brug af MAF. Ved anvendelse af DMEL (ikke tærskel tilgang) med og uden brug af MAF er der identificeret en risiko (RCR > 1). Der er ikke identificeret en risiko for D4 baseret på detektionsgrænsen for analyserne.

12.3.2.2 Bodylotion (gravide/ufødte)

TABEL 34. DNELs for hormonforstyrrende effekter for T virkemåde (**DNEL_T**) eller EAS virkemåde (**DNEL_{EAS}**) samt tilsvarende RCR værdier med og uden MAF **for bodylotion til gravide**. RCR værdier er for højeste målte koncentrationer af BHT, butylparaben og propylparaben, på tværs af analyserne for bodylotion til gravide. RCR for D4 er baseret på detektionsgrænsen for analyserne, sat til 30 mg/kg (0,003%). Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt: Bodylotion	Koncentration (%)	Eksposering (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DNEL _T	RCR m. MAF*** DMEL _T	RCR m. MAF*** DNEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DMEL _{EAS}
BHA	-	-	1000	100	100	10	-	-	-	-	-	-	-	-
BHT (NEU-K 171)	0,058	0,3	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,0012	0,012	-	-	0,012	0,12	-	-
Butylparaben (NEU-K 180)	0,045	2,2	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,105	1,05	-	-	1,05	10,5
Propylparaben (EU-K 183)	0,099	4,8	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,235	2,35	-	-	2,35	23,5
D4	0,003*	0,020**	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,0006	0,006	-	-	0,006	0,06

"-": ingen beregning

*D4: Detektionsgrænsen er sat til 30 mg/kg for D4 analyserne

**D4. $(7,82 \text{ g/d} \times 106 \times 0,00003 / 60 \text{ kg} = 3,91 \text{ µg lgv /kg /d} \times 0,5 \% \text{ /dermal absorption}) = 0,020 \text{ ug /kg lgv /d}$

***RCR værdier ved anvendelse af MAF på 10 ved fastsættelse af DNEL værdier

For bodylotion til gravide er der baseret på de højest målte koncentrationer af BHT, butylparaben og propylparaben, på tværs af analyserne for solcreme til gravide, ikke identificeret en risiko for BHT (RCR < 1). For butylparaben og propylparaben er der ikke identificeret en risiko (RCR < 1) ved anvendelse af DNEL (tærskel tilgang) uden brug af MAF. Ved anvendelse af DMEL (ikke tærskel tilgang) med og uden brug af MAF er der identificeret en risiko (RCR > 1). Der er ikke identificeret en risiko for D4 baseret på detektionsgrænsen for analyserne.

12.3.2.3 Aftersun (gravide/ufødte)

TABEL 35. DNELs for hormonforstyrrende effekter for T virkemåde (**DNEL_T**) eller EAS virkemåde (**DNEL_{EAS}**) samt tilsvarende RCR værdier med og uden MAF **for aftersun til gravide**. RCR værdier er den højeste målte koncentration af propylparaben i aftersun til gravide. RCR for D4 er baseret på detektionsgrænsen for analyserne, sat til 30 mg/kg (0,003%). Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt: Aftersun	Koncentration (%)	Eksposering (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DNEL _T	RCR m. MAF*** DMEL _T	RCR m. MAF*** DNEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DMEL _{EAS}
BHA	-	-	1000	100	100	10	-	-	-	-	-	-	-	-
BHT	-	-	250	25	Ej relevant	Ej relevant	-	-	-	-	-	-	-	-
Butylparaben	-	-	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylparaben (NEU-K 192)	0,15	7,3	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,36	3,6		-	3,6	36
D4	0,003*	0,020**	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,0006	0,006	-	--	0,006	0,06

"-": ingen beregning

*D4: Detektionsgrænsen er sat til 30 mg/kg for D4 analyserne

**D4: $(7,82 \text{ g/d} \times 106 \times 0,00003 / 60 \text{ kg} = 3,91 \text{ ug /kg /d} \times 0,5 \% \text{ /dermal absorption}) = 0,020 \text{ ug /kg lgv /d}$

***RCR værdier ved anvendelse af MAF på 10 ved fastsættelse af DNEL værdier

For aftersun til gravide er der baseret på den højest målte koncentration af propylparaben, ikke identificeret en risiko for propylparaben ($\text{RCR} < 1$) ved anvendelse af DNEL (tærskel tilgang) uden brug af MAF. Ved anvendelse af DMEL (ikke tærskel tilgang) med og uden brug af MAF er der identificeret en risiko ($\text{RCR} > 1$). Der er ikke identificeret en risiko for D4 baseret på detektionsgrænsen for analyserne.

12.3.2.4 Kropsolie (gravide/ufødte)

TABEL 36. DNELs for hormonforstyrrende effekter for T virkemåde (**DNEL_T**) eller EAS virkemåde (**DNEL_{EAS}**) samt tilsvarende RCR værdier med og uden MAF **for kropsolie til gravide**. RCR værdier er for den højeste målte koncentration af BHT og propylparaben i kropsolie til gravide. RCR for D4 er baseret på detektionsgrænsen for analyserne, sat til 30 mg/kg (0,003%). Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt: Kropsolie	Koncentration (%)	Eksposering (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DNEL _T	RCR m. MAF*** DMEL _T	RCR m. MAF*** DNEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DMEL _{EAS}
BHA	-	-	1000	100	100	10	-	-	-	-	-	-	-	-
BHT (NEU-K 181)	0,023	0,12	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,0005	0,0048	-	-	0,005	0,048	-	-
Butylparaben	-	-	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylparaben (NEU-K 181)	0,098	4,7	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24
D4	0,003*	0,020**	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,0006	0,006	-	-	0,006	0,06

"-": ingen beregning

*D4: Detektionsgrænsen er sat til 30 mg/kg for D4 analyserne

**D4: $(7,82 \text{ g/d} \times 106 \times 0,00003 / 60 \text{ kg} = 3,91 \text{ ug /kg /d} \times 0,5 \% \text{ /dermal absorption}) = 0,020 \text{ ug /kg lgv /d}$

***RCR værdier ved anvendelse af MAF på 10 ved fastsættelse af DNEL værdier

For kropsolie til gravide er der baseret på den højest målte koncentration af BHT og propylparaben, ikke identificeret en risiko for BHT ($RCR < 1$). For propylparaben er der ved anvendelse af DNEL (tærskel tilgang) uden brug af MAF ikke identificeret en risiko ($RCR < 1$). Ved anvendelse af DMEL (ikke tærskel tilgang) med og uden brug af MAF er der identificeret en risiko ($RCR > 1$). Der er ikke identificeret en risiko for D4 baseret på detektionsgrænsen for analyserne.

12.3.2.5 Solcreme (børn under 3 år)

TABEL 37. DNELs og DMELs for hormonforstyrrende effekter for T modalitet (DNEL_T og DMEL_T) eller EAS modaliteter (DNEL_{EAS} og DMEL_{EAS}) samt RCR værdier for solcreme til **børn under 3 år**. RCR værdier er den højeste målte koncentration af BHT og propylparaben i solcreme til børn under 3 år. RCR for D4 er baseret på detektionsgrænsen for analyserne, sat til 30 mg/kg (0,003%). Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt: Solcreme	Ekspone- ring (%)	Ekspone- ring (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DNEL _T	RCR m. MAF*** DMEL _T	RCR m. MAF*** DNEL _{EAS}	RCR m. MAF*** DMEL _{EAS}
BHA	-	-	1000	100	100	10	-	-	-	-	-	-	-	-
BHT (NEU-K 193)	0,047	0,9	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,0036	0,036	-	-	0,036	0,36	-	-
Butylparaben	-	-	Ej relevant	Ej rele- vant	20	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylpara- ben (NEU-K 193)	0,17	30,2	Ej relevant	Ej rele- vant	20	2	-	-	1,51	15,1	-	-	15,1	151
D4	0,003*	0,072**	Ej relevant	Ej rele- vant	36	3,6	-	-	0,002	0,02	-	-	0,02	0,2

"-": ingen beregning

*Detektionsgrænsen er sat til 30 mg/kg for D4 analyserne

** $(18 \text{ g/d} \times 106 \times 0,00003 / 60 \text{ kg} = 9 \text{ ug /kg /d} \times 0,5 \% \text{ /dermal absorption}) = 0,045) \times 1,6 = 0,072 \text{ ug /kg lgv /d}$

***RCR værdier ved anvendelse af MAF på 10 ved fastsættelse af DNEL værdier

For solcreme til børn under 3 år er der baseret på den højest målte koncentration af BHT og propylparaben, ikke identificeret en risiko for BHT (RCR < 1). For propylparaben er der ved anvendelse af DNEL (tærskel tilgang) samt DMEL (ikke tærskel tilgang) med og uden brug af MAF identificeret en risiko (RCR > 1). Der er ikke identificeret en risiko for D4 baseret på detektionsgrænsen for analyserne.

RCR værdien for propylparaben i solcreme til børn under 3 år er over 1 (1,51) hvilket indikerer en risiko ved brug af RCR risikovurderingsmetoden. Denne værdi er baseret på en DNEL tilgang som stadig er normal praksis ved risikovurdering af ED stoffer. Ved brug af DMEL tilgang (uden tærskel) samt brug af MAF bliver risikoen større. Den tilsvarende MoS værdi, som bruges ved risikovurdering af indholdsstoffer i kosmetiske produkter, ligger på 110 (bilag 9), hvilket indikerer at der ikke er risiko ved anvendelse. I eksponeringsscenariet for denne beregning er der anvendt en lavere brugsmængde end sundheds- og miljømyndighederne påpeger der skal anvendes, for at opnå en optimal beskyttelse. Det vurderes derfor ikke relevant at forfine RCR beregningen.

12.4 RCR - Tekstil, plast- og silikoneprodukter, enkeltstof

Beregningerne nedenfor udleder RCR værdier for at belyse graden af risiko for de enkelte eksponeringsscenarier. For alle beregningerne er der anvendt worst-case-eksponeringsestimater (beskrevet i kapitel 5) med de relevante DNEL eller DMEL værdier for stofferne (fastsat i kapitel 9).

Migrationsanalyserne er baseret på eksponeringsscenarierne, og dermed kan følgende formel anvendes til beregning af den daglige eksponering:

Daglig eksponering: $\text{Eksponering } (\mu\text{g/kg lgv /d}) = (\text{produktareal}_{\text{kontakt}} (\text{cm}^2) \times \text{migration}_{\text{målt}} (\mu\text{g/cm}^2) \times \text{absorptions fraktion}) / \text{kg lgv}$

RCR værdier baseret på LOD eller LOQ er medtaget for at vurdere, hvorvidt analysemetoden har været tilstrækkelig følsom. Disse RCR værdier kan dog ikke blive betragtet som et reelt eksponeringspotentiale. I de tilfælde hvor RCR-værdien er over 1, og hvor eksponeringen er beregnet ud fra LOQ eller LOD, betyder dette, at analysemetoden ikke har været følsom nok til at kunne frikende produkterne for risiko for pågældende stof(fer), dvs. det vil være nødvendigt med en mere følsom analysemetode for at risikovurdere produkterne

12.4.1 BPA fra tekstil og plastprodukter samt propylparaben i tekstilprodukter

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for BPA i tekstil- og plastprodukter er angivet i TABEL 19 (kapitel 8).

Absorptionen for BPA er angivet i EFSA (2015): Oral indtagelse 100 %, dermal optagelse 10 % (termopapir) og 50 % (kosmetik). Som angivet i kapitel 12.2.4 anvendes i nærværende rapport en dermal absorption på 10 %.

For BPA var detektionsgrænsen (LOD) ved metoden 2 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) var 6 ng/cm². For at opstille worst-case-eksponeringsestimaterne anvendes ved migrationsmålingerne < LOD eller < LOQ og worst-case migrationsværdier på henholdsvis 5,9 µg/cm² og 1,9 µg/cm².

TABEL 38. Eksponeringsestimater for BPA (Bisphenol A) fra tekstil- og plastprodukter

Produkt	Produkt nr.	Migration* (µg/cm ²)	Areal (cm ²)	Eksponering, eksternt (ug/d)	Målgruppe	Eksponeringsvej	Absorption (%)	Intern dosis (µg/d)	Legemsvægt (kg)	Eksponering (µg/kg lgv/d)
Sokker	DK-T 122	0,0059 ** (<LOQ)	204	1,2	Børn 3 år	Dermal	10	0,12	14	0,0086
Strømpebukser	DK-T 136	0,0019 (<LOD)	1947	3,7	Børn under 3 år	Dermal	10	0,37	8,9	0,042
Sokker	NEU-T 116	0,0029 *** (<LOQ)	154	0,45	Børn 3 år	Dermal	10	0,045	14	0,0031
Sutteskjold	EU-P 3	0,0119 **** (<LOQ)	10,3	0,12	Børn under 3 år	Oral	100	0,12	8,9	0,014
Mobilcover	DK-P 35	0,0019 (<LOD)	108,8	0,21	Gravide	Dermal	10	0,021	60	0,00034

* < LOD angiver at migrationskoncentrationen har været under detektionsgrænsen. <LOQ angiver at migrationskoncentrationen har været under kvantificeringsgrænsen.

** Der er bestemt BPA i migrationsvæsken over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ). En worst-case værdi på 5,9 µg/cm² er derfor anvendt.

*** Migrationsanalysen er foretaget på 20 cm² stof i stedet for 10 cm², hvorfor LOQ (3µg/cm²) og LOD er lavere. Da migrationsmålingen er angivet til at være højere end LOD og lavere end LOQ anvendes 2,9 µg/cm².

**** Der måtte her anvendes et større volumen for at få sutteskjoldet, der buer, dækket af migrationsvæske. LOQ og LOD er derfor højere. Der er bestemt et indhold af BPA over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ) i den ene af de to bestemmelser.

Beregningseksempel:

$$\begin{aligned} \text{Daglig eksponering (BPA, DK-T 122)}_{\text{barn 3 år}} &= (\text{produktareal}_{\text{kontakt}}(\text{cm}^2) \times \text{migration}_{\text{målt}}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times \text{absorption}) / \text{kg lgv} \\ &= (204\text{cm}^2 \times 0,0059 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 10 \%) / 14 \text{ kg} = 0,0086 \mu\text{g}/\text{kg lgv} / \text{d} \end{aligned}$$

TABEL 39. DNELs og DMELs for BPA, samt RCR værdier for BPA i tekstil- og plastprodukter. Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Produkt nr.	Produkt-type	Mål-gruppe	Daglig intern dosis (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg/d)	DMEL _T (µg/kg/d)	DNE-L _{EAS} (µg/kg/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
DK-T 122	Sokker	Børn 3 år	0,009	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,036	0,36	-	-	0,36	3,6
DK-T 136	Strømpebukser	Børn under 3 år	0,042	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,17	1,7	-	-	1,7	17
NEU-T 116	Sokker	Børn 3 år	0,0032	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,013	0,13	-	-	0,1	1,3
EU-P 3	Sutteskjold	Børn under 3 år	0,014	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,057	0,57	-	-	0,57	5,7
DK-P 35	Mobilcover	Gravide	0,0003	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,0013	0,013	-	-	0,013	0,13

"-": Ingen beregning

*** Der måtte her anvendes et større volumen for at få sutteskjoldet, der buer, dækket af migrationsvæske. LOQ og LOD er derfor højere. Der er bestemt et indhold af BPA over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ) i den ene af de to bestemmelser.

Af ovenstående tabel vil beregninger baseret på LOD ikke blive anvendt videre i risikovurderingen med eksponeringskilder og kombineret eksponering, da denne RCR værdi udelukkende vedrører analyseopsætningen og ikke et reelt eksponeringspotentiale. Dette gælder DK-T 136 og DK-P 35. I de tilfælde hvor RCR værdien er over 1, og hvor eksponeringen er beregnet ud fra LOQ eller LOD, betyder dette, at analysemetoden ikke har været følsom nok til at kunne frikende produkterne for risiko for pågældende

stof(fer), dvs. at det vil være nødvendigt med en mere følsom analysemetode for at risikovurdere produkterne. I ovenstående tabel er dette ikke tilfældet for nogle af de beregnede RCR værdier ved anvendelse af DNEL_{EAS} uden MAF. I ovenstående tabel er der RCR værdier over 1 for DMEL og ved anvendelse af MAF. Det kan derfor konkluderes, at analysen er tilstrækkelig følsom ved risikovurdering med DNEL, men ikke ved risikovurdering med DMEL eller MAF (både DNEL og DMEL).

12.4.2 Propylparaben fra tekstil og plastprodukter

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for propylparaben i tekstil- og plastprodukter er angivet i TABEL 19 (kapitel 8).

Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden var 1 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 2 ng/cm² for propylparaben. For at opstille worst-case-eksponeringsestimerne anvendes ved migrationsmålingerne < LOD eller < LOQ worst-case-migrationsværdier på henholdsvis 0,9 µg/cm² og 1,9 µg/cm².

Dermal absorptionsrate for propylparaben er angivet som i SCCS (2021b): dermal optagelse 3,7 %. En absorption ved oral indtagelse er antaget til at være 100 % i beregningerne.

TABEL 40. Eksponeringsestimer for propylparaben fra tekstil- og plastprodukter

Produkt	Produkt nr.	Migration (µg/cm ²)	Areal (cm ²)	Eksponering, eksternt (ug/d)	Målgruppe	Eksponeringsvej	Absorption (%)	Intern dosis (µg/d)	Legemsvægt (kg)	Eksponering (µg/kg lgv/d)
Sokker	DK-T 122	0,003	204	0,61	Børn 3 år	Dermal	3,7	0,023	14	0,0016
Strømpebukser	DK-T 136	0,014	1947	27,26	Børn under 3 år	Dermal	3,7	1,01	8,9	0,11
Sokker	NEU-T 116	0,0009 (<LOD)	154	0,14	Børn 3 år	Dermal	3,7	0,005	14	0,00037
Sutteskjold	EU-P 3	0,0039* (< LOQ)	10,3	0,04	Børn under 3 år	Oral	100	0,04	8,9	0,0045
Mobilcover	DK-P 35	0,0009 (<LOD)	108,8	0,098	Gravide	Dermal	3,7	0,004	60	0,00006

< LOD angiver at migrationskoncentrationen har været under detektionsgrænsen. <LOQ angiver at migrationskoncentrationen har været under kvantificeringsgrænsen

* Der måtte her anvendes et større volumen for at få sutteskjoldet, der buer, dækket af migrationsvæske. LOQ og LOD er derfor højere. Der er bestemt et indhold af BPA over detektionsgrænsen (LOD), men under kvantificeringsgrænsen (LOQ) i den ene af de to bestemmelser.

TABEL 41. DNELs og DMELs for propylparaben, samt RCR værdier for propyl i tekstil- og plastprodukter. Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9).

Produkt nr.	Produkt-type	Målgruppe	Intern dosis (µg/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg/d)	DMEL _T (µg/kg/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
DK-T 122	Sokker	Børn 3 år	0,0016	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,000081	0,00081	-	-	0,00081	0,0081
DK-T 136	Strømpebukser	Børn under 3 år	0,11	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,0057	0,054	-	-	0,057	0,57
NEU-T 116	Sokker	Børn 3 år	0,00037	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,000018	0,00018	-	-	0,00018	0,0018
EU-P 3	Sutte-skjold	Børn under 3 år	0,0045	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,00023	0,0023	-	-	0,0023	0,023
DK-P 35	Mobilcover	Gravide	0,00006	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,0000030	0,000030	-	-	0,000030	0,00030

"-": Ingen beregning

Af ovenstående tabel vil beregninger baseret på LOD ikke blive anvendt videre i risikovurderingen med eksponeringskilder og kombineret eksponering, da sådanne RCR værdier udelukkende vedrører analyseopsætningen og ikke et reelt eksponeringspotentiale. Dette gælder produkt nr. NEU-T 116, EU-P 3 og DK-P 35.

Der er i nærværende projekt kvantificeret to målte migrationer ved analyse, som vurderes anvendelig i de videre beregninger. Dette gælder DK-T 122 og DK-T 136.BHT i plastprodukter

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for BHT i de to plastprodukter er angivet i TABEL 20 (kapitel 8). Detektionsgrænsen (LOD) ved metoden er 30 ng/cm², mens kvantificeringsgrænsen (LOQ) er 80 ng/cm² for BHT.

Absorptionsraten for BHT er angivet i SCCS (2021c) til at være 0,4 % for dermal optag og 100 % ved oral indtagelse.

TABEL 42. Eksponeringsestimater for BHT i plastprodukter

Produkt	Produkt nr.	Migration* (µg/cm ²)	Areal (cm ²)	Eksponering, eksternt (ug/d)	Målgruppe	Ekspone- ringsvej	Absorption (%)	Intern dosis (µg/d)	Legemsvægt (kg)	Eksponering (µg/kg lgv/d)
Mobilcover	DK-P 34	0,029* (<LOD)	110,2	3,1958	Gravide	Dermal	0,4	0,013	60	0,00021
Pop It, baby	DK-P 56	0,029 (<LOD)	62,7	1,8183	Børn under 3 år	Oral	100	1,82	8,9	0,20

"< LOD" angiver at migrationskoncentrationen har været under detektionsgrænsen. "<LOQ" angiver at migrationskoncentrationen har været under kvantificeringsgrænsen

* Analysen indikerede et indhold af BHT i migrationsvæsken under detektionsgrænsen (LOD).

TABEL 43. DNELs og DMELs for BHT, samt RCR værdier for BHT i plastprodukter. Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9).

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	Intern dosis (ug/kg lgv/d)	DNEL _T (µg/kg/d)	DMEL _T (µg/kg/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
DK-P 34	Mobilcover	Gravide	0,00021	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00	-	-
DK-P 56	Pop It, baby	Børn under 3 år	0,20	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,00066	0,0066	-	-	0,0082	0,082	-	-

"-": Ingen beregning

Da migrationsanalyserne for produkt nr. DK-P 34 indikerer en migration af BHT under detektionsgrænsen, kan denne værdi anvendes i de videre beregninger som en worst-case- antagelse. For produkt nr. DK-P 56 vil denne RCR værdi ikke anvendes i de videre beregninger, da den udelukkende er baseret på LOD og udelukkende vedrører analyseopsætningen og ikke et reelt eksponeringspotentiale.

12.4.3 D4 i silikoneprodukter

Resultaterne af de udførte migrationsanalyser for D4 i de 12 silikoneprodukter er angivet i TABEL 21 (Kapitel 8). Resultaterne angiver, at D4 ikke blev fundet i migrationsanalyserne for de udvalgte produkter. For at vurdere anvendelsen af en detektionsgrænse på 2 µg/cm² ved migrationsanalyserne beregnes RCR værdier for en migration på 1,9 µg/cm² for udvalgte produkter til migrationsanalyserne.

TABEL 44. Eksponeringsestimater for D4 i silikoneprodukter

Produkt	Produkt nr.	Migration* (µg/cm ²)	Areal (cm ²)	Eksponering, eksternt (ug/d)	Målgruppe	Eksponeringsvej	Absorption (%)	Intern dosis (µg/d)	Legemsvægt (kg)	Eksponering (µg/kg lgv/d)
Pop It	DK-S 57	1,9 (<LOD)	118,8	226	Børn 3 år	Dermal	0,5	1,1	14	0,081
Pop It	EU-S 53	1,9 (<LOD)	900	1710	Børn 3 år	Dermal	0,5	8,6	14	0,61
Pop It, baby	DK-S 56	1,9 (<LOD)	62,7	119	Børn under 3 år	Oral	52	62	8,9	7,0
Pop It, arm	DK-S 54	1,9 (<LOD)	37,4	71	Gravide	Dermal	0,5	0,36	60	0,0059
Urrem	DK-S 201	1,9 (<LOD)	37,4	71	Gravide	Dermal	0,5	0,36	60	0,0059
Urrem	DK-S 202	1,9 (<LOD)	40,8	78	Gravide	Dermal	0,5	0,39	60	0,0065
iPad/tablet	NEU-S 81	1,9 (<LOD)	478	908	Børn 3 år	Dermal	0,5	4,5	14	0,32
iPad/tablet	EU-S 84	1,9 (<LOD)	513	975	Børn 3 år	Dermal	0,5	4,9	14	0,35
iPad/tablet	DK-S 89	1,9 (<LOD)	360	684	Børn 3 år	Dermal	0,5	3,4	14	0,24
Bidering	EU-S 71	3,9** (<LOD)	45	176	Børn under 3 år	Oral	52	91	8,9	10
Bidering	NEU-S 66	1,9 (<LOD)	39,2	74	Børn under 3 år	Oral	52	39	8,9	4,4
Bidering	DK-S 74	3,9** (<LOD)	57,8	225	Børn under 3 år	Oral	52	117	8,9	13

* "< LOD" angiver at migrationskoncentrationen har været under detektionsgrænsen. "<LOQ" angiver at migrationskoncentrationen har været under kvantificeringsgrænsen

** Her er der anvendt en dobbelt så stor mængde migrationsvæske, hvorfor den anvendte migrationsværdi er dobbelt så stor, som for de andre produkter.

Beregningseksempel:

$$\begin{aligned} \text{Daglig eksponering (D4, DK-S 57)}_{\text{børn 3 år}} &= (\text{produktareal}_{\text{kontakt}}(\text{cm}^2) \times \text{migration}_{\text{målt}}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times \text{absorption}) / \text{kg lgv} \\ &= (118,8\text{cm}^2 \times 1,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 0,5 \%) / 14 \text{ kg} = 0,0081 \mu\text{g}/\text{kg lgv} / \text{d} \end{aligned}$$

TABEL 45. DNELs og DMELs for D4, samt RCR værdier for D4 i silikoneprodukter. Alle tal er i interne doser og i $\mu\text{g}/\text{kg lgv}/\text{d}$ (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med fed.

Produkt nr.	Produkttype	Målgruppe	Intern dosis ($\mu\text{g}/\text{kg lgv}/\text{d}$)	DNEL _T ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	DMEL _T ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	DNEL _{EAS} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	DMEL _{EAS} ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
DK-S 57	Pop It	Børn 3 år	0,081	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,0022	0,022	-	-	0,022	0,22
EU-S 53	Pop It	Børn 3 år (dermal)	0,61	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,017	0,17	-	-	0,17	1,7
DK-S 56	Pop It (baby)	Børn under 3 år (oral)	7,0	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,19	1,93	-	-	1,93	19,33
DK-S 54	Pop It, arm	Gravide	0,0059	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,00016	0,0016	-	-	0,0016	0,016
DK-S 201	Urrem	Gravide	0,0059	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,00016	0,0016	-	-	0,0016	0,016
DK-S 202	Urrem	Gravide	0,0065	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,00018	0,0018	-	-	0,0018	0,018
NEU-S 81	iPad/tablet	Børn 3 år	0,32	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,009	0,09	-	-	0,09	0,90
EU-S 84	iPad/tablet	Børn 3 år	0,35	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,010	0,10	-	-	0,10	0,97
DK-S 89	iPad/tablet	Børn 3 år	0,24	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,007	0,07	-	-	0,07	0,68
EU-S 71	Bidering	Børn under 3 år	10,25	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,28	2,9	-	-	2,9	29
NEU-S 66	Bidering	Børn under 3 år	4,35	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,12	1,2	-	-	1,2	12
DK-S 74	Bidering	Børn under 3 år	13,17	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	-	-	0,37	3,7	-	-	3,7	37

"-": Ingen beregning

Af ovenstående tabel vil ingen af beregningerne blive anvendt videre i risikovurderingen, da disse er baseret på LOD. Dermed vedrører RCR værdierne udelukkende analyseopsætningen og ikke et reelt eksponeringsscenario. I de tilfælde hvor RCR værdien er over 1, og hvor eksponeringen er beregnet ud fra LOQ eller LOD, betyder dette, at analysemetoden ikke har været følsom nok til at kunne frikende produkterne for en risiko for pågældende stof(fer), dvs. det vil være nødvendigt med en mere følsom analysemetode for at risikovurdere produkterne. I ovenstående tabel er alle RCR værdier beregnet ved anvendelse af $DNEL_{EAS}$ uden MAF alle under 1 og analysemetoden har derfor været tilstrækkelig følsom. Det skal dog bemærkes, at disse beregninger er foretaget som worst-case, dvs. der er anvendt det totale areal for alle produkter og ikke kun det areal, som børn (babyer) rent faktisk putter i munden (bideringe) eller holder i hænderne. Den reelle eksponering vurderes således at kunne være væsentlig lavere.

12.4.4 Opsummering af risikovurdering for migrationsanalyser for udvalgte produkter

TABEL 46 nedenfor opsummerer RCR-værdier baseret på migrationsmålinger > LOD. Dog indgår en enkelt måling med en migrationsmåling < LOD, da denne analyse indikerer et indhold af BHT i migrationsvæsken. Disse værdier vil blive inkluderet i de videre risikoberegninger.

TABEL 46. Oversigt over risikoberegningerne med migrationsmåling > LOD. Opsummering af risikovurdering for udvalgte produkter. DNELs og DMELs for målte fokusstoffer, samt RCR værdier for fokusstofferne i de udvalgte produkter. Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier > 1 er markeret med **fed**.

Stof	Produkt nr.	Produkt-type	Mål-gruppe	Daglige interne dosis (ug/kg lgv/d)*	DNEL _T (µg/kg/d)	DMEL _T (µg/kg/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BPA	DK-T 122	Sokker	Børn 3 år	0,009 (v. LOQ)	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,036	0,36	-	-	0,36	3,6
BPA	NEU-T 116	Sokker	Børn 3 år	0,0032 (v. LOQ)	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,01	0,1	-	-	0,1	1,3
BPA	EU-P 3	Sutteskjold	Børn under 3 år	0,011 (v. LOQ)	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	-	-	0,057	0,57	-	-	0,57	5,7
Propylparaben	DK-T 122	Sokker	Børn 3 år	0,0016 (måling > LOQ)	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,000081	0,00081	-	-	0,00081	0,0081
Proylparaben	DK-T 136	Strømpbukser	Børn under 3 år	0,092 (måling > LOQ)	Ej relevant	Ej relevant	20	2	-	-	0,0057	0,057	-	-	0,057	0,57
BHT	DK-P 34	Mobilcover	Gravide	0,00021 (v. LOD)	250	25	Ej relevant	Ej relevant	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00	-	-

"-": Ingen beregning. "*" "< LOD" angiver at beregningen er baseret på en antaget/teoretisk worst-case migrationskoncentrationen under detektionsgrænsen. "<LOQ" angiver at beregningen er baseret på en antaget/teoretisk worst-case migrationskoncentrationen under kvantificeringsgrænsen.

De ovenstående RCR-værdier er beregnet på worst-case antagelser mht. eksponeringstid og -areal. Derfor bør de tre beregninger som resulterede i RCR-værdier over 1 forfinnes (alle for BPA). Det vurderes at følgende parametre kan forfinnes i de tre relevante beregninger:

DK-T 122 og NEU-T 116 (Sokker, børn 3 år): Areal af produkt kan ikke forfinnes. Tiden for eksponeringen kan justeres fra worst-case 14 timer til et realistisk worst case gennemsnit på 12 timer. Migrationsmålingen for DK-T 122 var lig $0,0059 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ for 14 timer. Denne migration kan omregnes til 12 timer ved at antage en konstant migration:

$$\text{Migration (DK-T 122)}_{\text{forfinet tid, 12 timer}} = (0,0059 \mu\text{g}/\text{cm}^2 / 14) \times 12 = 0,0051 \mu\text{g}/\text{cm}^2.$$

EU-P 3 (Sutteskjold, børn under 3 år): Areal af produkt kan forfinnes fra $10,3 \text{ cm}^2$. Hertil kan tiden for eksponeringen justeres fra 7,7 timer (worst-case)

Areal (EU-P 3)_{forfinet areal} = 5 cm^2 (produktet er ikke et "typisk" sutteskjold, men et sutteskjold, hvor der er en mindre kontakt end ved "typiske" sutteskjold)

Tid (EU-P 3)_{forfinet tid} = 3,6 timer (et højt gennemsnit – se kapitel 5.5)

Ved anvendelse af ovenstående forfinelse fås følgende RCR-værdier:

TABEL 47. Forfinet brugsscenarier for enkeltprodukter m. RCR > 1. DNELs og DMELs for målte fokusstoffer, samt RCR værdier for fokusstofferne i de udvalgte produkter. Alle tal er i interne doser og i µg/kg lgv/d (fra kapitel 9). RCR værdier >1 er markeret med **fed**.

Stof	Produkt nr.	Pro- dukt- type	Mål- gruppe	Daglig intern do- sis (ug/kg lgv/d)*	DNEL _T (µg/kg/d)	DMEL _T (µg/kg/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BPA	DK-T 122	Sukker	Børn 3 år	0,0073 (v. LOQ)	Ej vurde- ret	Ej vurde- ret	0,24	0,024	-	-	0,031	0,31	-	-	0,31	3,1
BPA	NEU-T 116	Sukker	Børn 3 år	0,0027 (v. LOQ)	Ej vurde- ret	Ej vurde- ret	0,24	0,024	-	-	0,011	0,11	-	-	0,11	1,1
BPA	EU-P 3	Sutte- skjold	Børn under 3 år	0,067 (v. LOQ)	Ej vurde- ret	Ej vurde- ret	0,24	0,024	-	-	0,028	0,28	-	-	0,28	2,8

"-": Ingen beregning

En forfinelse af brugsscenarierne fra worst-case til realistisk worst-case gennemsnit har resulteret i lidt lavere RCR-værdier, men alle tre beregninger er stadig større end 1 og indikerer således en risiko for hormonforstyrrende effekter ved opstillede eksponeringsscenarier ved anvendelse af DMEL-tilgangen med anvendelse af MAF. Det bør dog bemærkes at den eksponering der er anvendt her, er beregnet på baggrund af kvantificeringsgrænsen. Dermed kan det reelt ikke vurderes hvorvidt produktet udgør en risiko eller ej.

12.5 RCR for udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler)

I de tre tabeller nedenfor angives RCR værdier for de udvalgte eksponeringskilder, fødevarer, FKM og lægemidler, for hver af de seks fokusstoffer (beregnet på baggrund af eksponeringsdata fra kapitel 10).

Oversigt over beregningerne og tabellerne:

- RCR værdier for det enkelte fokusstof fra den enkelte eksponeringskilde
 - o Fødevarer - TABEL 48
 - o Fødevarekontaktmateriale (FKM) - TABEL 49
 - o Lægemidler - TABEL 50
- RCR værdier for den samlede eksponering fra alle tre eksponeringskilderne for fokusstoffer med samme virkemåde - TABEL 51.
De seks fokusstoffer er adderet ifølge deres virkemåde.
Eksponeringskilder - EAS virkemåde inkluderer D4, BHA, BPA, butylparaben og propylparaben.
Eksponeringskilder - T virkemåde inkluderer BHA og BHT.

I risikovurderingen inkluderes bidrag fra flere ensvirkende stoffer. Derfor er RCR værdierne, i nedenstående tabeller, beregnet for en gennemsnitlige eksponering og ikke en worst-case, da en worst-case betragtning for alle stoffer på én gang ikke anses for realistisk. Hertil er en worst-case betragtning for ét stof fra flere eksponeringskilder heller ikke vurderet realistisk. I RCR beregningerne er der dog anvendt data for worst-case eksponering, når anden data ikke har været tilgængelig (overblik over anvendt data til eksponeringskilderne fremgår af kapitel 10).

Her ses således risikoen for hormonforstyrrende effekter for de enkelte eksponeringskilder fødevarer, FKM og lægemidler. Det fremgår således om summen af eksponering fra flere stoffer med ensvirkende effekt fra de tre kilder kan medføre hormonforstyrrende effekter.

RCR værdier > 1 angiver en risiko og er markeret med **fed**.

TABEL 48. RCR for de seks fokusstoffer med fødevarer som eksponeringskilde. Data for eksponeringen fra fødevarer er angivet i Kapitel 10. Eksponeringsbidrag samt DNEL/DMEL er angivet som intern dosis. RCR værdier > 1 angiver en risiko og er markeret med **fed**.

Fødevarer	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	Målgruppe	Eksposering (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHA*	1000	100	100	10	Gravid	30	0,03	0,3	0,3	3	0,3	3	3	30
					Barn	40	0,04	0,4	0,4	4	0,4	4	4	40
BHT**	250	25	Ej relevant	Ej relevant	Gravid	2,5	0,01	0,1	-	-	0,1	1	-	-
					Barn	10	0,04	0,4	-	-	0,4	4	-	-
Butyl paraben	Ej relevant	Ej relevant	20	2	Gravid	Ikke tilladt	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn		-	-	-	-	-	-	-	-
Propyl paraben	Ej relevant	Ej relevant	20	2	Gravid	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
D4	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	Gravid	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
BPA*** (inkl. FKM)	Ej vurde- ret	Ej vurde- ret	0,24	0,024	Gravid	0,159)	-	-	0,7	6,6	-	-	6,6	66
					Barn	0,375	-	-	1,6	16	-	-	16	156
": Ingen beregning. FKM: fødevarekontaktmaterialer. *Fødevarer (voksen) - eksponering 0,03 mg/kg lgv/d (oral) svarende til 30 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag); Fødevarer (barn ≥ 3) - eksponering 0,04 mg/kg lgv/d (oral) svarende til 40 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag) – Data fra EFSA 2021b ** Fødevarer (voksen) - eksponering 2,5 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag) – Data fra Husøy et al. (2019) (gennemsnitligt estimat). Fødevarer, barn – eksponering 10 µg/kg lgv/d – Data fra EFSA 2012b. ***Inkl. både fødevarer og FKM. Fødevarer (voksen) - eksponering 0,159 ng/kg lgv/d intern dosis svarende til 0,159 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag); Fødevarer (barn) - eksponering 0,375 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag) – Data fra EFSA 2015 (gennemsnitsdata).														

I overstående tabel er der for fødevarer angivet eksponering for BHA, BHT og BPA, sidstnævnte er en samlet værdi for fødevarer og FKM. I nærværende projekt er der ikke identificeret data for propylparaben og D4, imens butylparaben ikke er tilladt i fødevarer.

Beregningerne for BHA, samt BHT_{barn} er baseret på data som afspejler regulering (højeste tilladte koncentrationer) og er dermed ikke baseret på målinger som afspejler en aktuel eksponering (se mere herom i kapitel 10). Anvendelsen af eksponeringsdata for BHA og BHT_{barn} fra fødevarer er dermed vedhæftet en stor usikkerhed (Bredsdorff et al. 2020).

RCR værdierne for BHA eksponering fra fødevarer angiver ikke en risiko ved anvendelse af DNEL uden MAF for hverken T eller EAS virkemåden. For EAS virkemåden resulterer eksponeringen fra fødevarer dog i relative høje RCR værdier over 1 ved anvendelse af MAF. Det skal dog være et opmærksomhedspunkt ved aflæsning af RCR værdierne, at data for BHA eksponeringen fra fødevarer afspejler en teoretisk eksponering fastsat ud fra højeste tilladte indhold (kapitel 10). På trods af en stor usikkerhed medførelseksponeringen fra fødevarer for BHT_{barn}, ikke en risiko ved anvendelse af DNEL_{uden maf}, men først ved anvendelse af DMEL og MAF.

Data for eksponering er baseret på indhold for både BHT og BPA. BPA bidragene, via fødevarer og FKM er dog mindst 6 år gamle (fra EFSA 2015). Der kan være en usikkerhed i data for BPA, men de vurderes stadig relevant at bruge. Det er for BPA værd at bemærke, at eksponeringen fra fødevarer for BPA umiddelbart udgør en risiko for børn ved anvendelse af DNEL uden MAF. Dvs. at der alene ved eksponeringen for BPA via fødevarer og FKM kan være en risiko.

BHT bidragene via fødevarer er fra en nyere reference og vurderes meget relevant at anvende.

TABEL 49. RCR for de seks fokusstoffer med FKM som eksponeringskilde. Data for eksponeringen fra FKM er angivet i Kapitel 10. Eksponeringsbidrag samt DNEL/DMEL er angivet som intern dosis.

FKM	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	Mål- gruppe	Ekspone- ring (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHA	1000	100	100	10	Gravid	Data bruges ikke*	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	Data bruges ikke*	-	-	-	-	-	-	-	-
BHT**	250	25	Ej relevant	Ej relevant	Gravid	50	0,2	2	-	-	2	20	-	-

FKM	DNEL _T (µg/kg lgv/d)	DMEL _T (µg/kg lgv/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg lgv/d)	Mål- gruppe	Ekspone- ring (µg/kg lgv/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
					Barn	200	0,8	8	-	-	8	80	-	-
Butyl- paraben	Ej relevant	Ej relevant	20	2	Gravid	Ikke god- kendt	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn		-	-	-	-	-	-	-	-
Propylpa- raben	Ej relevant	Ej relevant	20	2	Gravid	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
D4	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	Gravid	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	Ingen data	-	-	-	-	-	-	-	-
BPA	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	Gravid	0,159	Eksposering af BPA via FKM er inkluderet i bidragene fra fødevarer beregnes (se TABEL 48)							
					Barn	0,375								

"-": Ingen beregning

*Bredsdorff et al. (2020) vurderer at migration af BHA og BHT fra FKM fastsat af EFSA (2012a) er urealistiske og for konservative/forsigtige. Derfor er der ikke tilgængelige data, som afspejler en realistisk eksponering for BHA via FKM.

** FKM (voksen) - eksponering 0,05 mg/kg lgv/d (oral) svarende til 50 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag); Fødevarer (barn) - eksponering 0,2 mg/kg lgv/d (oral) svarende til 200 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag) – Data fra EFSA 2012b. Skal betragtes som værende worst-case eksponering.

***Fødevarer (voksen) - eksponering 159 ng/kg lgv/d intern dosis svarende til 0,159 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag); Fødevarer (barn) - eksponering 0,375 µg/kg lgv/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag) – Data fra EFSA 2015 (gennemsnitsdata);

I overstående tabel er der angivet risikoberegninger for eksponering for BHT og BPA. I nærværende projekt har der ikke været data for propylparaben og D4, og butylparaben er ikke tilladt i FKM. Eksposeringen for BPA fra FKM er inkluderet i fødevarerestimatet, og er derved inkluderet i risikoberegningen. Beregningerne for BHT er baseret på data som afspejler regulering (højeste tilladte koncentration) og er dermed ikke baseret på målinger som afspejler en realistisk eksponering. Anvendelsen af eksponeringen for BHT i fødevarer kan dermed være behæftet med en stor usikkerhed.

TABEL 50. RCR for de seks fokusstoffer med lægemidler som eksponeringskilde. Data for eksponeringen fra lægemidler er angivet i Kapitel 10. Eksponeringsbidrag samt DNEL/DMEL angives i µg/kg/d (intern dosis).

Lægemidler	DNEL _T (µg/kg Ig/d)	DMEL _T (µg/kg Ig/d)	DNEL _{EAS} (µg/kg Ig/d)	DMEL _{EAS} (µg/kg Ig/d)	Målgruppe	Eksponering (µg/kg Ig/d)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHA*	1000	100	100	10	Gravid	17	0,02	0,17	0,17	1,7	0,17	1,7	1,7	17
					Barn	0,0003	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BHT**	250	25	Ej relevant	Ej relevant	Gravid	40	0,16	1,6	-	-	1,6	16	-	-
					Barn	0,0003	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00	-	-
Butylparaben	Ej relevant	Ej relevant	20	2	Gravid	Anvendes	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	ikke	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylparaben***	Ej relevant	Ej relevant	20 20	2 2	Gravid	130	-	-	6,5	65	-	-	65	650
					Barn	140	-	-	7	70	-	-	70	700
D4	Ej relevant	Ej relevant	36	3,6	Gravid	Anvendes	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	ikke	-	-	-	-	-	-	-	-
BPA	Ej vurderet	Ej vurderet	0,24	0,024	Gravid	Anvendes	-	-	-	-	-	-	-	-
					Barn	ikke	-	-	-	-	-	-	-	-

"-": Ingen beregning

*Fastsat ud fra generiske eksponeringsvurderinger – eksponering af voksen: 0,017mg/kg Ig/d (oral) svarende til 17 µg/kg Ig/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag). Eksponering af børn blev et estimeret worst-case eksponering af BHA via lægemidler vurderet til 0,07 mg/kg Ig/d dermalt. Med en dermal absorption på 0,4 % svarer dette til 0,0003 mg/kg Ig/d.

**Fastsat ud fra generiske eksponeringsvurderinger – eksponering af voksen: 0,04 mg/kg Ig/d (oral) svarende til 40 µg/kg Ig/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag). Dermal eksponering af barn 0,07 mg/kg Ig/d, svarer til 0,0003 mg/kg Ig/d (dermal absorption lig 0,4 %).

***Fx i lægemiddel mod sure opstød (voksen) – eksponering 0,13 mg/kg Ig/d (oralt) svarende til 130 µg/kg Ig/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag); lægemiddel mod sure opstød (barn) – eksponering 0,14 mg/kg Ig/d (oralt) svarende til 140 µg/kg Ig/d intern dosis (antager 100 % optagelse ved oralt indtag). Til beregning af RCR værdier bruges værdier for voksen.

Eksponeringsestimerne fra lægemidler for BHA, BHT og propylparaben er beregnet i kapitel 10. Butylparaben, D4 og BPA anvendes ikke i lægemidler. Beregningerne for eksponeringen er baseret på typiske indholdskoncentrationer angivet af Lægemiddelstyrelsen. Det vurderes, at målgrupperne inkluderet i nærværende rapport (gravide/ufødte børn, børn på 3 år og børn under 3 år) ikke kan forventes at indtage lægemidler på daglig basis. Derfor må data for eksponeringen af de tre relevante fokusstoffer anses som værende baseret på en worst-case antagelse for lægemidler - som dog vurderes at være realistisk.

Fra ovenstående tabel giver eksponeringen af propylparaben, for både gravide og børn, en meget høj RCR-værdi, som i alle beregningsmetoder angiver en risiko. Dvs. at der ved eksponeringen for propylparaben fra lægemidler alene kan være en risiko.

I nedenstående tabel summeres eksponeringsestimerne af de seks fokusstoffer for de tre udvalgte eksponeringskilder, fødevarer, FKM og lægemidler. MAF inkluderes ikke i risikoberegningerne for den samlede eksponering af fokusstoffer med samme virkemåde, fra de tre kilder, da MAF omhandler eksponering for andre ensvirkende stoffer og kun bør benyttes ved beregningerne for enkeltstoffer.

TABEL 51. Totale RCR værdier for eksponeringen ($RCR_{\text{eksponeringskilder, tot}}$) fra fødevarer, fødevarekontaktmaterialer (FKM) og lægemidler for ensvirkende virkemåde med og uden brug af MAF.

		$RCR_{\text{eksponeringskilder}}$ DNEL _T	$RCR_{\text{eksponeringskilder}}$ DMEL _T	$RCR_{\text{eksponeringskilder}}$ DNEL _{EAS}	$RCR_{\text{eksponeringskilder}}$ DMEL _{EAS}	$RCR_{\text{eksponeringskilder. m. MAF}}$ DNEL _T	$RCR_{\text{eksponeringskilder. m. MAF.}}$ DMEL _T	$RCR_{\text{eksponeringskilder. m. MAF}}$ DNEL _{EAS}	$RCR_{\text{eksponeringskilder. m. MAF}}$ DMEL _{EAS}
BHA	Gravid	0,05	0,47	0,47	4,7	0,47	4,7	4,7	47
	Barn	0,04	0,4	0,4	4,0	0,40	4,0	4,0	40
BHT	Gravid	0,37	3,7	-	-	3,7	37	-	-
	Barn	0,84	8,4	-	-	8,4	84	-	-
Butyl-paraben	Gravid	-	-	-	-	-	-	-	-
	Barn	-	-	-	-	-	-	-	-
Propyl-paraben	Gravid	-	-	6,5	65	-	-	65	650
	Barn	-	-	7,0	70	-	-	70	700
D4	Gravid	-	-	-	-	-	-	-	-
	Barn	-	-	-	-	-	-	-	-
BPA	Gravid	-	-	0,66	6,6	-	-	6,6	66
	Barn	-	-	1,6	16	-	-	16	156
Adderet	Gravid	0,42	4,2	7,6	76	-	-	-	-
	Barn	0,88	8,8	9,0	90	-	-	-	-

"-": Ingen beregning

12.6 RCR for produkter og eksponeringskilder

De samlede RCR værdier for eksponeringen fra fødevarer, FKM og lægemidler, som beskrevet i TABEL 51, anvendes i de efterfølgende tabeller.

For hvert produkt er der beregnet RCR værdier, som adderer analyseresultater for fokusstoffer med samme virkemåde med det samlede eksponeringsbidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, samt RCR værdier for enkeltstof med MAF adderet med eksponeringskildebidraget for det specifikke stof.

Til beregning af RCR værdier uden MAF er følgende formel anvendt til at inkludere de udvalgte eksponeringskilder til risikovurderingen:

$$\text{RCR (stof A)} = (\text{produkteksponering (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}) + (\text{eksponering fra eksponeringskilder (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}) + (\text{sum af RCR værdier for udvalgte eksponeringskilder for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DN(M)EL værdier for disse stoffer}).$$

For RCR værdier med MAF er følgende formel anvendt:

$$\text{RCR (stof A)} = (\text{produkteksponering (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}_{\text{m. MAF}}) + (\text{eksponering fra eksponeringskilder (stof A)} / \text{DN(M)EL (stof A)}_{\text{m. MAF}})$$

Da der i flere af de kosmetiske produkter er fundet indhold af flere ensvirkende fokusstoffer, er der adderet RCR værdier for disse produkter. For hvert produkt er der beregnet RCR-værdier, som adderer analyseresultater for fokusstoffer med samme virkemåde med det samlede eksponeringsbidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

12.6.1 RCR for kosmetiske produkter – enkeltstof (højeste koncentrationer)

I de følgende tabeller angives RCR værdier for solcreme, bodylotion, aftersun, kropsolie for en voksen samt solcreme for et barn for de højest målte koncentrationer af propylparaben, butylparaben, BHA og BHT i specifikke produkter adderet med RCR værdierne for eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler) med og uden brug af MAF mht. ensvirkende virkemåde. Da der ikke identificeret eksponeringsbidragsbidrag mht. butylparaben er RCR værdier for butylparaben ikke medtaget i nedenstående tabeller.

For D4 er der ikke foretaget yderligere beregninger, da der ikke er identificeret eksponeringsbidrag fra fødevarer, FKM og lægemidler (se kapitel 10 Eksponeringsvurdering). De beregnede RCR værdier for D4 fra øvrige forbrugerprodukter gav ikke anledning til RCR værdier > 1, baseret på de konkrete målte værdier.

Ved brug af de højest målte koncentrationer for fokusstofferne i de kosmetiske produkter opnås den højst mulige RCR værdi for de enkelte produkttyper.

Beregninger er opdelt således, at de beregnes med henholdsvis DNEL eller DMEL med og uden MAF. Som eksempel på fremgangsmåde er beregningerne for propylparaben i produkt EU-K 195 (solcreme, voksen) udspecificeret under tabellen. Tilsvarende beregninger er anvendt i de følgende tabeller.

Der beregnes ikke en total værdi for de tre udvalgte eksponeringskilder ved brug af MAF, da MAF netop inkluderer bidrag fra stoffer med samme virkemåde i andre produkter.

TABEL 52. Risikovurdering for solcreme (gravide) mht. højeste indhold af propylparaben med samlet bidrag fra de tre eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) og specifikt eksponeringsbidrag fra de tre eksponeringskilder (propylparaben med og uden brug af MAF

Solcreme Voksen (EU-K 195)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
propylparaben hø- jeste konc.	-	-	0,95	9,5	-	-	9,5	95
propylparaben ek- sponeringskilder	-	-			-	-	65	650
EAS eksponerings- kilder	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{EAS}	-	-	8,6	86	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR- Propylparaben, eksponerings- kilder	-	-	-	-	-	-	75	745

"-": Ingen beregning.

Propylparaben:

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier uden anvendelse af MAF:

RCR_{DNEL(propylparaben)}

= produktteksponering (stof A) / DNEL (stof A)) + (estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra øvrige kilder (stof A) / DNEL (stof A)) + (sum af RCR-værdier for eksponeringskilder for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DNEL for disse stoffer)

= RCR(DNEL, produktteksponering) + RCR(DNEL, estimeret eksponering fra ensvirkende fokusstoffer inkl. Propylparaben (EAS))

= Propylparaben højeste konc.(DNEL_{EAS}) + EAS eksponeringskilder (DNEL_{EAS})

= 0,95 + 7,6 = **8,6**

RCR_{DMEL(propylparaben)}

= produktteksponering (stof A) / DMEL (stof A)) + (estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra øvrige kilder (stof A) / DMEL (stof A)) + (sum af RCR-værdier for estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DMEL for disse stoffer)

= RCR (DMEL, produktteksponering) + RCR(DMEL, estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra ensvirkende fokusstoffer inkl. Propylparaben (EAS))

= Propylparaben højeste konc.(DMEL_{EAS}) + EAS eksponeringskilder (DMEL_{EAS})

= 9,5 + 76 = **86**

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier med anvendelse af MAF:

$RCR_{DNEL(propylparaben)}$

= produktexponering (stof A) / DNEL (stof A)) + estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra øvrige kilder (stof A) / DNEL (stof a)

= RCR (DNEL, produktexponering, stof A) + RCR (stof A estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= RCR (DNEL, produktexponering, Propylparaben) + RCR (Propylparaben, estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= Propylparaben højeste konc.(DNEL_{EAS} m. MAF) + Propylparaben eksponeringskilder (DNEL_{EAS} m. MAF)

= 9,5 + 65 = **75**

$RCR_{DMEL(propylparaben)}$

= produktexponering (stof A) / DMEL (stof A)) + estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra øvrige kilder (stof A) / DMEL (stof a)

= RCR (DMEL, produktexponering, stof A) + RCR (stof A estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= RCR (DMEL, produktexponering, Propylparaben + RCR (Propylparaben, estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= Propylparaben højeste konc.(DMEL_{EAS}) + Propylparaben eksponeringskilder (DMEL_{EAS} m. MAF)

= 95 + 650 = **745**

For solcreme (gravide) med højeste indhold af propylparaben er der meget tæt på en identificeret risiko ved en tærskelbaseret tilgang ($RCR = 0,95$). For tærskelværdi tilgang med MAF og for DMEL tilgang uden tærskel med og uden MAF er der identificeret risiko for indhold i produktet. De udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) ses dog at udgøre en væsentlig højere risiko end produktet i sig selv.

TABEL 53. Risikovurdering for solcreme (gravide) mht. højeste indhold af BHA med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt **eksponeringskildebidrag** (BHA), med og uden brug af MAF.

Solcreme Voksen (EU-K 196)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHA _{eksponeringskilder}	0,0001	0,001	0,001	0,01	0,001	0,01	0,01	0,1
BHA eksponeringskilder	-	-	-	-	0,47	4,7	4,7	47
EAS eller T eksponeringskilder	0,4	4,2	7,6	76	-	-	-	-
$RCR_{høj.konc} + RCR_{EAS}$ eller RCR_T	0,4	4,2	7,6	76	-	-	-	-

Solcreme Voksen (EU-K 196)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
RCR _{høj.konc} + RCR _{BHA,eksponeringskil-} der	-	-	-	-	0,47	4,7	4,7	47

"-": Ingen beregning

BHA

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier uden anvendelse af MAF:

$$RCR_{DNEL(BHA)} = 0,0001 + 0,4 = 0,4 \text{ (T virkemåde)}$$

$$RCR_{DMEL(BHA)} = 0,001 + 4,2 = \mathbf{4,2} \text{ (T virkemåde)}$$

$$RCR_{DNEL(BHA)} = 0,001 + 7,6 = \mathbf{7,6} \text{ (EAS virkemåde)}$$

$$RCR_{DMEL(BHA)} = 0,01 + 76,3 = \mathbf{76} \text{ (EAS virkemåde)}$$

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier med anvendelse af MAF:

$$RCR_{DNEL(BHA)} = 0,001 + 0,47 = 0,47 \text{ (T virkemåde)}$$

$$RCR_{DMEL(BHA)} = 0,01 + 4,7 = \mathbf{4,7} \text{ (T virkemåde)}$$

$$RCR_{DNEL(BHA)} = 0,01 + 4,7 = \mathbf{4,7} \text{ (EAS virkemåde)}$$

$$RCR_{DMEL(BHA)} = 0,1 + 47 = \mathbf{47} \text{ (EAS virkemåde)}$$

For solcreme (gravide) med højeste indhold af BHA er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang med og uden brug af MAF, inkl. estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder ($RCR < 1$). Der er identificeret en risiko med en ikke-tærskelbaseret tilgang med og uden MAF, hvor estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er langt den største kilde til den overordnede risiko ($RCR > 1$).

TABEL 54. Risikovurdering for solcreme (gravide) mht. højeste indhold af BHT med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (BHT), med og uden brug af MAF.

Solcreme Voksen (DK-K 198)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNE- L _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNE- L _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHT høje- ste konc.	0,0004	0,004	-	-	0,004	0,04	-	-
BHT ek- spone- ringskilder,	-	-	-	-	3,7	37	-	-
T ekspo- neringskil- der	0,4	4,2	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc} + RCR _T	0,40	4,2	-	--	-	-	-	-
RCR _{høj.konc} + RCR _{BHT,ek-} sponeringskilder	-	-	-	-	3,7	37	-	-

"-": Ingen beregning

BHT

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier uden anvendelse af MAF:

$$RCR_{DNEL(BHT)} = 0,0004 + 0,4 = 0,4$$

$$RCR_{DMEL(BHT)} = 0,004 + 4,2 = 4,2$$

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier med anvendelse af MAF:

$$RCR_{DNEL(BPA)} = 0,004 + 3,7 = 3,7$$

$$RCR_{DMEL(BPA)} = 0,04 + 37 = 37$$

For solcreme (gravide) med højeste indhold af BHT er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) og ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med og uden brug af MAF, inkl. estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder ($RCR < 1$). Der er identificeret en risiko med en ikke-tærskelbaseret tilgang med og uden MAF, hvor eksponeringskildebidraget er langt den største kilde til den overordnede risiko ($RCR > 1$).

TABEL 55. Risikovurdering for bodylotion (gravide) mht. højeste indhold af BHT med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (BHT), med og uden brug af MAF.

Body lotion Voksen (NEU-K 171)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHT højeste konc.	0,0012	0,012	-	-	0,012	0,12	-	-
BHT eksponeringskilder			-	-	3,7	37	-	-
T eksponeringskilder	0,4	4	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _T	0,40	4,0	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{BHT,eksponeringskilder}	-	-	-	-	3,7	37	-	-

"-": Ingen beregning

For bodylotion (gravide) med højeste indhold af BHT er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) og ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med og uden brug af MAF, inkl. estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder ($RCR < 1$). Der er identificeret en risiko med en ikke-tærskelbaseret tilgang med og uden MAF, hvor eksponeringskildebidraget er langt den største kilde til den overordnede risiko ($RCR > 1$).

TABEL 56. Risikovurdering for bodylotion (gravide) mht. højeste indhold af propylparaben med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (Propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (EU-K 183)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
propylparaben højeste konc.	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24

Bodylotion Voksen (EU-K 183)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
propylparaben eksponerings- kilder	-	-	-	-	-	-	65	650
EAS ekspone- ringskilder	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{EAS}	-	-	7,8	78	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{propylparaben,} eksponeringskildebi- drag	-	-	-	-	-	-	67	673

"-": Ingen beregning.

For bodylotion (gravide) med højeste indhold af propylparaben er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) uden brug af MAF (RCR < 1), mens der er risiko med brug af MAF (RCR > 1). Der er identificeret en risiko med en ikke-tærskelbaseret tilgang med og uden MAF, hvor estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er langt den største kilde til den overordnede risiko (RCR > 1).

TABEL 57. Risikovurdering for kropsolie (gravide) mht. højeste indhold af propylparaben med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (Propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (NEU-K 181)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
propylparaben højeste konc.	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24
propylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-			-	-	65	650
EAS ekspone- ringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{EAS}	-	-	7,8	78	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{propylparaben,} eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	67	674

"-": Ingen beregning.

For kropsolie (gravide) med højeste indhold af propylparaben er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) uden brug af MAF (RCR < 1), mens der er risiko med brug af MAF (RCR > 1). Der er identificeret en risiko med en ikke-tærskelbaseret tilgang med og uden MAF, hvor estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er langt den største kilde til den overordnede risiko (RCR > 1), som samlet set giver en betydelig risiko.

TABEL 58. Risikovurdering for kropssolie (gravide) mht. højeste indhold af BHT med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (BHT), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (NEU-K 181)	RCR DNEL_T	RCR DMEL_T	RCR DNEL_{EAS}	RCR DMEL_{EAS}	RCR m. MAF DNEL_T	RCR m. MAF DMEL_T	RCR m. MAF DNEL_{EAS}	RCR m. MAF DMEL_{EAS}
BHT højeste konc.	0,0005	0,005	-	-	0,005	0,05	-	-
BHT eksponeringskilder			-	-	3,7	37	-	-
T eksponeringskilder	0,4	4,2	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _T	0,40	4,2	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{BHT,eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	3,7	37	-	-

"-": Ingen beregning

For kropssolie (gravide) med højeste indhold af BHT er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) og ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med og uden brug af MAF (RCR < 1). Ved addering af estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der identificeret en risiko (RCR > 1), dog ikke mht. til DNEL uden brug af MAF. Det estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko (RCR > 1).

TABEL 59. Risikovurdering for aftersun (gravide) mht. højeste indhold af propylparaben med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (Propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (NEU-K 192)	RCR DNEL_T	RCR DMEL_T	RCR DNEL_{EAS}	RCR DMEL_{EAS}	RCR m. MAF DNEL_T	RCR m. MAF DMEL_T	RCR m. MAF DNEL_{EAS}	RCR m. MAF DMEL_{EAS}
propylparaben højeste konc.	-	-	0,36	3,6	-	-	3,6	36
propylparaben eksponeringskilder	-	-			-	-	65	650
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{EAS}	-	-	8,0	80	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	69	686

"-": Ingen beregning.

For aftersun (gravide) med højeste indhold af propylparaben er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL), uden brug af MAF (RCR < 1). For en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med og uden brug af MAF, er der identificeret en risiko ((RCR < 1). Ved ad-

dering af estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der identificeret en betydelig risiko ($RCR > 1$). De estimerede bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko ($RCR > 1$).

TABEL 60. Risikovurdering for solcreme (barn) mht. højeste indhold af BHT med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidragsbidrag (BHT), med og uden brug af MAF.

Solcreme Barn (NEU-K 193)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHT højeste konc.	0,00	0,04	-	-	0,04	0,36	-	-
BHT eksponeringskildebidrag			-	-	8,4	84	-	-
T eksponeringskildebidrag	0,88	8,8	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _T	0,88	8,8	-	-	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{BHT,eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	8,4	84	-	-

"-": Ingen beregning

For solcreme (barn) med højeste indhold af BHT er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) og ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), med og uden brug af MAF ($RCR < 1$). Ved **addering af estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der** identificeret en betydelig risiko ($RCR > 1$). Eksponeringskildebidraget fra de udvalgte kilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko ($RCR > 1$).

TABEL 61. Risikovurdering for solcreme (barn) mht. højeste indhold af propylparaben med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilde og specifikt eksponeringskildebidrag (propylparaben), med og uden brug af MAF.

Solcreme Barn (NEU-K 193)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNE- L _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
propylparaben højeste konc.	-	-	1,5	15	-	-	15	151
propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-			-	-	70	700
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9,0	90	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{EAS}	-	-	11	105	-	-	-	-
RCR _{høj.konc.} + RCR _{propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	85	851

"-": Ingen beregning.

For solcreme (barn) med højeste indhold af propylparaben er der identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) og ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), med og uden brug af MAF ($RCR > 1$). **Ved addering af estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der identificeret en betydelig risiko ($RCR > 1$).** Eksponeringskildebidraget fra de udvalgte kilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko.

Opsummering

I forhold til de beregnede RCR værdier med og uden MAF baseret på en tærskel (DNEL) eller ikke-tærskel (DMEL) værdi baseret tilgang, kan følgende opsummeringstabel genereres ud fra de højest målte koncentrationer for fokusstofferne på tværs af de enkelte kosmetiske produkt-grupper:

TABEL 62. RCR værdier med og uden MAF for kosmetiske produkter (højeste koncentration målt). RCR værdier over 1 er angivet med **fed**.

Produkt	Mål-gruppe	Fokus-stof	Eksponeringskilde	RCR _{DNEL} u MAF	RCR _{D-MEL} u MAF	RCR _{DNEL} m MAF	RCR _{DNEL} m MAF
Solcreme (EU-K 195)	Gravid	propylparaben (EAS)	produkt	0,95	9,5	9,5	95
			Produkt + eksponeringskilder.	8,5	85	74	745
Solcreme (EU-K 196)	Gravid	BHA (T)	produkt	0,00	0,00	0,00	0,01
			Produkt + eksponeringskilder.	0,4	4,2	0,47	4,7
		BHA (EAS)	produkt	0,00	0,01	0,01	0,1
			Produkt + eksponeringskilder.	7,7	76	4,7	47
Solcreme (DK-K 198)	Gravid	BHT (T)	produkt	0,0004	0,004	0,004	0,04
			Produkt + eksponeringskilder	0,4	4,2	3,7	37
Kropsolie (NEU-K 181)	Gravid	propylparaben (EAS)	produkt	0,24	2,4	2,4	3,5
			Produkt + eksponeringskilder.	7,8	78	67	653
Kropsolie (NEU-K 181)	Gravid	BHT (T)	produkt	0,001	0,01	0,01	0,1
			Produkt + eksponeringskilder.	0,4	4,2	3,7	37
Bodylotion (NEU-K 171)	Gravid	BHT (T)	produkt	0,00	0,01	0,01	0,05
			Produkt + eksponeringskilder	0,4	4,2	3,7	37
Bodylotion (EU-K 183)	Gravid	propylparaben (EAS)	produkt	0,24	2,4	2,4	3,5
			Produkt + eksponeringskilder.	7,8	78	67	654
Aftersun (NEU-K 192)	Gravid	propylparaben (EAS)	Produkt	0,36	3,6	3,6	36
			Produkt + eksponeringskilder.	7,4	80	69	686
Solcreme (NEU-K 193)	Barn	BHT (T)	produkt	0,00	0,04	0,04	0,36
			Produkt + eksponeringskilder.	0,90	8,8	8,4	84
Solcreme (NEU-K 193)	Barn	propylparaben (EAS)	Produkt	1,5	15	15	151
			Produkt + Eksponeringskilder.	11	105	85	851

På baggrund af ovenstående opsummeringstabel er der overordnet set identificeret en risiko (RCR > 1) for samtlige scenarier ved inkludering af RCR bidrag fra bidrag fra udvalgte eksponeringskilder, både med og uden brug af MAF.

For RCR værdier baseret på DNEL tilgang uden MAF er der for solcreme til børn under 3 år mht. indhold af propylparaben identificeret en risiko (RCR > 1). For gravide, er der meget nær en risiko (RCR= 0,95). For andre kosmetiske produkter er der ikke indikeret en risiko (RCR > 1) ved en DNEL tilgang uden MAF.

I beregningerne er det tydeligt at bidrag fra udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR-værdi, og værdien er derfor drevet af data fra eksponeringskilderne.

12.6.2 RCR for de kosmetiske produkter med flere fokusstoffer med samme virkemåde

For de kosmetiske produkter, hvor der er fundet flere fokusstoffer med samme virkemåde, er der adderet bidrag for de enkelte stoffer i forbindelse med en overordnet risikovurdering. Dette er primært i udvalgte bodylotion produkter til gravide hvor der er målt koncentrationer af både propylparaben og butylparaben (produkt numre: EU-K 183; EU-K 182; NEU-K 172; NEU-K 180), som begge har en EAS baseret virkemåde. Derudover er der også i solcreme til gravide (produkt nummer: EU-K 196) fundet både BHA og propylparaben, hvor begge har en EAS baseret virkemåde.

For solcreme til børn under 3 år blev der fundet indhold af propylparaben (0,17%) og BHT (0,047%) med henholdsvis en EAS og T baseret virkemåde (produkt nummer NEU-K 193). Der er derfor ikke beregnet samlede RCR værdier for dette produkt da de forskellige virkemåder ikke vurderes at være additive. Det samme gælder for kropsolie til gravide (produkt nummer NEU-K 181) hvor der blev fundet propylparaben (0,098%) samt BHT (0,023%).

I de følgende tabeller er der beregnet samlede RCR værdier for de specifikke kosmetiske produkter hvor der er fundet indhold af to fokusstoffer med samme virkemåde, i dette tilfælde EAS virkemåde. De enkelte RCR værdier for hvert enkelt fokusstof er beregnet som tidligere beskrevet ud fra eksponeringsberegningerne (intern dosis) samt de relevante DNEL- og DMEL værdier, for specifik virkemåde.

TABEL 63. Risikovurdering for bodylotion (gravide) (produkt nummer EU-K 183) mht. højeste indhold af propylparaben (0,099%) samt indhold af butylparaben (0,025%) med samlet estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilde og specifikt eksponeringskilden

Bodylotion Voksen (EU-K 183)	RCR DNEL_T	RCR DMEL_T	RCR DNEL_{EAS}	RCR DMEL_{EAS}	RCR m. MAF DNEL_T	RCR m. MAF DMEL_T	RCR m. MAF DNEL_{EAS}	RCR m. MAF DMEL_{EAS}
Propylparaben (0,099%).	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
Butylparaben (0,025%)	-	-	0,061	0,61	-	-	0,61	6,1
Butylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	-	-
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj,konc. propylparaben} + RCR _{konc Butylparaben} + RCR _{EAS}	-	-	7,9	79	-	-	-	-
RCR _{høj,konc propylparaben} + RCR _{konc Butylparaben} + RCR _{propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	68	677

"-": Ingen beregning.

For bodylotion (voksen) med indhold af både propylparaben og butylparaben (EU-K 183) er der for højeste indhold af propylparaben ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL), mens der er ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), med brug af MAF ($RCR > 1$). For butylparaben er der kun identificeret en risiko ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med brug af MAF. Ved addering af estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der identificeret en betydelig risiko ($RCR > 1$). Eksponeringskildebidraget er generelt langt den største årsag til den overordnede risiko. Samlet set er der i dette bodylotion produkt (voksen) identificeret en overordnet risiko mht. indhold af fokusstoffer (propylparaben og butylparaben) med samme virkemåde (EAS) med bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder. Uden bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) ved addering af RCR bidrag for de to fokusstoffer.

TABEL 64. Risikovurdering for bodylotion (gravide) (produkt nummer EU-K 182) mht. indhold af propylparaben (0,095%) samt indhold af butylparaben (0,021%) med samlet bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (EU-K 182)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben (0,095%)	-	-	0,23	2,3	-	-	2,3	23
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
Butylparaben (0,021%)	-	-	0,051	0,51	-	-	0,51	5,1
Butylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	-	-
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{konc.} Propylparaben + RCR _{konc.} Butylparaben + RCR _{EAS}	-	-	7,9	79	-	-	-	-
RCR _{konc.} propylparaben + RCR _{konc.} Butylparaben + RCR _{propylparaben,} eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	68	678

"-": Ingen beregning.

For bodylotion (gravide) med indhold af både propylparaben og butylparaben (EU-K 182) er der for indhold af propylparaben ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL). Ved brug af DMEL (ikke tærskelbaseret tilgang), med og uden brug af MAF er der identificeret en risiko ($RCR > 1$).

For butylparaben er der kun identificeret en risiko ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med brug af MAF. Ved addering af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er der identificeret en betydelig risiko ($RCR > 1$). Eksponeringskildebidraget fra de udvalgte kilder er generelt langt den største årsag til den overordnede risiko. Samlet set er der i dette bodylotion produkt

(voksen) identificeret en overordnet risiko mht. indhold af fokusstoffer (propylparaben og butylparaben) med samme virkemåde (EAS) med bidrag fra udvalgte eksponeringskilder. Uden eksponeringskildebidrag er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) ved addering af RCR bidrag for de to fokusstoffer.

TABEL 65. Risikovurdering for bodylotion (gravide) (produkt nummer NEU-K 172)) mht. indhold af propylparaben (0,090%) samt indhold af butylparaben (0,036%) med samlet bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (NEU-K 172)	RCR DNEL_T	RCR DMEL_T	RCR DNEL_{EAS}	RCR DMEL_{EAS}	RCR m. MAF DNEL_T	RCR m. MAF DMEL_T	RCR m. MAF DNEL_{EAS}	RCR m. MAF DMEL_{EAS}
Propylparaben (0,09%)	-	-	0,22	2,2	-	-	2,2	22
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
Butylparaben (0,036%)	-	-	0,087	0,87	-	-	0,87	8,7
Butylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	-	-
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{konc. propylparaben} + RCR _{konc Butylparaben} + RCR _{EAS}	-	-	7,9	79	-	-	-	-
RCR _{konc propylparaben} + RCR _{konc Butylparaben} + RCR _{propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	68	681

"-": Ingen beregning.

For bodylotion (gravide) med indhold af både propylparaben og butylparaben (NEU-K 172) er der for indhold af propylparaben ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) mens der er beregnet risiko ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), samt ved DNEL og DMEL tilgang med brug af MAF (RCR > 1). For butylparaben er der kun identificeret en risiko ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) med brug af MAF. Ved addering af eksponeringskildebidrag er der identificeret en betydelig risiko (RCR > 1). Eksponeringskildebidraget fra de udvalgte kilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko. Samlet set er der i dette bodylotion produkt (voksen) identificeret en overordnet risiko mht. indhold af fokusstoffer (propylparaben og butylparaben) med samme virkemåde (EAS) med bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder. Uden bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) ved addering af RCR bidrag for de 2 fokusstoffer.

TABEL 66. Risikovurdering for bodylotion (voksen) (produkt nummer NEU-K 180) mht. højeste indhold af butylparaben (0,045%) samt indhold af propylparaben (0,021%) med samlet bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder og specifikt eksponeringskildebidrag (propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (NEU-K 180))	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Butylparaben (0,045%)	-	-	0,11	1,1	-	-	1,1	11
Butylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	-	-
Propylparaben (0,021%)	-	-	0,051	0,51	-	-	0,51	5,1
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{høj.konc. Butylparaben} + RCR _{konc. propylparaben} + RCR _{EAS}	-	-	7,8	78	-	-	-	-
RCR _{høj.konc. Butylparaben} RCR _{konc. propylparaben} + RCR _{propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	67	666

"-": Ingen beregning.

For bodylotion (voksen) med indhold af både propylparaben og butylparaben (NEU-K 180) er der for højeste indhold af butylparaben ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL). Ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), med og uden brug af MAF (RCR > 1), resulterer i RCR værdier større end 1. For propylparaben er der kun identificeret en risiko med brug af MAF. Ved addering af eksponeringsbidrag fra de udvalgte kilder er der identificeret en betydelig risiko (RCR > 1). Bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko. Samlet set er der i dette bodylotion produkt (voksen) identificeret en overordnet risiko mht. indhold af fokusstoffer (propylparaben og butylparaben) med samme virkemåde (EAS) med bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder. Uden bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) ved addering af RCR bidrag for de 2 fokusstoffer.

TABEL 67. Risikovurdering for solcreme (voksen) (produkt nummer EU-K 196) mht. indhold af propylparaben (0,046%) samt indhold af BHA (0,008%) med samlet bidrag fra udvalgte eksponeringskilder og specifikt bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder (propylparaben), med og uden brug af MAF.

Bodylotion Voksen (EU-K 196)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben (0,046%).	-	-	0,26	2,6			2,6	26

Bodylotion Voksen (EU-K 196)	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
BHA (0,008%)	-	-	0,001	0,01	-	-	0,01	0,1
BHA eksponeringskildebidrag	-	-	0,47	4,7	-	-	4,7	47
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR_{konc.} Propylparaben + RCR_{konc.} BHA + RCR_{EAS}	-	-	8,3	83	-	-	-	-
RCR_{konc.} Propylparaben. + RCR_{konc.} BHA + RCR_{Propylparaben, eksponeringskildebidrag + RCR_{BHA, eksponeringskildebidrag}}	-	-	-	-	-	-	72	723

"-": Ingen beregning.

For solcreme (voksen) med indhold af både propylparaben og BHA (EU-K 196) er der for indhold af propylparaben ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) mens der er ved en ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL), med og uden brug af MAF (RCR > 1), ikke er identificeret en risiko. For BHA er der ikke identificeret en risiko. Ved addering af eksponeringsbidrag fra de udvalgte kilder er der identificeret en betydelig risiko (RCR > 1). Bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er generelt langt den største kilde til den overordnede risiko. Samlet set er der i dette solcreme produkt (voksen) identificeret en overordnet risiko mht. indhold af fokusstoffer (propylparaben og butylparaben) med samme virkemåde (EAS) med og uden eksponeringskildebidrag mht. en ikke-tærskel baseret tilgang (DMEL). Uden bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder er der ikke identificeret en risiko ved en tærskelbaseret tilgang (DNEL) ved addering af RCR bidrag for de 2 fokusstoffer.

Opsummering

I den følgende tabel er der summeret de samlede RCR værdier for bodylotion til gravide for de specifikke produkter (enkelt produkter) hvor der er målt koncentrationer af både butylparaben og propylparaben, samt for solcreme til gravide med indhold af propylparaben og BHA. Der er beregnet for de produkter hvor der er fundet højeste koncentration for propylparaben (EU-K 183) plus bidrag for butylparaben samt for højeste koncentration af butylparaben (NEU-K 180) plus bidrag fra propylparaben. Til sammenligning er de samlede RCR værdier for bodylotion til gravide i tilsvarende produkter med indhold af propylparaben og butylparaben angivet (produktnumre EU-K 182 og NEU-K 172).

Derudover er der summeret RCR værdier for solcreme til gravide hvor der er fundet både BHA samt propylparaben (EU-K 196).

TABEL 68. RCR værdier med og uden MAF for specifikke kosmetiske produkter med indhold af to fokusstoffer med samme virkemåde. RCR værdier for de to fokusstoffer er adderet. RCR værdier over 1 er angivet med **fed**.

Pro- dukt	Mål- gruppe	Fokus- stof	Ekspone- ringskilde	RCR _D . NEL u MAF	RCR _D . MEL u MAF	RCR _D . NEL m MAF	RCR _D . MEL m MAF
Body- lotion (EU-K 183)	Gravid	Propylparaben (EAS) – højeste konc	Produkt	0,24	2,4	2,6	23
		Butylparaben (EAS) - konc	Produkt	0,061	0,61	0,61	6,1
		Propylparaben + Butylparaben + eksponeringskildebidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag	7,861	78,61		
		Propylparaben + Butylparaben + Propylparaben eksponeringskil- debidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag			67,1	677,1
Body- lotion (NEU-K 180)	Gravid	Butylparaben (EAS) – højeste konc	Produkt	0,105	1,05	1,05	10,5
		Propylparaben (EAS) - konc	Produkt	0,0505	0,505	0,505	5,05
		Butylparaben + Propylparaben + eksponeringskildebidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag	7,756	77,56		
		Butylparaben + Propylparaben + Propylparaben eksponeringskil- debidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag			66,56	665,6
Sol- creme (EU-K 196)	Gravid	Propylparaben (EAS) – konc	Produkt	0,255	2,55	2,55	25,5
		BHA (EAS) - konc	Produkt	0,001	0,01	0,01	0,1
		Propylparaben + BHA + ekspo- neringskildebidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag	8,326	83,26		
		Propylparaben + BHA + Propyl- paraben eksponeringskildebidrag (EAS) + BHA eksponeringskil- debidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag			72,26	722,6
Body- lotion (EU-K 182)	Gravid	Propylparaben (EAS) – konc	Produkt	0,23	2,3	2,3	23
		Butylparaben (EAS) - konc	Produkt	0,051	0,51	0,51	5,1
		Propylparaben + Butylparaben + eksponeringskildebidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag	7,881	78,81		
		Propylparaben + Butylparaben + Propylparaben eksponeringskil- debidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag			67,81	678,1
Body- lotion (NEU-K 172)	Gravid	Propylparaben (EAS) – konc	Produkt	0,22	2,2	2,2	22
		Butylparaben (EAS) - konc	Produkt	0,087	0,87	0,87	8,7
		Propylparaben + Butylparaben + eksponeringskildebidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag	7,907	79,07		
		Propylparaben + Butylparaben + Propylparaben eksponeringskil- debidrag (EAS)	Produkt + ek- sponerings- kildebidrag			68,07	680,7

Det ses af tabellen at den samlede risiko ved udsættelse for to fokusstoffer med samme virkemåde i samme kosmetik produkt, i dette tilfælde bodylotion til gravide, stiger ca. en faktor 1,22 – 1,45 i forhold til en udsættelse for et enkelt fokusstof i højeste koncentration i samme produkt. For solcreme med indhold af propylparaben og BHA, vil det være indholdet af propylparaben som driver den overordnede risiko.

12.6.3 RCR for tekstil, plast og silikoneprodukter bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder

Produkter udvalgt til migrationsanalyser med brugbare og relevante analyseresultater til beregning af RCR-værdier med bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fremgår i TABEL 46.

Nedenfor beregnes fire RCR-værdier for hver relevant måling fra migrationsmålingerne. Beregninger er opdelt således, at de beregnes med henholdsvis DNEL eller DMEL med og uden MAF. Som eksempel på fremgangsmåde er beregningerne for propylparaben i produkt DK-T-122 (strømpe, børn 3 år) udspecificeret.

DK-T 122, strømpe, 3-årig

TABEL 69. RCR-værdier for propylparaben og BPA i strømpe (DK-T 122) og bidrag fra fødevarer, FKM og lægemidler. Tabellen indeholder RCR værdier for migrationsmålingerne fra produktet (Propylparaben produkt (0,009 µg/cm²); BPA produkt (0,0059µg/cm² *)), bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for de relevante fokusstoffer (Propylparaben eksponeringskildebidrag; BPA eksponeringskildebidrag) og det totale bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

DK-T-122, strømpe Målgruppe: Børn 3 år.	RCR DNEL_T	RCR DMEL_T	RCR DNEL_{EAS}	RCR DMEL_{EAS}	RCR m. MAF DNEL_T	RCR m. MAF DMEL_T	RCR m. MAF DNEL_{EAS}	RCR m. MAF DMEL_{EAS}
Propylparaben produkt (0,009 µg/cm ²)	-	-	0,00	0,00	-	-	0,00	0,01
BPA produkt (0,0059µg/cm ² *)	-	-	0,04*	0,40*	-	-	0,40*	4,0*
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	70	700
BPA eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	16	156
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9	90				
<u>Propylparaben</u> RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	9	90	-	-	-	-
<u>BPA</u> RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	9	90	-	-	-	-

DK-T-122, strømpe Målgruppe: Børn 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben RCR _{produkt} + RCR _{Propylparaben, eksponeringskil-} debidrag	-	-	-	-	-	-	70	700
BPA RCR _{produkt} + RCR _{BPA, eksponeringskil-} debidrag	-	-	-	-	-	-	16	160

"-": Ingen beregning.

* Migrationsmålingen viste en koncentration over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. RCR værdien for produktet er udregnet med en worst-case antagelse om en migrationskoncentration lige under kvantificeringsgrænsen.

Propylparaben:

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier uden anvendelse af MAF:

RCR_{DNEL(propylparaben)}

= produktexponering (stof A) / DNEL (stof A)) + (bidrag fra udvalgte eksponeringskilder(stof A) / DNEL (stof A)) + (sum af RCR-værdier for bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DNEL for disse stoffer)

=RCR(DNEL, produktexponering) + RCR(DNEL, estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra ensvirkende fokusstoffer inkl. Propylparaben (EAS))

= Propylparaben produkt (DNEL_{EAS}) + EAS eksponeringskildebdrag (DNEL_{EAS})

= 0,00 + 9 = **9,0**

RCR_{DMEL(propylparaben)}

= produktexponering (stof A) / DMEL (stof A)) + (estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (stof A) / DMEL (stof A)) + (sum af RCR-værdier for eksponeringsbidrag for øvrige fokusstoffer med samme virkningsmekanisme beregnet med DMEL for disse stoffer)

= RCR(DMEL, produktexponering) + RCR(DMEL, estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra ensvirkende fokusstoffer inkl. Propylparaben (EAS))

= Propylparaben produkt (DMEL_{EAS}) + EAS eksponeringskildebdrag (DMEL_{EAS})

= 0,00 + 90 = **90**

Risikovurdering med DNEL- og DMEL-værdier med anvendelse af MAF:

RCR_{DNEL(propylparaben)}

= produktexponering (stof A) / DNEL (stof A)) + bidrag fra udvalgte eksponeringskilder fra øvrige kilder (stof A) / DNEL (stof a)

= RCR (DNEL, produktexponering, stof A) + RCR (stof A bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= RCR (DNEL, produktexponering, Propylparaben) + RCR(Propylparaben, bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= Propylparaben produkt (DNEL_{EAS} m. MAF)+ Propylparaben eksponeringskildebidrag (DNEL_{EAS} m. MAF)

= 0,00 + 70 = **70,00**

RCR_{DMEL(propylparaben)}

= produktexponering (stof A) / DMEL (stof A)) + estimeret bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (stof A) / DMEL (stof a)

= RCR (DMEL, produktexponering, stof A) + RCR (stof A bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= RCR (DMEL, produktexponering, Propylparaben) + RCR (Propylparaben, bidrag fra udvalgte eksponeringskilder)

= Propylparaben produkt (DMEL_{EAS} m. MAF)+ Propylparaben eksponeringskildebidrag (DMEL_{EAS} m. MAF)

= 0,01 + 700 = **700**

Beregninger viser, at eksponeringen for propylparaben og BPA, fra produktet udelukkende, giver en RCR værdi > 1 ved anvendelse af DMEL og MAF. Denne værdi (RCR = 4,0) angiver dog ikke en reel risiko, da beregningerne for BPA er baseret på en worst-case antagelse for migration, da migrationskoncentrationen var for lav til at kunne blive kvantificeret.

For RCR beregningerne som inkluderer eksponeringen fra produktet og bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, er alle beregnede RCR-værdier større end 1. Den højeste værdi er beregnet til 160. I beregningerne er det tydeligt, at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR-værdi og værdien er derfor afhængig af data for de udvalgte eksponeringskilder.

NEU-T 116, strømpe, 3-årig

TABEL 70. RCR-værdier for strømpe (NEU-T 166) inkl. bidrag fra udvalgte eksponeringskilder. Tabellen indeholder RCR værdier for migrationsmålingerne fra produktet (BPA migration 0,0029µg/cm²*), estimer for eksponeringen fra udvalgte kilder for det relevante fokusstof (BPA eksponeringskildebidrag) og det totale bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

NEU-T 116, strømpe Målgruppe: Børn 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BPA migration (0,0029µg/cm ² *)	-	-	0,01*	0,13*	-	-	0,13*	1,3*
BPA eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	15	156
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	9,0	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	16	157

"-": Ingen beregning

* Migrationsmålingen viste en koncentration over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. RCR værdien for produktet er udregnet med en worst-case antagelse om en migrationskoncentration lige under kvantificeringsgrænsen.

Beregninger viser, at eksponeringen for BPA fra produktet udelukkende giver en enkelt RCR værdi større end 1. Dette er for BPA målingerne ved anvendelse af DMEL og MAF. Denne værdi (RCR = 1,3) angiver dog ikke en reel risiko, da beregningerne for BPA er baseret på en worst-case antagelse for migration, da migrationskoncentrationen var for lav til at kunne blive kvantificeret.

For RCR beregningerne, som inkluderer eksponeringen fra produktet og eksponeringskildebidraget, er alle beregnede RCR-værdier større end 1. Den største er beregnet til 157. I beregningerne er det tydeligt at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR-værdi og værdien er derfor afhængig af data for bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

EU-P 3, sutteskjold, børn under 3 år

TABEL 71. RCR-værdier for sutteskjold (EU-P 3) inkl. bidrag fra udvalgte eksponeringskilder. Tabellen indeholder RCR værdier for migrationsmålingerne fra produktet (BPA produkt (0,0119µg/cm²), eksponeringskildebidrag for det relevante fokusstof (BPA eksponeringskildebidrag) og det totale bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

EU-P 3, sutteskjold Målgruppe: Børn under 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BPA migration (0,0119µg/cm ²)	-	-	0,06*	0,57*	-	-	0,57*	5,7*
BPA eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	16	156
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	9,1	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{BPA, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	16	162

"-": Ingen beregning

* Migrationsmålingen viste en koncentration over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. RCR værdien for produktet er udregnet med en worst-case antagelse om en migrationskoncentration lige under kvantificeringsgrænsen.

Beregninger viser, at eksponeringen af BPA, fra produktet udelukkende, giver en enkelt RCR værdi større end 1. Dette er for BPA målingerne ved anvendelse af DMEL og MAF. Denne værdi (RCR = 5,7) angiver dog ikke en reel risiko, da beregningerne for BPA er baseret på en antagelse for migration. Migrationen for BPA fra sutteskjolder kunne ikke kvantificeres og derfor blev det antaget at migrationen var lige under LOQ. Dog kunne migrationen lige så vel være lidt højere end LOD og dermed væsentligt lavere end der er antaget i ovenstående risikovurdering.

For RCR beregningerne, som inkluderer eksponeringen fra produktet og bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, er alle beregnede RCR-værdier større end 1. Den største RCR er beregnet til 162. I beregningerne er det tydeligt, at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR-værdi og værdien er derfor afhængig af data for bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

DK-T 136, strømpebukser, børn under 3 år

TABEL 72. RCR-værdier for strømpebukser (DK-T 136) inkl. bidrag fra udvalgte eksponeringskilder. Tabellen indeholder RCR værdier for migrationsmålingerne fra produktet (Propylparaben produkt (0,0019 µg/cm²), bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for det relevante fokusstof (**Propylparaben** eksponeringskildebidrag) og det totale bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

DK-T 136, strømpebukser Målgruppe: Børn under 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m.MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben migration (0,0019 µg/cm ²)	-	-	0,01	0,06	-	-	0,06	0,57
Propylparaben eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	70	700
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9,0	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	9,1	90	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{Propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	70	701

"-": Ingen beregning.

Beregninger viser, at eksponeringen for propylparaben, fra produktet udelukkende, ikke giver en RCR værdi større end 1 og dermed udgør anvendelse af produktet ikke en risiko.

For RCR beregningerne som inkluderer eksponeringen fra produktet og bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, er alle beregnede RCR-værdier større end 1. Den største er beregnet til ~ 700. I beregningerne er det tydeligt, at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, dominerer den samlede RCR-værdi og værdien er derfor afhængig af data for disse bidrag.

DK-P 31, mobilcover, gravide

TABEL 73. RCR-værdier for mobilcover (DK-P 31) inkl. bidrag fra udvalgte eksponeringskilder. Tabellen indeholder RCR værdier for migrationsmålingerne fra produktet (BHT produkt ($0,029\mu\text{g}/\text{cm}^2$ *), eksponeringskildebidrag for det relevante fokusstof (BHT eksponeringskildebidrag) og den relevante totale bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (T eksponeringskildebidrag).

DK-P 31, mobilcover Målgruppe: Gravide	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BHT migration $0,029\mu\text{g}/\text{cm}^2$ *	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00	-	-
BHT eksponeringskildebidrag			-	-	8,4	84	-	-
T eksponeringskildebidrag	0,88	8,8	-	-	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{T, eksponeringskildebidrag}	0,88	8,8	-	-	-	-	-	-
RCR _{produkt} + RCR _{BHT, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	8,4	84	-	-

"-": Ingen beregning

* Migrationsmålingen viste en koncentration over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. RCR værdien for produktet er udregnet med en worst-case antagelse om en migrationskoncentration lige under kvantificeringsgrænsen.

Beregninger viser, at eksponeringen af BHA fra produktet udelukkende, giver RCR værdier lavere end 1. Disse værdier er baseret på en worst-case antagelse for migration, da migrationskoncentrationen var for lav til at kunne blive kvantificeret. Dermed viser resultaterne at anvendelse af produktet ikke udgør en risiko.

For RCR beregningerne som inkluderer eksponeringen fra produktet og det totale bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, er tre ud af fire beregnede RCR-værdier større end 1. Den største RCR er beregnet til 84. I beregningerne er det tydeligt, at bidraget fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR-værdi og værdien er derfor afhængig af data for disse.

For tekstil-, plast og silikoneprodukterne vil RCR værdierne med samme virkemåde ikke blive adderet, da der ikke er målt migrationskoncentrationer over LOQ for to fokusstoffer i nogle af produkterne.

Opsummering

I migrationsanalyserne blev der kun målt kvantificerbare migrationer for ét fokusstof, propylparaben i to produkter (DK-T 122, (strømpe, målgruppe børn 3 år og DK-T 136, strømpebukser, målgruppe under 3 år). De øvrige migrationsmålinger påviste ingen migrationer over kvantificeringsgrænsen

Migrationen fra DK-T 122 (sokker, målgruppe børn 3 år) og DK-T 136 (strømpebukser, målgruppe under 3 år) blev påvist til at være henholdsvis $0,0016\mu\text{g}/\text{kg}$ IgV/d og $0,092\mu\text{g}/\text{kg}$ IgV/d. Ved risikovurderingen af de to tekstiler blev der anvendt en dermal absorption på 3,7 % til beregning af den systemiske eksponering.

De udregnede RCR værdier for de to produkter DK-T 122 og DK-T 136 var alle < 1 (angivet i TABEL 74), og eksponeringen for propylparaben fra de to produkter udgør dermed ikke en risiko for forbrugeren.

TABEL 74. RCR værdier for produkter med målt migrationskoncentration (> LOQ). RCR værdierne er angivet på basis af det enkelte produkt, samt produkt (migration) + eksponeringskildebidrag, og er beregnet med og uden MAF.

Produkt	Målgruppe	Fokusstof	Eksponeringskilde	RCR _{DNEL} u MAF	RCR _{DMEL} u MAF	RCR _{DNEL} m MAF	RCR _{DMEL} m MAF
DK-T 122 (strømpe)	3-årige	Propylparaben (EAS)	Produkt(migration)	0,00	0,00	0,00	0,00
			Produkt (migration) + eksponeringskilder.	9	90	70	700
DK-T 136 (strømpebukser)	under 3-årige	Propylparaben (EAS)	Produkt (migration)	0,01	0,06	0,6	0
			Produkt (migration) + eksponeringskilder.	9	89,9	70	700

Når bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for propylparaben eller/og andre fokusstoffer med samme virkemekanisme, inkluderes i risikovurdering, tegner der sig dog et helt andet billede. Ved at medtage bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for propylparaben, som udelukkende er baseret på eksponering fra lægemidler, viser risikovurderingen, at begge produkter udgør en risiko. Denne risiko drives dog udelukkende af risikoen beregnet for propylparaben via lægemidler.

Generelt er data for bidrag fra udvalgte eksponeringskilder af propylparaben baseret på en worst-case antagelse for lægemidler, som dog vurderes at være realistisk.

12.7 RCR for kombineret eksponering for hver målgruppe

For hver af de tre målgrupper, er der nedenfor beregnet en kombineret RCR-værdi, hvor RCR beregnes for eksponering med flere produkter samtidig.

Børn under 3 år:

I denne målgruppe er der målt flere koncentrationer for EAS virkemåden, som kan kombineres (der er ikke fundet flere koncentrationer for T virkemåden for denne målgruppe). I kosmetiske produkter er ét relevant fund, en solcreme, NEU-K 193. For plast-, tekstil- og silikoneprodukter er der kvantificeret én enkelt måling i produkt, strømpebukser, DK-T 136.

TABEL 75. Kombinerede risikoberegning (RCR) for målgruppen børn under 3 år inkl. fødevarer, FKM og lægemidler. Tabellen indeholder RCR værdier for strømpebukser - DK-T 136. (Propylparaben strømpebukser), solcreme – NEU-K193 (Propylparaben solcreme), og det totale bidrag for udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

Kombineret Målgruppe: Børn under 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m.MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben strømpebukser	-	-	0,01	0,06	-	-	0,06	0,57
Propylparaben solcreme	-	-	1,5	15	-	-	15	151
Propylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-	-	-	-	-	70	700
EAS ekspone- ringskildebidrag	-	-	9	90	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{EAS, ekspone- ringskildebidrag}	-	-	1,5	105	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{Propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	95	851
"-": Ingen beregning								

Det ses tydeligt at den kombinerede RCR værdi domineres af EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler), samt RCR værdien for solcremen. RCR-værdien for strømpebukser bidrager kun marginalt til den samlede risiko.

Børn på 3 år

I denne målgruppe er der målt flere koncentrationer for EAS virkemåden, som kan kombineres (der er ikke fundet flere koncentrationer for T virkemåden for denne målgruppe). I kosmetiske produkter er ét relevant fund, en solcreme (NEU-K 193). For plast-, tekstil- og silikoneprodukterne er der kvantificeret én enkelt måling i produkt, strømpebukser, DK-T 122.

TABEL 76. Kombinerede risikoberegning (RCR) for målgruppen børn på 3 år inkl. fødevarer, FKM og lægemidler. Tabellen indeholder RCR værdier for strømpe - DK-T 122 (Propylparaben strømpe; BPA strømpe), solcreme – NEU-K193 (Propylparaben solcreme), og det totale bidrag for udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag).

Kombineret Målgruppe: Børn 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben strømpe	-	-	0,00	0,00	-	-	0,00	0,01
BPA strømpe	-	-	0,04*	0,40*	-	-	0,40*	4,0*
Propylparaben solcreme	-	-	1,5	15	-	-	15	151
Propylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-	-	-	-	-	70	700

Kombineret Målgruppe: Børn 3 år.	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m. MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
BPA eksponeringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	16	156
EAS eksponeringskildebidrag	-	-	9	90				
RCR _{produkter} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	11	105	-	-	-	-
<u>Propylparaben</u> RCR _{produkter} + RCR _{Propylparaben, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	85	851
<u>BPA*</u> RCR _{produkter} + RCR _{BPA, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	16*	160*
"-": Ingen beregning. * Migrationsmålingen viste en koncentration over detektionsgrænsen, men under kvantificeringsgrænsen. RCR værdien for produktet er udregnet med en worst-case antagelse om en migrationskoncentration lige under kvantificeringsgrænsen.								

Det ses, som i den kombinerede risikovurdering for børn under 3 år, at RCR-værdien domineres af solcremen og af de udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler). RCR-værdien for strømpen bidrager kun marginalt.

Gravide/ufødte

I denne målgruppe er der målt flere koncentrationer for EAS virkemåde, som kan kombineres (der er ikke fundet flere koncentrationer for T virkemåde for denne målgruppe). Det vurderes, at en gravid bruger solcreme samt aftersun i sommerperioden (defineret som sommer scenario). For solcreme anvendes det produkt med den højeste samlede RCR værdi (produkt nummer EU-K 196) med indhold af propylparaben (0,046%) samt indhold af BHA (0,008%). For aftersun er der kun et produkt (produkt nummer NEU-K 192) med RCR værdi baseret på indhold af propylparaben (0,15%).

TABEL 77. Kombineret risikoberegning (RCR) for målgruppen gravide/ufødte mht. sommer-scenarie. Tabellen indeholder RCR værdier for solcreme (EU-K 196) med indhold af propylparaben (0,046%) samt indhold af BHA (0,008%) samt for aftersun (NEU-K 192) med RCR værdi baseret på indhold af propylparaben (0,15%). Der angives RCR værdier for enkeltstofferne samt en kombineret RCR værdi med det totale bidrag for udvalgte eksponeringskilder for ens-virkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag) samt specifikt eksponeringsbidrag for stofferne (MAF tilgang)

Kombineret Målgruppe: Gravide/ufødte	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m.MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben (solcreme)	-	-	0,26	2,6	-	-	2,6	26
BHA (solcreme)	-	-	0,001	0,01	-	-	0,01	0,1
Propylparaben (aftersun)	-	-	0,36	3,6	-	-	3,6	36
Propylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
BHA eksponere- ringskildebidrag	-	-	-	-	-	-	4,7	47
EAS eksponere- ringskildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{EAS, eksponere- ringskildebidrag}	-	-	8,2	82	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{Propylparaben,} + RCR _{BHA, eksponere- ringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	76	759

"-": Ingen beregning.

For den kombinerede eksponering ved brug af solcreme og aftersun, indeholdende flere stoffer med samme virkemåde, ses at propylparaben dominerer RCR bidraget i solcreme og aftersun uden EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler).

I den samlede RCR beregning for den kombinerede eksponering er det tydeligt at EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler) giver det største RCR bidrag. Det ses også at ved brug af tærskelværdi tilgang (DNEL), så vil den samlede RCR værdi uden EAS eksponeringskilderne være < 1. Ved brug af DMEL (ikke tærskelværdi tilgang) med og uden MAF vil den samlede RCR værdi være > 1.

I denne målgruppe er der målt flere koncentrationer for EAS virkemåde, som kan kombineres (der er ikke fundet flere koncentrationer for T virkemåde for denne målgruppe). Som et tænkt eksempel for perioden udenfor sommerhalvåret (defineret som vinter scenarie) vurderes det at en gravid bruger bodylotion samt kropsolie, da der sædvanligvis ikke anvendes solprodukter i denne periode. For bodylotion anvendes det produkt (produkt nummer EU-K 183) med det højeste indhold af propylparaben (0,099%) samt indhold af butylparaben (0,025%). For kropsolie er der kun et produkt (produkt nummer NEU-K 181) med indhold af propylparaben (0,098%) samt BHT (0,058%). Bidraget for BHT adderes dog ikke da BHT har en T virkemåde.

TABEL 78. Kombineret risikoberegning (RCR) for målgruppen gravide/ufødte mht. vinterscenarie. Tabellen indeholder RCR værdier for bodylotion (EU-K 183) med indhold af propylparaben (0,099%) samt indhold af butylparaben (0,025%) samt for kropsolie (NEU-K 181) med RCR værdi baseret på indhold af propylparaben (0,098%) samt BHT (0,058).

Der angives RCR værdier for enkeltstofferne samt en kombineret RCR værdi med det totale bidrag for udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer (EAS eksponeringskildebidrag) samt specifikt eksponeringsbidrag for stofferne (MAF tilgang)

Kombineret Målgruppe: Gravide/ufødte	RCR DNEL _T	RCR DMEL _T	RCR DNEL _{EAS}	RCR DMEL _{EAS}	RCR m.MAF DNEL _T	RCR m. MAF DMEL _T	RCR m. MAF DNEL _{EAS}	RCR m. MAF DMEL _{EAS}
Propylparaben (bodylotion)	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24
Butylparaben (bodylotion)	-	-	0,061	0,61	-	-	0,61	6,1
Propylparaben (kropsolie)	-	-	0,24	2,4	-	-	2,4	24
Propylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-	-	-	-	-	65	650
Butylparaben eksponerings- kildebidrag	-	-	-	-	-	-	-	-
EAS eksponerings- kildebidrag	-	-	7,6	76	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{EAS, eksponeringskildebidrag}	-	-	8,1	81	-	-	-	-
RCR _{produkter} + RCR _{Propylparaben,} + RCR _{BHA, eksponeringskildebidrag}	-	-	-	-	-	-	70	704

"-": Ingen beregning.

Det ses, at indhold af propylparaben i hver af de to produkter medfører RCR > 1 ved alle vurderingsmåder på nær ved anvendelse af DNEL uden MAF. Dvs. indholdet af propylparaben dominerer RCR bidraget i bodylotion og kropsolie uden Øvrige EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler). I den samlede RCR beregning for den kombinerede eksponering er det tydeligt at EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler) giver det største RCR bidrag. Det ses også at ved brug af tærskelværdi tilgang (DNEL), så vil den samlede RCR værdi uden EAS eksponeringskilderne være > 1.

12.8 Diskussion

I nærværende rapport har risikoberegningerne haft til hensigt at vurdere hvorvidt børn og gravides udsættelse for de seks udvalgte fokusstoffer, fra udvalgte produkter med og uden bidrag fra udvalgte eksponeringskilder, medfører en risiko (beregnet som RCR > 1). Hensigten med at inkludere beregningerne for en gravid har været, at vurdere den mulige risiko for det ufødte barn gennem den indirekte eksponering via moderen, idet især det ufødte barn anses for at være meget sårbar overfor hormonforstyrrende stoffer.

Nedenfor diskuteres bidragene fra de tre udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler), risikoberegningerne for de tre udvalgte eksponeringskilder og de udvalgte forbrugerprodukter, samt DNEL/DMEL og MAF.

Bidrag fra udvalgte eksponeringskilder

Bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, foruden de analyserede forbrugerprodukter, for de seks fokusstoffer har i nærværende projekt inkluderet tre kategorier: fødevarer, FKM og lægemidler. Flere af de tilgængelige eksponeringsdata for fødevarer og FKM har vist sig at være behæftet med usikkerhed. Usikkerhederne omfatter selve fremgangsmetoderne til fastsættelse af bidragene i de anvendte referencer: data af ældre dato (uvist om disse er repræsentative for nuværende eksponering) samt oprindelse af data (data fra lande udenfor EU er ikke nødvendigvis repræsentative for den europæiske befolkning inkl. Danmark). I fremgangsmetoden er der så vidt muligt inkluderet data, som er vurderet at kunne repræsentere en realistisk eksponering. Dog er der i flere tilfælde anvendt overestimering som følge af eksponeringskildeestimer baseret på maksimalt tilladte indholdskoncentrationer eller meget konservative worst-case-betragtninger som følge af mangel på pålidelige data. Usikkerheden for bidrag fra udvalgte eksponeringskilder vil derfor blive gennemgået og diskuteret i følgende afsnit.

Eksponeringsbidrag fra fødevarer

Data for eksponeringsbidraget for fødevarer er angivet i kapitel 10.

For BHA, BHT og BPA er bidrag blevet beregnet ved at summere bidrag fra fødevarer og FKM.

Eksponeringen af BHA fra fødevarer skal betragtes med forsigtighed, da beregningerne er teoretisk baseret ud fra maksimalt tilladte koncentrationer i fødevarer. Det vil sige, at data ikke er baseret på faktiske målinger, men på den øvre reguleringsgrænse, hvorfor eksponeringen må betragtes som overestimeret. Eksponeringen for BHT fra fødevarer er derimod udledt af Norwegian Scientific Committee for Food and Environment og er baseret på nyere, målte indholdskoncentrationer fundet i madvarer (1787 antal prøver).

Eksponeringen for BPA er fra en EFSA Opinion fra 2015, som er meget grundig og baseret på målinger. Derfor betragtes eksponeringen for både BHT og BPA som værende forholdsvis repræsentative og pålidelige.

For butylparaben er der ikke fastsat eksponering, da stoffet ikke er godkendt til anvendelse i fødevarer. For propylparaben blev der kun fundet data udledt af fødevarerindtag i 1980'erne i USA. Disse data blev vurderet ikke at repræsentere indtag af propylparaben fra fødevarer i EU/Danmark i 2021 og er derfor ikke medtaget.

D4 er bioakkumulerbart og er bl.a. fundet i fisk (Greve et al., 2014), og en eksponering af stoffet via fødevarer må derfor kunne forventes. Der er dog ikke fundet anvendelige data, hvorfor et potentielt bidrag fra fødevarer ikke er medtaget, hvilket kan være en underestimering.

Samlet set, er der både eksponeringsdata fra fødevarer, som kan være både overestimeret og underestimeret.

Eksponeringsbidrag fra FKM

Data for eksponeringsbidraget for FKM er angivet i tabellerne i kapitel 10. Eksponeringen for FKM er medtaget for BHT og BPA (summeret bidrag for fødevarer og FKM).

Eksponeringen for BHT via FKM er baseret på teoretiske data (højeste tilladte koncentrationer). Det vil sige, at data ikke er baseret på faktiske målinger, hvorfor eksponeringen af BHT må betragtes som overestimeret.

Data for BHA er ikke medtaget, da de tilgængelige data fra EFSA (2012a) er vurderet som urealistiske (overestimering) af DTU Fødevareinstituttet (Bredsdorff et al. 2020). Hertil er migra-

tion af BHA fra FKM i et tidligere projekt (Larsen et al. 2017) vurderet ikke at forekomme. Anvendelsen af butylparaben i FKM er ikke tilladt, hvorfor det ikke vurderes relevant at inddrage eksponering herfra.

For propylparaben og D4 blev der ikke fundet data for eksponering fra FKM.

Eksponeringsbidrag fra lægemidler

Data for eksponeringsbidraget fra lægemidler er angivet i tabellerne i kapitel 10. Her er en realistisk worst-case eksponering udregnet for konkrete koncentrationer af BHA, BHT og propylparaben i lægemidler ved brug af relevante databaser og information fra Lægemiddelstyrelsen.

Butylparaben, D4 og BPA anvendes ikke i lægemidler og er derfor ikke inkluderet i denne eksponering.

Samlet eksponeringsbidrag fra ovenstående udvalgte kilder

Data for eksponeringsbidrag for de tre udvalgte kilder er angivet i tabellerne i kapitel 10. Dermed er kun de fire stoffer BHA, BHT, propylparaben og BPA inkluderet i den samlede eksponering fra de udvalgte kilder omfattende fødevarer, FKM og lægemidler. Det har således ikke været muligt at inkludere eksponeringen for butylparaben og D4 fra disse kilder, hvilket kan være en underestimering. Dette er dog ikke nærmere afdækket i dette projekt.

For propylparaben i lægemidler og BPA i fødevarer samt FKM forelå kun anvendelige data fra én kilde (summeret i anvendte datakilde).

Risikovurdering af eksponering fra de udvalgte kilder

RCR værdier for eksponeringskilderne alene er angivet i tabellerne i kapitel 12.5. Eksponeringsdata for udvalgte kilder, er for BHA baseret på data fra fødevarer og lægemidler. Dvs. at der ikke er inkluderet data for FKM, da danske data indikerer, at der ikke er nogen migration af BHA fra FKM og eksponeringsdata fra EFSA er vurderet, af DTU Fødevareinstituttet, til at være meget overestimeret. RCR værdier beregnet for BHA eksponeringen for gravide domineres primært af data fra fødevareeksponeringen (ca. 2/3), men også af lægemidler (ca. 1/3). For børn drives eksponeringen af BHA primært fra fødevarer. Eksponeringen af BHA fra lægemidler er beregnet for en dermal eksponering og er beregnet til en meget lav systemisk eksponering ved anvendelse af en hudabsorption på 0,4%. Eksponeringsdata for BHA fra fødevarer er baseret på "maximum permitted levels" (MPLs) og vurderes meget konservative/forsigtige (overestimeret).

Eksponeringsdata for BHT blevet inkluderet for alle tre kilder: fødevarer, FKM og lægemidler. Overordnet drives den akkumulerede RCR værdi for de tre eksponeringskilder af BHT af FKM og lægemidler. For børn er det næsten udelukkende eksponeringen fra FKM, som driver RCR værdien. Eksponeringsestimererne for BHT fra FKM er beregnet ved brug af maximale tilladte migrationsgrænser med antagelse af et daglig indtag af 1 kg fødevarer, og de vurderes at være meget konservative/forsigtige (overestimeret).

RCR værdierne for henholdsvis BHA og BHT er domineret af data, som overestimerer en egentlig eksponering for de to fokusstoffer, og den samlede eksponering for begge stoffer vurderes derfor ikke som en realistisk eksponering. Risikovurderingen må derfor betragtes som meget usikker.

Overordnet vurderes det værd at bemærke fra TABEL 51, at den samlede eksponering fra de udvalgte kilder for hver af fokusstofferne med estimerede eksponeringsværdier, medfører RCR værdier langt over 1 i de tilfælde, hvor der anvendes MAF. Også den DMEL baserede

tilgang uden MAF medfører RCR værdier over 1 for alle stoffer, mens den DNEL baserede tilgang uden MAF udelukkende medfører RCR værdier over 1 for propylparaben og BPA.

Risikovurdering af kosmetiske produkter, indholdsanalyser

Der er i indeværende projekt foretaget risikoberegninger baseret på de kvantitative analyser i forhold til en hormonforstyrrende virkemåde (enten T eller EAS). Risikoberegningerne er udført i henhold til Notes of Guidance metoden ifølge SCCS med MoS beregninger, hvor MoS værdier på 100 og derover typisk ikke anses at udgøre en risiko i forhold til indholdet i et kosmetisk produkt (se Bilag 9). Derudover er der foretaget risikovurderinger baseret på metoderne, der anvendes i henhold til ECHA-guidance R.8, dvs. med udledning af DNEL værdier og beregning af RCR værdier i forhold til en T eller EAS virkemåde. Som alternative metoder er der anvendt en tilgang med udledning af DMEL, idet det antages, at der ikke foreligger en tærskelværdi for de(n) hormonforstyrrende effekt. Af tabellen i Bilag 9, hvor MoS værdier er beregnet for hvert enkelt stof identificeret i de kvantitative analyser over detektionsgrænsen (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben), fremgår det, at alle MoS værdier er over 100 for kosmetiske produkter til gravide, hvilket ikke peger på nogen risiko ved brug af de kosmetiske produkter. Den lavest fundne MoS værdi for gravide er 105 ud fra indhold af propylparaben i solcreme, hvilket dog er tæt på en risiko.

For solcreme til børn under 3 år er der mht. indhold af propylparaben identificeret en risiko, da der er beregnet en MoS værdi på 67.

Det bemærkes, at samme konklusion opnås, når risikovurderingen foretages med RCR værdier baseret på DNEL tilgang uden MAF. For solcreme til børn under 3 år er der identificeret en risiko (RCR på 1,5) pga. indhold af propylparaben, mens der for gravide er beregnet en RCR-værdi tæt på en risiko (RCR på 0,95). For de øvrige kosmetiske produkter er der ikke fundet risiko (RCR > 1) ved en DNEL tilgang uden MAF, svarende til hvad der er fundet ved risikovurderingen ved brug af MoS-metoden.

For solcreme er anvendt en brugsmængde på 18 g solcreme for gravide, som er i overensstemmelse med SCCS Notes of Guidance (SCCS, 2021a). Denne mængde er dog til debat, idet sundheds- og miljømyndighederne angiver, at en væsentligt højere brugsmængde skal anvendes for at opnå den tilstræbte beskyttelsesfaktor. Fra Miljøministeriets side er der foreslået den firedobbelte mængde, altså 72 g. Ved antagelse af firedobbelt mængde solcreme vil de tilsvarende MoS værdier blive en faktor 4 x gange lavere. Dette vil således medføre en risiko for solcremeprodukterne til gravide, da MoS værdien så vil blive reduceret fra 105 til 26.

Konklusionerne er imidlertid anderledes, når metoderne med DNEL med MAF eller DMEL med og uden MAF anvendes, samt når bidrag fra udvalgte eksponeringskilder inddrages i risikovurderingen. Her er der for samtlige scenarier identificeret risiko, dvs. RCR > 1, når RCR bidrag fra de øvrige udvalgte eksponeringskilder inddrages i vurderingen (se opsummeringstabellen (TABEL 62), der angiver beregnede RCR værdier baseret på højeste koncentrationer for fokusstofferne i de enkelte kosmetiske produkter).

I beregningerne er det tydeligt, at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR værdi, og risikoværdien er derfor primært drevet af bidraget fra disse eksponeringskilder og i mindre udstrækning fra kosmetikbidraget.

Endvidere er der vha. af RCR -metoden beregnet en samlet risiko for de enkelte kosmetiske produkter med samtidig indhold af to fokusstoffer med samme virkemåde, i dette tilfælde EAS-effekter (bodylotionprodukterne EU-K 183; NEU-K 180; EU-K 182; NEU-K 172 samt solcremeproduktet EU-K 196). Som det ses af opsummeringstabellen (TABEL 68), stiger den samlede risiko ved udsættelse for to fokusstoffer med samme virkemåde i samme kosmetikprodukt, i dette tilfælde bodylotion til gravide med indhold af propyl- og butylparaben, ca. en faktor 1,22 – 1,45 i forhold til en udsættelse for et enkelt fokusstof i højeste koncentration i samme produkt.

I disse bodylotionprodukter er det propylparaben, som giver det største bidrag, dog er det butylparaben i produkt NEU-K 180, som giver det største bidrag uden bidraget fra eksponeringskilderne.

For solcreme med indhold af propylparaben og BHA (produkt EU-K 196) vil det være indholdet af propylparaben, som driver den overordnede risiko uden bidraget fra eksponeringskilderne. Fra disse beregninger er det dog også tydeligt, at bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR værdi, og risikoen er derfor drevet af bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder, og i mindre grad af bidraget fra kosmetik.

Risikovurdering af tekstil-, plast og silikoneprodukter, migrationsanalyser

Der er i indeværende projekt foretaget risikoberegninger baseret på migrationsanalyser. For produkter, hvor der ikke blev påvist en migration (målte migrationskoncentrationer < LOD i migrationsvæsken), blev RCR-værdier for worst-case-migrationen (en migrationskoncentration lige under LOD) beregnet. Herved kan det vurderes, hvorvidt den anvendte analysemetode var tilstrækkelig følsom til at kunne frikende produkterne for en risiko for pågældende stof(fer).

For migrationsresultater i intervallet $LOD < \text{analyseresultat} < LOQ$ blev en worst-case-migration antaget (dvs. en migrationskoncentration lige under LOQ). Da disse beregninger må betragtes som teoretiske worst-case, kan de ikke betragtes som anvendelige til at vurdere, hvorvidt produkterne aktuelt udgør en risiko. Hvis migrationsanalyserne med en målt værdi i intervallet $LOD < \text{analyseresultat} < LOQ$ skal anvendes til at foretage en brugbar risikovurdering af produkterne, anbefales det fremadrettet at foretage beregningerne på den mindste værdi i koncentrationsintervallet. Ved anvendelse af en minimumsmigrationskoncentration kan en egentlig risikovurdering beregnes (dog mindre præcis end for kvantificerede målinger).

I migrationsanalyserne blev der kun målt kvantificerbare migrationer for ét fokusstof, propylparaben, i to produkter (DK-T 122, sokker, målgruppe børn 3 år, og DK-T 136, strømpebukser, målgruppe under 3 år). De øvrige migrationsmålinger påviste ingen migrationer over kvantificeringsgrænsen. Migrationen fra DK-T 122 (sokker, målgruppe børn 3 år) og DK-T 136 (strømpebukser, målgruppe under 3 år) blev påvist til at være henholdsvis 0,0016 µg/kg lgv/d og 0,092 µg/kg lgv/d.

De udregnede RCR værdier for sokkerne og strømpebukser (DK-T 122 og DK-T 136) var alle < 1 og eksponeringen for propylparaben fra de to produkter udgør dermed ikke en risiko for forbrugeren. Når bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for propylparaben og/eller andre fokusstoffer med samme virkemekanisme inkluderes i risikovurdering for de to produkter, tegner der sig dog et helt andet billede. Ved at medtage bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for propylparaben, som udelukkende er baseret på eksponering fra lægemidler, viser risikovurderingen, at begge produkter udgør en risiko. Denne risiko drives dog udelukkende af risikoen beregnet for propylparaben via lægemidler.

Generelt er data for bidrag fra udvalgte eksponeringskilder af propylparaben baseret på worst-case, men med realistiske indhold i lægemidler.

Overordnet vurderes der at være flere relevante bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for propylparaben. Foruden lægemidler må der også forventes at forekomme en eksponering fra andre kilder fx fødevarer. Det har dog ikke været muligt i nærværende rapport at kortlægge denne eksponering for propylparaben.

Risikovurdering for kombineret eksponering fra forbrugerprodukter og udvalgte eksponeringskilder

For hver af de tre målgrupper, børn under 3 år, børn på 3 år og ufødte/gravide, er der beregnet en kombineret RCR værdi. Denne kombinerede værdi adderer eksponeringen for fokusstofferne med samme virkemåde fra flere af de analyserede produkter, samt eksponeringsbidrag fra de tre udvalgte eksponeringskilder.

For børn under 3 år viste analyseresultaterne en potentiel eksponering fra flere produkter: BHT og propylparaben fra en solcreme (NEU-K 193) og propylparaben fra et par strømpebukser (DK-T 136). Ved bestemmelse af en samlet, kombineret eksponering adderes eksponeringerne fra flere analyserede produkter for de stoffer, der har samme virkemåde. Da der kun er blevet målt en enkelt eksponering for et fokusstof med T virkemåde, kan der ikke laves beregninger for en kombineret eksponering for stoffer med denne virkemåde.

For EAS virkemåden er der målinger fra to produkter, begge for propylparaben. I kosmetiske produkter er der fundet propylparaben i en solcreme (NEU-K 193). For plast-, tekstil- og silikoneprodukterne er der kvantificeret én migrationsmåling i et par strømpebuds (DK-T 136).

Ved addition af de to RCR værdier for de to produkter (TABEL 75) blev en RCR værdi beregnet til 11 ved anvendelse af DNEL uden MAF. Denne kombinerede værdi er primært domineret af EAS eksponeringskildebidraget (fra fødevarer, FKM og lægemidler) med en RCR værdi på 9. RCR værdien for solcremen alene var på 1,5. Eksponeringen af propylparaben fra strømpebukser bidrager kun marginalt (RCR lig 0,01) til den kombinerede værdi.

For børn på 3 år viste analyseresultaterne en potentiel eksponering fra flere produkter med fokusstofferne, alle med EAS virkemåden. Der blev i analyserne påvist en enkelt eksponering for et fokusstof med T virkemåden, BHT i solcreme (samme som omtalt i ovenstående "for børn under 3 år"). En kombineret eksponering er derfor ikke beregnet for fokusstoffer med T virkemåde.

For EAS virkemåden er der målinger fra to produkter, som kan kombineres. I kosmetiske produkter er der fundet propylparaben i en solcreme (NEU-K 193). For plast-, tekstil- og silikoneprodukterne er der kvantificeret én måling i en strømpe, også propylparaben (DK-T 122).

Ved addition af de to RCR værdier for de to produkter blev en RCR værdi beregnet til 11 ved anvendelse af DNEL uden MAF (TABEL 76). Ligesom i foregående tilfælde er denne værdi også primært domineret af det samlede eksponeringsestimat for de tre udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler), som er lig 9. Bidraget for propylparaben fra solcremen er lig 1,5. Eksponeringen af propylparaben fra sokkerne (RCR = 0,00) bidrager ikke til den kombinerede værdi.

For gravide/ufødte viser resultaterne for RCR beregningerne for kombineret eksponering fra kosmetiske produkter (TABEL 77 og TABEL 78), mht. fokusstoffer (propylparaben, butylparaben, BHA) med samme virkemåde (EAS), samme tendens som for den kombinerede risikovurdering af et enkelt produkt med indhold af to fokusstoffer. Dette ses i et tænkt eksempel, hvor en gravid bruger solcreme samt aftersun i sommerperioden. For solcreme anvendes det produkt med den højeste samlede RCR værdi (produkt nummer EU-K 196) med indhold af propylparaben (0,046%) samt indhold af BHA (0,008%), og for aftersun er der kun et produkt (produkt nummer NEU-K 192) med RCR værdi baseret på indhold af propylparaben (0,15%).

Det ses, at indhold af propylparaben i hver af de to produkter medfører RCR > 1 ved alle vurderingsmåder på nær ved anvendelse af DNEL uden MAF. Det vil sige, at indholdet af propylparaben dominerer RCR bidraget i bodylotion og kropsolie uden de udvalgte EAS eksponeringskilder.

ringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler). I den samlede RCR beregning for den kombinerede eksponering er det tydeligt, at EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler) giver det største RCR bidrag. Det ses også, at ved brug af tærskelværditilgang (DNEL) vil den samlede RCR værdi uden EAS eksponeringskilderne være > 1 .

Som et realistisk eksempel for perioden udenfor sommerhalvåret vurderes det, at en gravid samme dag bruger bodylotion og kropsolie. For bodylotion anvendes produkt nummer EU-K 183 med det højeste indhold af propylparaben (0,099%) samt indhold af butylparaben (0,025%). For kropsolie er der kun et produkt, produkt nummer NEU-K 181, med indhold af propylparaben (0,098%) samt BHT (0,058%). Bidraget for BHT adderes dog ikke, da BHT har en T virkemåde.

Det ses, at indhold af propylparaben i hver af de to produkter medfører $RCR > 1$ ved alle vurderingsmåder på nær ved anvendelse af DNEL uden MAF. Det vil sige, at indholdet af propylparaben dominerer RCR bidraget i bodylotion og kropsolie uden inddragelse af EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler). I den samlede RCR beregning for den kombinerede eksponering er det tydeligt, at EAS eksponeringskilderne (fødevarer, FKM og lægemidler) giver det største RCR bidrag. Det ses også, at ved brug af tærskelværditilgang (DNEL) vil den samlede RCR værdi uden EAS eksponeringskilderne være > 1 .

Hvis RCR-beregningerne for propylparaben alternativt foretages uden brug af read-across data for butylparaben, men baseres på de mere begrænsede data på propylparaben alene, anvendes en 50 gange højere DNEL og DMEL som foreslået af EMA (2015) (dvs., 1000 µg/kg bw/d i stedet for 20 µg/kg bw/d og 100 µg/kg bw/d i stedet for 2 µg/kg bw/d). I dette scenarie vil RCR uden tærskelværdi (DMEL) og RCR med brug af MAF stadig være > 1 (se tabellerne 50, 77 og 78).

Det skal bemærkes, at risikovurderingen for konserveringsmidlet propylparaben i lægemidler er foregået efter samme principper som for miljø- eller fødevarerelevante stoffer, for at sætte risikoberegningen for hormonforstyrrende effekt af de øvrige kemikalier i relation til andre kilder til mulig hormonforstyrrende effekt. Lægemedelstyrelsen angiver, at det i det Europæiske Lægemedelagentur er blevet vurderet i 2015, at man på baggrund af tilgængelige studier og data har defineret en acceptabel grænse for propylparaben som tilsætningsstof i orale lægemidler. Lægemedelstyrelsen påpeger, at når der under en graviditet er behov for medicin, selvom det indeholder propylparaben, så anbefales det stadig at benytte medicinen. Den generelle anbefaling for al medicin der indtages under graviditet, er dog, at medicinen kun skal indtages ved medicinsk behov, ved lavest mulig dosis og i kortest mulig tid.

DNEL/DMEL og MAF

De fastsatte DNELs og DMELs (kapitel 9) anvendt i risikovurderingerne viser, at tilgangen med ikke-tærskelbaseret tilgang (DMEL) resulterer i faktor 10 højere RCR værdier sammenholdt med en tærskelbaseret tilgang (DNEL). Dette betyder, at der forekommer en risiko for hormonforstyrrende stoffer for mange flere eksponeringsscenarier, når der anvendes en DMEL tilgang. Denne faktor 10 stammer fra en ekstra AF på 10 ved DMEL fastsættelse, da "Large assessment factor" tilgangen er anvendt i dette projekt. Denne forskel mellem DNEL og DMEL kunne både være mindre eller større, hvis der var gjort brug af BMDL10 samt endnu en AF på 10 ved DMEL fastsættelsen (kapitel 9).

Det skal nævnes, at DMEL værdierne fastsat for hormonforstyrrende effekter således ikke udtrykker et bestemt risikoniveau, som det er tilfældet ved DMEL værdier beregnet for kræftfremkaldende stoffer. Nærværende projekt har ikke haft til formål at beslutte, hvorvidt der skal anvendes DNELs eller DMELs, dvs. hvorvidt risikovurderingen foretages på baggrund af en tærskelbaseret eller ikke-tærskelbaseret tilgang. Denne rapport anvender begge tilgange for at illustrere de konsekvenser, det medfører i konklusionerne af risikovurderingerne.

Som en anden alternativ tilgang er en "Mixture Assessment Factor" (MAF) blevet inkluderet i risikoberegningerne. I EU diskuteres brugen af sådan en usikkerhedsfaktor og størrelsen af

denne med hensyn til kombinationseffekter. Denne tænkes inddraget i risikovurderinger for at tage højde for kombinationseffekter for at sikre hensyntagen til bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde. Anvendelse af en MAF vurderes således relevant, da omfanget af ensvirkende stoffer og bidragene fra forskellige kilder ofte ikke kendes. I nærværende projekt har kvantificering af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for alle seks fokusstoffer vist sig at være meget udfordrende og behæftet med stor usikkerhed (se tidligere diskussionsafsnit om bidrag fra udvalgte eksponeringskilder).

Beregning af et realistisk estimat, af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer, ville dels kræve identifikation af potentielle ensvirkende stoffer, dels opdaterede data for indhold af disse stoffer i en række forskelligartede kilder. Da dette er meget vanskeligt opnåeligt, kan et alternativ være at anvende en MAF for at kompensere for disse ukendte bidrag.

Det skal pointeres, at det vil være forskelligt fra stof til stof, om sådan en MAF er relevant alt efter virkemåde og spredningen af stoffet. For eksempel kan en MAF for et stof, hvis kritiske effekt er lokale irritative effekter, være mindre relevant end en MAF for systemiske effekter. Hvis det vurderes, at der er et væsentligt bidrag til risikoen fra samtidig udsættelse for stoffer med samme virkemåde eller effekt, kan en MAF på fx 10 bidrage til at sikre et bedre beskyttelsesniveau. Er der ikke et væsentligt bidrag til risikoen fra samtidig udsættelse for stoffer med samme virkemåde eller effekt, vil anvendelse af MAF på fx 10 givetvis føre til en overvurdering af risikoen. Både anvendelsen og størrelsen på MAF er i disse år til diskussion i EU. Det vil være en administrativ beslutning, hvorvidt der i fremtidige risikovurderinger skal anvendes en MAF, og hvor stor denne skal være, dvs. hvorvidt der skal tages højde for mulige bidrag fra andre stoffer med samme virkemåde.

Konklusion

For de kosmetiske produkter, der anvendes af gravide, har risikovurderingen for de fundne indhold af fire af fokusstofferne (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben) ikke påvist risiko ved anvendelse af DNEL-metoden, der anvendes under REACH. For børn under 3 år blev der dog identificeret en risiko for hormonforstyrrende effekter mht. indhold af propylparaben i sol-creme (samme konklusion for de kosmetiske produkter blev opnået ved den gængse risikovurderingsmetode for kosmetik (SCCS Notes of Guidance (SCCS 2021a))).

Konklusionerne er imidlertid anderledes, når metoderne med DNEL med MAF og DMEL med og uden MAF anvendes, samt når bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) inddrages i risikovurderingen. Her er det tydeligt, at eksponeringsbidrag af fokusstofferne med samme virkemåde fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR værdi, og værdien er derfor meget afhængig af data fra bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

For risikoberegning af andre produkter end de kosmetiske produkter blev der i migrationsanalyserne kun målt kvantificerbare migrationer for ét fokusstof, propylparaben, i to produkter ("DK-T 122, sokker, målgruppe børn 3 år" og "DK-T 136, strømpebukser, målgruppe under 3 år"). De øvrige migrationsmålinger påviste ingen migration af fokusstofferne over kvantificeringsgrænsen. Risikovurderingen af de to produkter viste, at eksponeringen for propylparaben fra de to produkter ikke udgør en risiko for forbrugeren. Når bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for propylparaben inkluderes i risikovurderingen, tegner der sig dog et helt andet billede. Ved at medtage eksponeringen fra udvalgte kilderne for propylparaben, som udelukkende er baseret på eksponering fra lægemidler, viser risikovurderingen, at begge produkter udgør en risiko.

I dette projekt er der anvendt både en tærskelbaseret (DNEL) og en ikke-tærskelbaseret (DMEL) tilgang i risikovurderingen. For de seks fokusstoffer, der er vurderet i dette projekt, er

der ikke identificeret hverken fravær eller tilstedeværelse af en tærskel, hvorfor en DMEL tilgang til risikovurderingen kan anvendes for de seks fokusstoffer.

I indeværende projekt vurderes det relevant at anvende MAF, da omfanget af ensvirkende stoffer og bidragene fra disse ikke kendes. Kvantificering af bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for alle seks fokusstoffer (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben, BPA, D4) har da også vist sig at være meget udfordrende. Beregning af et realistisk estimat af bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder for ensvirkende stoffer ville dels kræve identifikation af alle potentielt ensvirkende stoffer, dels opdaterede data for bidrag med disse stoffer fra en række forskellige kilder. Overordnet kan det konkluderes, at der i dag mangler opdaterede data for bidrag fra udvalgte eksponeringskilder for de hormonforstyrrende stoffer især fra fødevarer og FKM, hvor eksponeringen ofte er højest, for at kunne vurdere den reelle risiko.

Da et sådan omfattende, opdateret vidensgrundlag er meget vanskeligt/umuligt at opnå, kan et risikohåndteringsmæssigt alternativ være at indarbejde en MAF for at kompensere for disse ukendte bidrag med ensvirkende stoffer.

Selvom bidrag fra udvalgte eksponeringskilder er af ældre dato og formentlig overvurderet, er der andre bidrag, som formentlig er undervurderet. Ud fra resultaterne i nærværende rapport kan det konkluderes, at det enkelte produkt ikke nødvendigvis udgør en risiko, men summen af det småbørn (børn under 3 år), 3-årige og gravide/ufødte udsættes for kan udgøre et problem - uanset hvilken tilgang der anvendes i risikovurderingen.

Overordnet peger projektet på at nedbringelse af eksponeringen med hormonforstyrrende stoffer især gennem fødevarer og lægemidler vil være nødvendig for at sikre beskyttelsen af børn og gravide for hormonforstyrrende effekter. Dette gælder uanset, om der anvendes vurderingsmetode med eller uden tærskelværdi for den hormonforstyrrende virkningsmekanisme og uanset, om der anvendes en MAF eller ej tilknyttet de to metoder.

13. Konklusion

I dette projekt blev der foretaget en lang række kemiske analyser med fokus på produkter af plast, silikone, tekstil og kosmetiske produkter, hvor der på forhånd var formodning om, at de seks fokusstoffer i dette projekt ville forekomme. Alle seks fokusstoffer blev identificeret i et eller flere af de undersøgte produkter. Nogle stoffer (D4, propylparaben, BHT og BPA) er mere udbredte end andre (butylparaben og BHA). Selvom flere af de seks fokusstoffer identificeres i de analyserede forbrugerprodukter, var migrationen af stofferne fra produkterne under de anvendte migrationsbetingelser begrænset.

Fra plast-, silikone- og tekstilprodukterne, hvor migrationsanalyser blev udført, blev der i migrationsanalyserne kun målt kvantificerbare migrationer for ét fokusstof, propylparaben, som blev fundet i to produkter (i et par sokker til børn på 3 år og et par strømpebukser til børn under 3 år). Risikovurderingen af de to produkter viste, at eksponeringen for propylparaben fra de to produkter ikke udgør en risiko for forbrugeren.

Ved at medtage eksponeringen for udvalgte kilder for propylparaben (i dette tilfælde lægemidler) oven i bidraget fra hver af de to produkter, viser risikovurderingen dog, at den kombinerede eksponering udgør en risiko - men selve bidraget fra produkterne er marginale (bidragene fra lægemidlet, som er baseret på en beregning af et realistisk worst-case, udgør en risiko).

For de kosmetiske produkter, der anvendes af gravide, har risikovurderingen for de fundne indhold af fire af fokusstofferne (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben) ikke påvist risiko ved anvendelse af den gængse risikovurderingsmetode for kosmetik (SCCS Notes of Guidance (SCCS 2021a)). For børn under 3 år blev der dog identificeret en risiko for hormonforstyrrende effekter mht. indhold af propylparaben i solcreme. Samme konklusion for de kosmetiske produkter blev opnået ved DNEL-tilgangen, der anvendes i henhold til REACH-metoden.

Konklusionerne er imidlertid anderledes, når tilgangene med DNEL med MAF og DMEL med og uden MAF anvendes, samt når bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) inddrages i risikovurderingen. Her er det tydeligt, at eksponeringsbidrag af fokusstofferne med samme virkemåde fra de udvalgte eksponeringskilder dominerer den samlede RCR værdi, og værdien er derfor meget afhængig af data for bidrag fra de udvalgte eksponeringskilder.

I nærværende projekt har kvantificering af bidrag fra udvalgte eksponeringskilder (fødevarer, FKM og lægemidler) for alle seks fokusstoffer (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben, BPA, D4) vist sig at være meget udfordrende pga. usikre data.

De tilgængelige data viser dog, at hvis risikobidragene for ensvirkende fokusstoffer lægges sammen øges den samlede risiko markant, hvilket betyder, at der må tages hensyn til flere kendte såvel som ukendte eksponeringskilder for ensvirkende hormonforstyrrende stoffer, når den samlede risiko for forbrugere vurderes.

Resultaterne af projektet understøtter således anvendelsen af en MAF for at sikre beskyttelsen af forbrugere mod hormonforstyrrende effekter som følge af eksponering med ensvirkende hormonforstyrrende stoffer fra forskelligartede kilder.

Ud fra resultaterne i nærværende rapport, kan det konkluderes, at der, uanset vurderingsmetode, foreligger en risiko for hormonforstyrrende effekter hos børn og gravide. Dette skyldes især eksponering med de hormonforstyrrende fokusstoffer gennem fødevarer og lægemidler,

hvorimod risikobidragene fra de udvalgte forbrugerprodukter synes forholdsvis begrænset (bortset fra mulige bidrag fra solcreme).

For at opnå beskyttelse mod hormonforstyrrende effekter vil det derfor være nødvendigt at nedbringe eksponeringen, især fra fødevarer og lægemidler, idet selv den mindst konservative (forsigtige) risikovurderingsmetode med DNEL uden MAF har vist risiko for hormonforstyrrende effekter hos børn og gravide.

På baggrund af de enkelte fund har det ikke været muligt ud fra det foreliggende datagrundlag at vurdere, hvorvidt der er forskel på en eventuel risiko på produkterne indkøbt fra henholdsvis Danmark, EU eller uden for EU.

14. Referencer

Andersen et al., 2012. Andersen DN, Møller L, Boyd HB, Boberg J, Axelstad M, Christiansen S, Hass U, Poulsen PB, Strandesen M and Bach D (2012) Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors Survey of chemical substances in consumer products no. 117 ISBN 978-87-92903-02-0. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2012/04/978-87-92903-02-0.pdf>

Andersen et al. 2013. Survey of parabens. Part of LOUS-review. Environmental Project No. 1474.

BEK 1217, 2013. Bekendtgørelse om forbud mod import, salg og anvendelse af visse parabener i kosmetiske produkter til børn under 3 år. <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2013/1217>

BEK 1800, 2020. Bekendtgørelse om sikkerhedskrav til legetøj. BEK nr. 1800 af 3. december 2020. <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2020/1800>

Bredsdorff, L., Pedersen, G.A., Olesen, P. T., Johansson, H.K.L., Boberg, J., (2020). Updated assessment of BHA and BHT, No. 20/1014113-1, 28 p.

Christiansen et al., 2020. Christiansen S, Axelstad M, Scholze M, Johansson HKL, Hass U, Mandrup K, Frandsen H, Frederiksen H, Isling LK, Boberg J. Grouping of Endocrine Disrupting Chemicals for mixture risk assessment – evidence from a rat study. Environment International 2020 Sep;142:105870. doi: 10.1016/j.envint.2020.105870.

Demeneix et al., 2020. Demeneix B, Vandenberg LN, Ivell R, Zoeller RT, Thresholds and Endocrine Disruptors: An Endocrine Society Policy Perspective, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue 10, October 2020, bvaa085, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa085>

DR, 2018. Unge bruger timevis på mobilen: "Forældre må dæleme forstå, at det ikke er spildtid" | Indland | DR. <https://www.dr.dk/nyheder/indland/unge-bruger-timevis-paa-mobilen-forael-dre-maa-daeleme-forstaa-det-ikke-er-spildtid>

EC 2020a. Chemical Strategy for Sustainability from the European commission, 14 October 2020. https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en

EC 2020b. Commission staff working document FITNESS CHECK on endocrine disruptors; Brussels, 14.10.2020 SWD(2020) 251 final Accompanying the document EC 2020a https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/SWD_on_Endocrines_disruptors.pdf

ECHA, 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. November 2012. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

ECHA, 2013. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP. In relation to entry 52 of Annex XVII to REACH Regulation (EC) No 1907/2006. Microsoft Word - 20130816_ECHA review DINP and DIDP_clean.doc (europa.eu)

ECHA, 2019. Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Octamethylcyclotetrasiloxane (D4); Decamethylcyclopentasiloxane (D5) and Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6). Committee for Risk Assessment (RAC), Committee for Socio-economic Analysis

(SEAC). Agreed, 5 December 2019. <https://echa.europa.eu/documents/10162/562177be2dac-8fa4-9086-7f3d65481cd5>

ECHA, 2020a. Committee for Risk Assessment (RAC). Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Octamethylcyclotetrasiloxane (D4); Decamethylcyclopentasiloxane (D5) and Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6). <https://echa.europa.eu/documents/10162/a3e8195a-23d3-5859-6fdc-7805a3148b46>

ECHA, 2020b. Background document to the opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Octamethylcyclotetrasiloxane (D4); Decamethylcyclopentasiloxane (D5) and Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6). Committee for Risk Assessment (RAC), Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). 12 March 2020. <https://echa.europa.eu/documents/10162/b2388eee-ca3e-d534-c11e-cce7e6ceab79>

ECHA/EFSA, 2018. ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, Kienzler A, Lepper P, Lostia AM, Munn S, Parra Morte JM, Pellizzato F, Tarazona J, Terron A and Van der Linden S, 2018. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA Journal 2018;16(6):5311, 135 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>. ECHA-18-G-01-EN.

EFSA 2012a. SCIENTIFIC OPINION Statement on the safety assessment of the exposure to butylated hydroxyanisole E 320 (BHA) by applying a new exposure assessment methodology. EFSA Journal 2012;10(7):2759.

EFSA 2012b. Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA Journal 2012;10(3):2588

EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. EFSA Journal 2015;13(1):3978

EMA, 2007. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal product. London, 19 June 2007. Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf

EMA 2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA/CHMP/SWP/272921/2012. 22 October 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf

EP, 2019. A comprehensive European Union framework on endocrine disruptors
European Parliament resolution of 18 April 2019 on a comprehensive European Union framework on endocrine disruptors (2019/2683(RSP)). https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441_EN.pdf

EU Forordning 1333, 2008. Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EF) Nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevarerilsætningsstoffer.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20200319&qid=1587622791269&from=EN>

EU Forordning 1223, 2009. Europa-Parlamentets og Rådets Forordning nr. 1223/2009 af 30. November 2009 om kosmetiske produkter. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20191218&qid=1587896524978&from=EN>

EU Forordning 10, 2011. Kommissionens forordning (EU) nr. 10/2011 af 14. januar 2011 om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:02011R0010-20190829&qid=1587913393869&from=EN>

Freire et al., 2019. Concentrations of bisphenol A and parabens in socks for infants and young children in Spain and their hormone-like activities. Freire C, Molina-Molina J-M, Iribarne-Duran, Jimenez-Diaz I, Vela-Soria F, Mustieles V, Arrebola JP, Fernandez MF, Artacho-Cordon F, Olea N. Environment International, Volume 127, June 2019, p. 592-600. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019307287>

Hass et al., 2012. Hass, U., Christiansen, S., Boberg, J., Vinggaard, A.M., Andersson, A-M., Skakkebaek, N.E., Bay, K., Holbech, H., Bjerregaard, P. (2012). Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disrupters. Report from Danish Centre on Endocrine Disrupters for Danish EPA. <http://orbit.dtu.dk/files/51554411/SIN-reportandAnnex.pdf>

Hass et al. 2018. Hass, U., Christiansen, S., Andersen MD, Rosenberg SA, Egebjerg KM, Brandt S, Nikolov NG, Holbech H, Morthorst JE (2018) List of Endocrine Disrupting Chemicals. Report from Danish Centre on Endocrine Disrupters for Danish EPA. Link to report: http://cend.dk/files/DK_ED-list-final_2018.pdf, link to appendix. http://cend.dk/files/DK_ED-list-final_appendix1_2018.pdf

Hass et al., 2019. Hass U, Christiansen S, Andersson AM, Holbech H, Bjerregaard P Report on interpretation of knowledge on endocrine disrupting substances (EDs) – what is the risk? (2019) <http://www.cend.dk/ed-risk-report.html>

Hessel et al. 2018. Review on butylparaben: exposure, toxicity and risk assessment. With a focus on endocrine disrupting properties and cumulative risk assessment. RIVM Report 2018-0161.

Husøy, T., Andreassen, M., Lillegaard, I. T. L., Mathisen, G. H., Rohloff, J., Starrfelt, J., ... & Bruzell, E. M. (2019). Risk assessment of butylated hydroxytoluene (BHT). Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food, and Cosmetics of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM Report.

Index Danmark I/S, 2018. Pressemeldelse Mobile Life 2018 Nyhedsindhold på mobilen i voldsom i vækst. Pressemeldelse-Gallup-11-6-2018.pdf (kreakom.dk)

Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ and Thompson KM (2001). An observational study of object mouthing behavior by young children. Pediatrics 107(1):135–142. (citeret af ECHA 2013).

KEMI 2021. Improving the regulatory assessment of combination effects: steps towards implementing the mixture assessment factor (MAF) in chemical regulation. Swedish Chemicals Agency, Stockholm, PM 8/21

Knudsen og Christensen, 2014. Kortlægning af børn og gravides forbrug af elektronik og kosmetik. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 130, 2014.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2014/11/978-87-93283-11-4.pdf>

Larsen et al., 2017. Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7 <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf>

Larsen et al., 2021. Kortlægning og risikovurdering af siloxaner i kosmetiske produkter. Larsen PB, Semark ID, Mørck TA, Rasmussen D, Andersen DN, DHI. Johannesen SA, Teknologisk Institut. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 185, Juni 2021, Miljøstyrelsen. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2021/05/978-87-7038-316-5.pdf>

Lassen et al., 2011. Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kasseboner og narresutter. Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kasseboner og narresutter. <https://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2011/04/978-87-92708-92-2.pdf>

Miljøministeriet, 2003. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter. Status og strategi for indsatsen. Miljøministeriet, 2003. <https://mst.dk/media/90517/strategi120603.pdf>

Miljøstyrelsen, 2021. Tekster fra Miljøstyrelsen hjemmeside om hormonforstyrrende stoffer. Hentet i juli 2021. <https://mst.dk/kemi/kemikalier/fokus-paa-saerlige-stoffer/hormonforstyrrende-stoffer/kriterier-for-hormonforstyrrende-stoffer/>

MST, 2011. Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kasseboner og narresutter. Undersøgelse af afgivelse af bisphenol A fra kasseboner og narresutter (mst.dk).

OECD, 2018. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, No. 150, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>.

OECD, 2019. Estimating mouthing exposure in children – compilation of case studies. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2019\)24&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2019)24&doclanguage=en)

Poulsen et al., 2020. Kortlægning af udvalgte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i for-brugerprodukter nr. 183, 2020. Poulsen PB, Geschke S, Borregaard C, Merlin C. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2020/10/978-87-7038-241-0.pdf>

SCCS, 2018. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 10th revision, 24-25 October 2018, SCCS/1602/18

SCCS, 2021a. The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 11th Revision. Scientific Committee on Consumer Safety. SCCS/1628/21. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_250.pdf

SCCS, 2021b. Opinion on Propylparaben (PP). SCCS/1623/20. Adopted on meeting 30-31 March 2021.

SCCS, 2021c. SCCS OPINION on Butylated Hydroxytoluene (BHT)-SCCS/1636/21-Preliminary version." (2021). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_257.pdf

Smith S and Norris B (2002). Research into the mouthing behaviour of children up to 5 years old. Consumer and Competition Policy Directorate, Department of Trade and Industry (DTI), London. (citeret af ECHA 2013).

Strandesen et al., 2015. Kortlægning og sundhedsmæssige vurdering af ftalater i legetøj og andre børneprodukter. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 139, 2015. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2015/06/978-87-93352-43-8.pdf>

Tønning et al., 2009. 2-åriges udsættelse for kemiske stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 103, 2009. <https://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2009/978-87-92548-83-2/pdf/978-87-92548-84-9.pdf>

WHO/IPCS, 2002. WHO, International Programme on Chemical Safety. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2. 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>.

Xue et al., 2017. Bisphenols, Benzophenones, and Bisphenol A Diglycidyl Ethers in Textiles and Infant Clothing. Xue J, Liu W, Kannan K. Environ. Sci. Technol. 2017, 51, 5279–5286.

Bilag 1. Lovgivning for plast til fødevarekontakt

For de undersøgte stoffer i dette projekt gælder, at BPA, propylparaben, BHA og BHT er tilladt at anvende i plast til fødevarekontakt (EU forordning nr. 10, 2011). Der er angivet specifikke migrationsgrænseværdier for disse stoffer, som skal overholdes ved produktion af plastprodukter til fødevarekontakt (se TABEL 79). Dog er der ingen specifik fastsat migrationsgrænseværdi for propylparaben. For butylparaben gælder, at det ikke er tilladt at anvende i plast til fødevarekontakt.

TABEL 79. Tilladte stoffer til produktion af plast til fødevarekontakt (ifølge EU Forordning 10, 2011)

Stofnavn	CAS nr.	Tilladt	Restriktioner	Specifik migrationsgrænse for stoffet
BPA	80-05-7	Ja Må gerne anvendes som monomer Må anvendes i overfladebehandlingsmidler til fx emballager af metal	Må ikke anvendes som additiv eller polymeriseringshjælpstof. Må ikke anvendes til fremstilling af polycarbonatsutteflasker til spædbørn. Må ikke anvendes til fremstilling af polycarbonatdrikkekopper eller -flasker, der på grund af deres egenskaber som spildsikre er bestemt til spædbørn og småbørn. Må ikke migrere fra overfladebehandlet emballage mv til spæd- og småbørns mad.	0,05 mg/kg
Propylparaben	94-13-3	Ja	Er godkendt som anvendelse som additiv eller polymeriseringshjælpstof.	Ingen
BHA	25013-16-5	Ja	Er godkendt som anvendelse som additiv eller polymeriseringshjælpstof.	30 mg/kg
BHT	128-37-0	Ja	Er godkendt som anvendelse som additiv eller polymeriseringshjælpstof.	3 mg/kg

Bilag 2. Tilsætningsstoffer til fødevarer

BHA og BHT er de eneste af de undersøgte stoffer i dette projekt, der ifølge EU's tilsætningsstofordning over tilladte fødevaretilsætningsstoffer (gengivet i EU-databasen over fødevaretilsætningsstoffer¹³) er tilladt at anvende som tilsætningsstof til fødevarer. De fødevarer, hvor BHA og BHT må tilsættes, samt de maksimale tilladte mængder, er angivet i TABEL 80 nedenfor.

TABEL 80. Fødevarer hvor BHA og BHT er tilladt at anvende som tilsætningsstof

Type fødevarer	BHA (maksimal tilladt mængde (ML))	BHT (maksimal tilladt mængde (ML))
Inddampet mælk	200 mg/kg Kun til mælkepulver til brug i drikkevarer	<i>Ikke tilladt</i>
Fedtstoffer og olier, der i det væsentlige er vandfrie (undtagen vandfri mælkefedt)	200 mg/kg Kun til fedt og olie til erhvervsmæssig anvendelse; svinefedt, fiskeolie, okse-, fjerkræ- og fårefedt	100 mg/kg Kun til fedt og olie til erhvervsmæssig anvendelse; svinefedt, fiskeolie, okse-, fjerkræ- og fårefedt
Andre fedt- og olieemulsioner herunder smørbar fedtstoffer og flydende emulsioner	200 mg/kg Kun til stegefedt	100 mg/kg Kun til stegefedt
Nøddesmør og andre smørbar nøddeprodukter	200 mg/kg Kun til forarbejdede nødder	<i>Ikke tilladt</i>
Forarbejdede kartoffelprodukter	25 mg/kg Kun til tørrede kartofler	<i>Ikke tilladt</i>
Tyggegummi	400 mg/kg	400 mg/kg
Morgenmadscerealier (morgenmadsprodukter)	200 mg/kg Kun til forkogte cerealier	<i>Ikke tilladt</i>
Forkogte eller forarbejdede cerealier	200 mg/kg Kun til forkogte cerealier	<i>Ikke tilladt</i>
Finere bagværk	200 mg/kg Kun til kageblandinger	<i>Ikke tilladt</i>
Ikke-varmebehandlet forarbejdet kød	200 mg/kg Kun til tørret kød	<i>Ikke tilladt</i>
Smagspræparater (krydderier)	200 mg/kg	200 mg/kg
Suppe og bouillon	200 mg/kg Kun til tørret suppe og bouillon	<i>Ikke tilladt</i>
Saucer	200 mg/kg	<i>Ikke tilladt</i>
Snacks på basis af kartofler, cerealier, mel eller stivelse	200 mg/kg Kun til snacks på basis af cerealier	<i>Ikke tilladt</i>
Forarbejdede nødder	200 mg/kg	<i>Ikke tilladt</i>

¹³ https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/?sector=FAD&auth=SANCAS

Type fødevarer	BHA (maksimal tilladt mængde (ML))	BHT (maksimal tilladt mængde (ML))
Kosttilskud i fast form, undtagen kosttilskud til spædbørn og småbørn	400 mg/kg	400 mg/kg
Kosttilskud i flydende form, undtagen kosttilskud til spædbørn og småbørn	400 mg/kg	400 mg/kg

Bilag 3. D4

Octamethylcyclotetrasiloxane, Cyclotetrasiloxane, D4, CAS no. 556-67-2

Bilag 3.1 Data availability and literature search

Previous reports	ED list report, (Hass et al. 2018), reviewed many existing lists of chemicals, in total contain more than 7,000 suspected substances. Based on these lists, a priority list of 172 substances was compiled containing substances where data indicate that they have an endocrine disrupting effect and where there is a strong likelihood that humans and the environment will be exposed to them. The report includes a hazard identification of different substances but not a full risk assessment. 13 substances, including D4, were carefully evaluated based on the EU's new criteria for biocides and pesticides. This project concluded that D4 fulfils the WHO definition of an EDC. This was based on strong evidence of Estrogenic MoA (Mode of Action) both in vivo and in vitro. The adverse effects are as described in the ED list report: Reduced fertility, disturbed estrous cycles, reduced ovulations, increased uterus weights with endometrial hyperplasia, vaginal mucification and ovarian atrophy and a strong link between MoA and these adverse effects. SVHC documentation by ECHA: D4 is concluded to be an SVHC by ECHA member state committee due to PBT (persistent, bioaccumulative, toxic) and vPvB (very persistent, very bioaccumulative) properties and (ECHA, 2016 and ECHA, 2021). CLH documentation: D4 is classified for reproductive toxicity as a substance suspected of damaging fertility or the unborn child (Cat. Repr. 2) (ECHA, 2017). SCCS opinion 2010 concluding no risk for human health and noting classification (Cat. 2) of D4 as reprotoxic substance. NOAEL for risk assessment by SCCS for systemic toxicity (150 ppm in inhalation studies corresponding to 17.8 mg/kg bw/day) also covers reproductive toxicity (SCCS, 2010). MST project "Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disrupters", (Andersen et al. 2012). A DNEL (195 µg/kg bw/d) for estrogenic effects was determined and applied for risk assessment. MST project "Exposure of children and unborn children to selected chemical substances", (Larsen et al. 2017). A DNEL (195 µg/kg bw/d) for estrogenic effects was determined and applied for risk assessment.
New search	For update of ED evaluation after the literature review in ED list 2018 (Hass et al. 2018), we performed an update for the period 2017-2021. This also enabled update of DNEL determination after the latest DNEL selection in Larsen et al. 2017. We carried out searches in PubMed 19/4 2021. The search strategy was based on the description in ECHA/EFSA guidance 2018 and focused on ED effects (page 130): #1 (Octamethylcyclotetrasiloxane OR Cyclotetrasiloxane OR 556-67-2) AND (rats OR mice OR human OR toxicity) AND (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) – 16 results #2 A relatively broad search using the search string: "(Octamethylcyclotetrasiloxane OR Cyclotetrasiloxane OR 556-67-2) AND (rats OR mice OR human OR toxicity or endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) – 105 results #2 limited to 2017-2021 – 35 results

	Limitation to the period 2017 to 2021 (period after previous literature search from ED list project) identified 35 hits, which were included in the screening process. The screening process constitutes 3 steps as described in ECHA/EFSA guidance (2018): 1) Screening of titles 2) Screening of abstracts 3) Screening of full text 1. Title screen: 35 studies after 2017 not included in ED list project (report published 2018) was screened for relevance for this project: 2. Abstract screen: After exclusion of e.g. human exposure studies (e.g. Helm et al. 2019), 10 studies were considered potentially relevant. 3. Screening of full text: the updated literature search did not result in more experimental studies on D4 for the period 2017-2021. But below in the MoA table (under b), references are made to the findings in several of the papers also included in the ED list project.
Review of the ECHA dissemination site for D4	Performed in May 2021. A preliminary review of the data available at the ECHA dissemination site led to the conclusion that the results from the many studies performed by the registrant have been disseminated both in REACH dossiers and subsequently in peer reviewed publications. A thorough review of all available information on the ECHA dissemination site and a thorough comparison to all of the published data will be necessary in the next phase of this project to be absolutely certain that all available information is included in the published papers. Our preliminary review of the ECHA dissemination site resulted in the identification of one additional inhalation study relevant for ED assessment (McKim et al 2001b), but a more thorough review may be necessary for further establishment of the evidence base.
Data applied for ED evaluation	The ED assessment is based on the data presented in ED list 2018 report. No further experimental studies relevant for ED assessment were identified in the update for the period 2017-2021. Reviews by Franzen et al 2017 and Dekant et al 2017 are considered with respect to human relevance information (see below).
Data applied for DNEL determination	The DK EPA report entitled "Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors" (Andersen et al. 2012) derived a DNEL of 195 µg/kg bw/d on estrogenic effects. The DNEL determination in the current project included data from Andersen et al. 2012 as well as more recent studies. The study by Jean and Plotzke (2017) revealed findings relevant for adjusting the DNEL, see section c) below.

Bilag 3.2 ED assessment overview

T-mediated endocrine effects

Evidence for endocrine activity in vitro (T-mediated): no studies

Evidence for endocrine activity in vivo (T-mediated): no studies

Evidence for adverse effect (T-mediated) [weak] In an inhalation study only one dose of D4 (700 ppm) was tested, and the effects were compared to the effects of the positive control compound for liver-mediated thyroid toxicity – phenobarbital (McKim et al 2001b). The authors found increased thyroid gland weights, hyperplasia and increased proliferation in thyroid glands after 6 and 13 days of inhalation exposure in the D4 group. Thyroid weight were also increased after 27 days of exposure, whereas the increased proliferation was no longer seen at this time point.

The ED assessment is based on the data presented in ED list report (Hass et al. 2018), as no further experimental studies relevant for ED assessment were identified in the update for the period 2017-2021. In the literature search performed for the ED list report (2018), no studies investigating thyroid effects were identified. However, a review of the ECHA dissemination site

for D4 performed in May 2021 revealed that one relevant study has been performed and published (McKim et al 2001b). In this inhalation study only one dose of D4 (700 ppm) was tested, and the effects were compared to the effects of the positive control compound for liver-mediated thyroid toxicity – phenobarbital. The authors found increased thyroid gland weights, hyperplasia and increased proliferation in thyroid after 6 and 13 days of inhalation exposure in the D4 group. Thyroid weight were also increased after 27 days of exposure, whereas the increased proliferation was no longer seen at this time point. As only one dose of D4 was tested, a NOAEL could not be determined, whereas the LOAEL in this study for thyroid toxicity was 700 ppm (the only tested dose). More studies are needed to verify this LOAEL.

No studies have investigated endocrine activity of D4 (in vitro or in vivo) for the thyroid modality, and only one study has investigated the T-mediated adverse effect, leading to the conclusion that there is a moderate degree of evidence for adverse T-mediated effects. Despite the insufficient amount of data, a Mode of Action analysis has not been performed for thyroid hormone system as this analysis is not always required regarding EATS mediated adverse effects according to ECHA/EFSA 2018 (p.39-40). We have identified a large data gap regarding studies on thyroid effects in vivo and in vitro.

Conclusion – T modalities: There is not sufficient evidence to conclude that D4 is ED via T modality. Given the available data, the T modality is not sufficiently investigated, and D4 can be regarded as a suspected endocrine disrupter for T modality.

EAS-mediated effects

Evidence for endocrine activity in vitro (EAS-mediated): [STRONG]estrogenic

Evidence for endocrine activity in vivo (EAS-mediated): [STRONG] estrogenic

Evidence for adverse effect (EAS-mediated) [STRONG] The adverse effects are: Reduced female fertility, disturbed estrous cycles, reduced ovulations, increased uterus weights with endometrial hyperplasia, vaginal mucification and ovarian atrophy and a strong link between MoA and these adverse effects.

In males, increased incidence of testicular interstitial cell hyperplasia was observed

Mode of action		
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: Activation of estrogen receptor	Strong evidence in vitro: Quinn et al. 2007a: Weak binding of D4 to ER α was observed. D4 did not bind to ER β , PR α or PR β . Activation of the ER α reporter gene assay was seen, whereas no activation of the PR β reporter gene assay was observed for D4. He et al. 2003: D4 bound competitively to ER α but not to ER β in an ER binding assay.
KE1	Increased estrogen receptor signalling	Strong evidence in vitro: Lee et al. 2015: CaBP-9K (Calbindin-D9k) gene expression was increased in GH3 cells exposed to E2 or D4. CaBP-9k is a calcium binding protein expressed in mammalian intestine, uterus and placenta. It is believed to be involved in transepithelial calcium transport in intestine and placenta and regulation of cytosolic calcium concentration in uterus. Here it is used as an estrogenic biomarker. When cells were exposed to the estrogen receptor antagonist ICI 182-780 in combination with D4 or E2, the gene expression level of CaBP-9K was not affected. Protein expression of CaBP-

Mode of action		
	Brief description of event	Supporting evidence
		9K was slightly increased by E2 and D4 but not when ICI was administered simultaneously. Similarly, progesterone receptor (PR) gene- and protein expression levels were increased by D4 and E2, an effect that was blocked by ICI. Conversely, gene-and protein expressions of ERα were downregulated by E2 and D4 and ICI blocked the effect.
KE2	Organ: Increased response in estrogen sensitive tissue	Strong evidence in vivo: Lee et al. 2015: In the Uterotrophic assay, no effects on uterus weight were seen with s.c. administration of D4. Gene- and protein expression levels of CaBP-9K, an estrogenic biomarker, were increased in the uterus by EE and D4 and co-administration of ICI inhibited the effect. PR gene expression in the uterus was decreased by EE and the high D4 dose. ERα gene expression was reduced in the uterus by EE and D4. Gene expression of CYP2B1/2 (cytochrome P450 (CYP) subforms) in the livers was increased markedly compared to controls in the D4 dose-group in a dose-dependent manner. Quinn et al. 2007a: In the Uterotrophic assay with inhalation exposure to D4, uterine weight was increased, uterus was fluid filled and had increased luminal and epithelial cell height in both strains tested. D4 but not ICI 182,789 showed weak anti-estrogenic activity [In uterotrophic assay]. He et al. 2003: D4 induced increased uterine weight in the Uterotrophic assay and increased uterine peroxidase activity. Pre-treatment with ICI 182,780 blocked the D4-induced increase in uterine weight, indicating that the effects on uterus weight are ER-mediated. Additionally, the D4 induced increase in uterus weight was absent in exposed αERKO mice. McKim et al. 2001a: Body weight was decreased in the highest D4 dose-group. Uterus weight was significantly increased by 250, 500 and 1000 mg/kg/day of D4. Co-administration of D4 with EE attenuated the effect of EE on uterine weight suggesting an anti-estrogenic effect of D4. D4 inhibited the effect of EE on uterine weight. Uterine epithelial cell height was increased by EE and D4 in a dose-dependent manner.
KE3	Organ: Altered Prolactin and LH signalling	Strong evidence in vivo: Jean et al. 2017: Progesterone levels were elevated in exposed rats 2-10 weeks after start of treatment and estradiol was reduced over the total study period. As a consequence, lower estradiol:progesterone ratios compared to controls were found in D4 treated females. Corticosterone concentrations were increased in exposed animals during almost the entire study period. Quinn et al. 2007b: A decrease in plasma LH peak levels in female rats were related to the ovulatory status, i.e. lower mean levels of LH were related to a higher number of non-ovulators in the treatment groups. In ovulating females, prolactin levels were reduced. In the 900 ppm group. Plasma estrone and 17β-estradiol hormone levels were increased in both treatment groups (700 and 900 ppm). The ratio between estrone and 17β-estradiol was reduced in the 900 ppm group in non-ovulating females. FSH was decreased in both treatment groups. Progesterone was increased in the highest exposure group.

Mode of action		
	Brief description of event	Supporting evidence
Adverse Outcome (AO)1	Impaired female reproduction	Strong evidence in vivo: Reduced female fertility (Meeks et al. 2007) disturbed estrous cycles (Siddiqui et al. 2007), reduced ovulations (Quinn et al. 2007b), increased uterus weights (Quinn et al. 2007b) with endometrial hyperplasia (Jean and Plotzke 2017), vaginal mucification (Burns-Nass et al. 2002) and ovarian atrophy and increased uterine weights (Jean and Plotzke, 2017). An increased incidence of uterine cystic endometrial hyperplasia was found in high-dose females. Small but statistically significantly increased incidence of cervical squamous epithelial hyperplasia and/ or ovarian atrophy was observed. (Jean and Plotzke 2017)
Adverse Outcome (AO)2	Impaired male reproduction	Testis weights were increased in animals in the 700 ppm group exposed through inhalation for 24 months (Rats, n=60/sex/group); Similarly, a modest but significant increase in the incidence of testicular interstitial cell hyperplasia was observed after 24 months of exposure to 150 and 700 ppm D4 (Jean and Plotzke, 2017).

Biological plausibility of key event relationships

In agreement with the ED list report from 2018, we find strong evidence that D4 has EAS related adverse effects on the reproductive system. The ED list concluded that "There is strong evidence for an estrogenic mode of action of D4, and strong evidence for adverse effects on female reproductive system that can be related to this estrogenic mode of action of D4 together with an endocrine mode of action through LH (luteinizing hormone). However, changes in LH levels may be species specific. Changes in LH levels are probably responsible for some of the adverse effects observed, but D4 also had a strong estrogenic activity, and it is unclear which adverse effects can be linked to this mode of action alone. The male reproductive effects are likely related to an endocrine mode of action as well, but the few data available on androgen-related mode of action did not confirm an anti-androgenic mode of action of D4. It is possible that the estrogenic mode of action of D4 could be responsible for the testicular effects observed. The mode of action behind the effects observed on thyroid glands cannot be determined based on the available data."

It is noted that the Increase in Hyperplasia (Leydig cells) mentioned in Jean and Plotzke, 2017 is a Key event (<https://aopwiki.org/events/744>) involved in AOP (Adverse outcome pathway) no. 111 (Decrease in androgen receptor activity leading to Leydig cell tumours (in rat), <https://aopwiki.org/aops/111>) and in AOP 120 (Inhibition of 5 α -reductase leading to Leydig cell tumours (in rat), <https://aopwiki.org/aops/120>). This strengthens the conclusion that adverse effects of D4 are likely to be EAS mediated.

The review by Franzen et al. 2017 (written by a consultancy agency funded by the Silicones Environmental, Health and Safety Center (SEHSC) does not support that D4 is an endocrine disruptor as they conclude:

"The reproductive effects reported in the female rats in the two generation reproductive study (Siddiqui et al., 2007) and the additional studies (Quinn et al., 2007a,b; He et al. 2003; Lee et al. 2015) conducted to assess the potential endocrine activity of D4 have suggested that D4 has very weak estrogenic and antiestrogenic activity. However, there are observations in the reproductive studies that don't support the direct effect of D4 as a weak estrogen and that are inconsistent with this activity (Siddiqui et al., 2007), thus indicating the very weak hormonal potency of D4. A more relevant explanation for the reproductive toxicity is induction of a delay of the LH surge necessary for optimal timing of ovulation (Quinn et al., 2007a,b). An insufficient or blocked pre-ovulatory LH surge fails to induce complete ovulation in the rat and results in

the reduced litter size observed following exposure. However, the current understanding of estrous cyclicity and neural/hormonal regulation of ovulation in humans suggests that the effects of D4 on fertility as observed in the rat are unlikely to be relevant to humans (Plant, 2012; Dekant et al., 2017)."

Likewise, a review by Dekant et al. 2017 (supported by the American Chemistry Council) does not support that D4 is an endocrine disruptor as they conclude:

"D4 possesses only very weak estrogenic and antiestrogenic activity in rats and has a low affinity for estrogen receptor- α (He et al., 2003). D4 had no estrogenic/antiestrogenic activity on pubertal timing in male or female rats in a two-generation study (Siddiqui et al., 2007). D4 does not have progestagenic, androgenic, or anti-androgenic activity (Quinn et al., 2007b). A direct hormonal effect of D4 on endometrial cells is unlikely as a mode of action for D4-associated endometrial hyperplasia and adenoma in the aging F344 rat."

DTU finds strong evidence for estrogenic effects in vitro and in vivo, and thus disagree with the views of these papers. In addition, we find that effects on LH signalling also serve as a relevant endocrine mode of action. In the absence of evidence for the opposite, effects are considered human relevant.

Conclusions on Mode of action analysis	
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that adverse effects are due to the endocrine activity of D4.
Dose and temporal concordance	Females: Dose-dependent effects on reduced fertility, disturbed oestrous cycles, reduced ovulations, increased uterus weights with endometrial hyperplasia, vaginal mucification, reduced ovary weight and atrophy of ovaries. Males: Significant increase in the incidence of testicular interstitial cell hyperplasia was observed after 24 months of exposure to 150 and 700 ppm D4. In this study the effect was dose-dependent.
Essentiality, consistency, analogy and specificity	For determining essentiality it should be demonstrated whether or not downstream KEs and/or the adverse effect is prevented/decreased if an upstream event is experimentally blocked. Such studies were not performed for D4. The data on endocrine activity and adverse effects are consistent, specifically for estrogenic effects in vitro and in vivo. The observed adverse effects on female reproductive organs and reproductive function in rodents are considered specific and not resulting from non-endocrine modes of action. No alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.
Human relevance	DTU finds that, relevance to humans is assumed by default in the absence of appropriate scientific data demonstrating non-relevance. The 2 reviews below finds that these endocrine modes of action are not relevant to humans. DTU disagree with the views of these papers and still find that there is human relevance. No epidemiological studies were found that examined the relationship between D4 exposure and effect on EAS relevant adverse effects. Franzen et al. 2017 mentions that: <i>the current understanding of estrous cyclicity and neural/hormonal regulation of ovulation in humans suggests that the effects of D4 on fertility as observed in the rat are <u>unlikely to be relevant to humans</u></i>

Conclusions on Mode of action analysis	
	Dekant et al. 2017 writes: <i>In summary, the available information suggests that the induction of benign proliferative endometrial lesions in the rat after chronic D4 inhalation has no relevance for human risk characterization. Due to the absence of genotoxicity of D4 and absence of any appreciable direct hormonal activity of D4, the induction of cystic endometrial hyperplasia and the significant trend for an increased incidence of uterine endometrial adenoma observed across D4 dose levels in the two-year inhalation study are likely due to interferences of D4 with rat estrous cycle control that are only seen at doses that exceed the metabolic capacity of animals and <u>not relevant to women</u>.</i>
Identified uncertainties	Changes in LH levels may be species specific. Changes in LH levels are probably responsible for some of the adverse effects observed, but D4 also had a strong estrogenic activity and it is unclear which adverse effects can be linked to this mode of action alone. The male reproductive effects are likely related to an endocrine mode of action as well, but the few data available on androgen-related mode of action did not confirm an anti-androgenic mode of action of D4. It is possible that the estrogenic mode of action of D4 could be responsible for the testicular effects observed.

The analysis leads to the conclusion that it is biologically plausible that estrogen receptor activation leads to adverse effects on the reproductive system, specifically adverse effects on female reproductive system that can be related to this estrogenic mode of action of D4 together with an endocrine mode of action through LH. However, changes in LH levels may be species specific. Changes in LH levels are probably responsible for some of the adverse effects observed, but D4 also had a strong estrogenic activity, and it is unclear which adverse effects can be linked to this mode of action alone. The male reproductive effects are likely related to an endocrine mode of action as well, but the few data available on androgen-related mode of action did not confirm an anti-androgenic mode of action of D4. It is possible that the estrogenic mode of action of D4 could be responsible for the testicular effects observed as well. The mode of action behind the effects observed on thyroid glands cannot be determined based on the available data. The mode of action for adverse reproductive effects of D4 is based on “EAS-mediated adversity”, and the substance is considered to be an endocrine disrupter. No alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.

Conclusions on Mode of action analysis – EAS modality. There is sufficient evidence of endocrine activity (estrogenic mode of action of D4). There is strong evidence for adverse effects of D4 (on both female and male reproductive system). The literature update was made for the ED list in 2017. In the update for the period 2017-2021 we identified no further experimental studies relevant for ED assessment. Our re-evaluation withholds the conclusion from the ED list report that D4 fulfils the definition of an EDC. Whether it is enough evidence for the substance to be identified as a substance of very high concern exposure gives rise to an equivalent level of concern in accordance with Article 57(f) of Regulation (EC) 1907/2006 (REACH), will be clarified in phase II of this project.

Bilag 3.3 DNEL and DMEL determination

The study by Jean and Plotzke (2017) revealed findings not described in the previous evaluation of the same study on the basis of information in the SCCS 2010 opinion for the Larsen et al. 2017 report. These findings were used for deriving a new, lower DNEL in the present project than presented by Larsen et al. (2017). The ED list report (Hass et al. 2018) and MoA analysis (above on EAS modalities) also mentioned several other studies such as Meeks et al. 2007 showing decreased fertility from 300ppm and increasing doses.

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELexternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
Jean and Plotzke 2017	Rats, 24-month combined chronic/ oncogenicity inhalation rat study Doses 0; 10; 30; 150 or 700 ppm n=60/sex/group	↑ incidence and severity of testes interstitial cell hyperplasia at 150 and 700 ppm (NOAEL 30 ppm)	3.6/17.8/- (30/150/- ppm) (male rats) (in SCCS opinion the NOAEL is 17.8 in the male rats)	DNEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) *10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	DNEL _{ees} : 36 DMEL _{ees} : 3.6	DNEL_{ees}: 36 DMEL_{ees}: 3.6	NOAEL 150 ppm in inhalation study set by SCCS 2010. The NOAEL of 150 ppm was derived, based on non-neoplastic changes (increased liver weights and centrilobular hypertrophy of hepatocytes in male rats receiving 700 ppm D4 for 12 months (SCCS, 2010). The SCCS opinion did not mention the findings of the testicular interstitial cell hyperplasia. We however find that the NOAEL should be 30 ppm based on testicular effects and thereby 5 times lower than suggested in the SCCS opinion (2010). See table below
Siddiqui et al., 2007	Rats, 2. generation study, inhalation, (doses of 0, 70, 300, 500 or 700 ppm of D4 for 6 hours per day) (F0, 165 per sex) (F1, n=23-27 litters per group)	↓ fertility and ↓ litter size at doses above 150 ppm	19.5/32.5/- (female rats)	DNEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) *10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	DNEL _{ees} :195 DMEL _{ees} : 19.5	DNEL _{ees} :195 DMEL _{ees} : 19.5	NOAEL 150 ppm in inhalation study, conversion to internal dose was based on SCCS (2010) opinion (page 99). The NOAEL for systemic toxicity (150 ppm) used by SCCS also covers reprotoxic effects (NOAEL of 300 ppm from the Siddiqui et al. study)
Comments: A DNEL _{ees} of 36 µg/kg bw/d and a DMEL _{ees} of 3.6 µg/kg bw/d was derived in this project from a 24-month combined chronic/oncogenicity inhalation rat study (Jean, and Plotzke 2017). The adverse findings in the males (testes interstitial cell hyperplasia) were used for the revised NOAEL setting and the DNEL. This DNEL is lower than the DNEL of 195 µg/kg bw/d derived for the Larsen et al. 2017 report based on a two-generation study in rats (Siddiqui et al., 2007).							

Notes on study by Jean and Plotzke 2017:

The 30 ppm conversion to internal dose was based on SCCS 2010 opinion (p.99 and below):

NOAEL: 30 ppm (exposure 6 hours, 5 days per week)

Conversion factor: 1 ppm = 0.012 mg/l (D4)

Combined conversion factor: 1 ppm = 0.0135 mg/l

Converted NOAEL: 30 ppm = 0.0135 mg/l x 30 = 0.405 mg/l

(exposure 6 hours, 5 days per week)

Inhalation volume 1, male rat 20.5 l/h;

Weight male rat: 0.5 kg;

Exposure by inhalation, male rat:

$[(0.405 \times 20.5 \times 6) \times 5/7]/0.5 = 71.16 \text{ mg/kg bw/day}$

Absorption by inhalation, rat 5%

NOAEL male rats $(71.16 \times 0.05) = 3.6 \text{ mg/kg bw/day}$

This effect on the male reproductive system reflects a sensitive marker for ED mediated adverse effects. The effect is seen in adults after lifelong exposure, and such effects are not evaluated in 2-generation studies. Therefore, setting a DNEL for this endpoint serves as a cautious choice when performing risk assessment for not only adult men, but also children and pregnant women.

Therefore, DTU finds that an extra assessment factor is not needed to take into account that the effect is seen in adult animals and not developing animals. This is in line with principles described in the ED risk rapport (Hass et al. 2019).

Bilag 3.4 Notes on other effects of relevance for human health

The Siddiqui et al. (2007) study (2 gen study) observed some general toxicity in the offspring as evidenced by increased organ weights of liver, kidney and pituitary glands and histologically observed hypertrophy of hepatocytes, indicative of increased metabolising activity of the liver. Moreover, the F1 females (First generation female offspring) showed more signs of toxicity (increased organ weights and histological changes in livers indicating metabolising activity) compared to F0 females (Parental generation females) and this may explain why more marked effects on reproductive parameters such as gestation length and estrous cycle length were seen in the F1 females. Nevertheless, the study provides moderate evidence of adverse effects on female reproduction that could be explained by an endocrine disrupting mode of action.

Bilag 3.5 References for D4

Andersen DN, Møller L, Boyd HB, Boberg J, Axelstad M, Christiansen S, Hass U, Poulsen PB, Strandesen M and Bach D (2012) Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors Survey of chemical substances in consumer products no. 117 ISBN 978-87-92903-02-0. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2012/04/978-87-92903-02-0.pdf>

Burns-Naas, L.A., Meeks, R.G., Kolesar, G.B., Mast, R.W., Elwell, M.R., Hardisty, J.F. and Thevenaz, P. (2002) 'Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats', *Int.J.Toxicology*.21(1), pp.39-5, Doi:10.1080/10915810252826000

Dekant, W., Scialli, A.R., Plotzke, K. and Klaunig, E. (2017) Biological relevance of effects following chronic administration of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in fischer 344 rats', *Toxicology Letters* 279S (2017)42-53, Doi:10.1016/j.toxlet.2017.01.010

ECHA, 2016 Committee for Risk Assessment concludes on restricting D4 and D5, https://echa.europa.eu/es/view-article/-/journal_content/title/committee-for-risk-assessment-concludes-on-restricting-d4-and-d5

ECHA, 2017 CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2 International Chemical Identification: Octamethylcyclotetrasiloxane; D4, <https://echa.europa.eu/documents/10162/a07d54d8-5b35-2d4c-f0fc-1691fbd51a9>

ECHA, 2021 Octamethylcyclotetrasiloxane, D4 Substance Infocard <https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.008.307>

ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, Kienzler A, Lepper P, Lostia AM, Munn S, Parra Morte JM, Pellizzato F, Tarazona J, Terron A and Van der Linden S, 2018. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal* 2018;16(6):5311, 135 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>. ECHA-18-G-01-EN.

Franzen, A., Greene, T., Landingham, C. and Gentry, R. (2017) 'Toxicology of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4)', *Toxicol Lett.* 2017 Oct 20; 279 Suppl 1:2-22. doi:10.1016/j.toxlet.2017.06.007.

Hass, U., Christiansen, S., Andersen MD, Rosenberg SA, Egebjerg KM, Brandt S, Nikolov NG, Holbech H, Morthorst JE (2018) List of Endocrine Disrupting Chemicals, report from Danish Centre on Endocrine Disrupters for Danish EPA, link to report: http://cend.dk/files/DK_ED-list-final_2018.pdf, link to appendix http://cend.dk/files/DK_ED-list-final_appendix1_2018.pdf

He, B., Rhodes-Brower, S., Miller, M.R., Munson, A.E., Germolec, D.R., Walker, V.R., Korach, K.S. and Meade, B.J. (2003) 'Octamethylcyclotetrasiloxane exhibits estrogenic activity in mice via ERalpha', *Toxicol. Appl. Pharmacology*. 192(3), pp.254-6, Doi: 10.1016/S0041-008X(03)00282-5

Jean, A.P. and Plotzke, K.P. (2017) 'Chronic toxicity and oncogenicity of Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in the Fischer 344 rat', *Toxicology Letter* 279, pp.75-97, Doi:10.1016/j.toxlet.2017.06.003

Jean, P.A., Slotter, E.D. and Plotzke, K.A. (2017) 'Effects of chronic exposure to Octamethylcyclotetrasiloxane in the aging female Fischer 344 rat', *Toxicology Letter* 279, pp.45-74, Doi:10.1016/j.toxlet.2017.08.016

Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7 <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf>

Lee, D., Ahn, C., An, B.S., and Jeung, E.B. (2015) 'Induction of the Estrogenic Marker Calbindin-D_{9k} by Octamethylcyclotetrasiloxane', *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 12(11):146 10-25 Doi:10.3390/ijerph121114610

McKim, J.M.Jr., Wilga, P.C., Breslin, W.J., Plotzke, K.P., Gallavan, R.H. and Meeks, R.G. (2001a) 'Potential estrogenic and antiestrogenic activity of the cyclic siloxane octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and the linear siloxane hexamethyldisiloxane (HMDS) in immature rats using the uterotrophic assay', *Toxicology Sci.* 63(1), pp.37-46. Doi: 10.1093/toxsci/63.1.37

McKim JM Jr, Kolesar GB, Jean PA, Meeker LS, Wilga PC, Schoonhoven R, Swenberg JA, Goodman JI, Gallavan RH, Meeks RG. (2001b). Repeated inhalation exposure to octamethylcyclotetrasiloxane produces hepatomegaly, transient hepatic hyperplasia, and sustained hypertrophy in female Fischer 344 rats in a manner similar to phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Apr 15;172(2):83-92. doi: 10.1006/taap.2000.9110.PMID: 11298494

Meeks, R.G., Stump, D.G., Siddiqui, W.H., Holson, J.F., Plotzke, K.P. and Reynolds, V.L. (2007) 'An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens', *Reprod. Toxicology*. 23(2), pp.192-201

Quinn, A.L., Regan, J.M., Tobin, J.M., Marinik, B.J., McMahon, J.M., McNett, D.A., Sushynski, C.M., Crofoot, S.D., Jean, P.A. and Plotzke, K.P. (2007) 'In vitro and in vivo evaluation of the estrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes', *Toxicol. Sci.* 96(1), pp.145-153, Doi: 10.1093/toxsci/kfl185

Quinn, A. L., Dalu, A., Meeker, L. S., Jean, P. A., Meeks, R. G., Crissman, J. W., Gallavan, R. H., Jr, & Plotzke, K. P. (2007). Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 23(4), 532–540. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.02.005>

REACH registration dossier: <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15289>

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on cyclomethicone, Octamethylcyclotetrasiloxane (Cyclotetrasiloxane, D4) and Decamethylcyclopentasiloxane (Cyclopentasiloxane, D5), 22 June 2010 https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_029.pdf

Siddiqui, W. H., Stump, D. G., Plotzke, K. P., Holson, J. F., & Meeks, R. G. (2007). A two-generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 23(2), 202–215. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.11.011>

Bilag 4. BHA

Butylated hydroxyanisole, BHA, CAS no. 25013-16-5

Bilag 4.1 Data availability and literature search

Previous reports	EFSA opinions (EFSA 2011, 2012). The scientific panel noted potential endocrine effects of BHA. Acceptable daily intake (ADI) for BHA was set based on effects on growth retardation of pups, increased mortality and behavioural effects. CEHOS SIN list report (Hass et al. 2012). Evaluation of available data for BHA against the Danish criteria for identification of ED substances led to evaluation in Category 1, Endocrine Disruptor. MST project "Exposure of children and unborn children to selected chemical substances" (Larsen et al. 2017). A DNEL for thyroid hormone disrupting effects was determined and applied for risk assessment.
------------------	---

New search 2021	For update of DNEL determination and ED evaluation in this project, a search was conducted in PubMed on 12 April 2021. The search strategy was based on the description in ECHA/EFSA guidance (ECHA/EFSA 2018) (page 130). A relatively broad search using the search string: "(((butylated) AND (hydroxyanisole)) OR (25013-16-5)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity)))" gave 1000 + hits covering all years.
-----------------	---

As focus is on ED effects we chose to instead use a targeted search strategy covering all years using the search string: "((((butylated) AND (hydroxyanisole)) OR (25013-16-5)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND (((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*))". This resulted in the 95 hits, which were included in the screening process.

The screening process constitutes 3 steps as described in ECHA/EFSA guidance (ECHA/EFSA 2018):

- 1) Screening of titles
- 2) Screening of abstracts
- 3) Screening of full text

Overview screening process:

	Search string	Date of search	Number of hits in PubMed	Screen 1 (title)	Screen 2 (abstract)	Screen 3 (full text)	Relevant for ED assessment
BHA	(((butylated) AND (hydroxyanisole)) OR (25013-16-5)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND (((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*))	12/4 - 2021	95	19 relevant + 13 maybe relevant	13 relevant + 5 maybe relevant	15 relevant (6 in vivo, 9 in vitro) + 3 maybe relevant	14 relevant (5 in vivo, 8 in vitro + 1 in vitro from the maybe list)

	After screen 3 (full text) 14 articles (5 in vivo, 9 in vitro) were considered relevant for inclusion in ED assessment. Furthermore, three in vitro studies from the CEHOS SIN list report (Hass et al. 2012) were included (Jobling et al. 1995; Soto et al. 1995; ter Veld et al. 2006).
Review of the ECHA dissemination site	BHA entries in ECHAs public dissemination site were investigated on 18/5-2021. This resulted in identification of six additional papers (public access), of which three in vivo studies were found to be relevant for ED assessment (Hansen and Meyer 1978; Pop et al. 2013; Liang et al. 2014). Additionally we identified 17 toxicity studies, where only confidential study report were available. Based on the provided study summaries we could not assess reliability or ED-relevance of these studies, and these studies have therefore not been included in the ED assessment or DNEL setting.
Data applied for ED evaluation	Experimental studies relevant for ED assessment were identified in literature search and investigation of ECHA dissemination site.
Data applied for DNEL determination	The DNEL determination in the current project included data from Larsen et al. (2017) as well as studies that are more recent. The DK EPA report entitled "Exposure of children and unborn children to suspected endocrine disruptors" (Larsen et al. 2017) derived a DNEL of 1000 µg/kg bw/d for thyroid disrupting effects. Reproductive effects were identified by Larsen et al. 2017, but were not applied for DNEL determination, as that report required effects to be categorized as either estrogenic or anti-androgenic, which could not be decided. The current project includes all EAS relevant effects and is not limited to substances following patterns seen for clear anti-androgens or estrogens. Therefore, a DNELeas is derived in the current project (see section c)) on the basis of data included in Larsen et al. 2017.

Bilag 4.2 ED assessment overview

T-mediated endocrine activity

Evidence for endocrine activity in vitro (T-mediated): [WEAK] Few data investigating T-mediated effect in vitro. Two studies in zebra fish larvae has investigated effects on T-system; one showing decreased T3 and increased T4 and TSH after BHA exposure (Zhao et al. 2020) and the other showing altered expression of central genes regulating the HPT axis (Yang et al. 2018). One study using GH3.TRE-Luc gene reporter assay showed both agonism and antagonism of thyroid receptor (Klopčič and Sollner Dolenc 2017).

Evidence for endocrine activity in vivo (T-mediated): [WEAK] Few data investigating T-mediated activity in vivo. In Jeong et al. (2005), thyroid hormone levels in F0 and F1 generation in both females and males were reported; in adult females (F0 generation, exposure included gestation period) no effects were seen on T4 levels. In adult males (F0 generation) reduced T4 levels were seen. In offspring females (F1 generation, 13 weeks of age), decreased T4 levels were seen, whereas in offspring males (F1 generation, 13 weeks of age) no effects were seen. In castrated rats (Hershberger assay), no effect was seen on T4 levels (Kang et al. 2005).

Evidence for adverse effect (T-mediated) [MODERATE] Thyroid histopathology affected in male and female offspring exposed during gestation, lactation and up to 13 weeks of age (Jeong et al. 2005). Thyroid histopathology also affected in pigs exposed 3 weeks before conception and up to gestation day 110 (Hansen et al. 1982). Few effects were seen on thyroid weight in both adult and perinatally exposed animals (rat and pig).

The data from both in vitro and in vivo studies indicates endocrine disrupting effects after exposure to BHA. A MoA analysis was therefore carried out.

Mode of action		Interference with thyroid hormone system
Hypothesis		The molecular initiating event (MIE) is not characterized, and several possible MIEs could cause the observed changes in thyroid histology. Though only shown in some studies, the adverse effects on the thyroid glands were most likely mediated via changes in thyroid hormone levels. The affected thyroid histology is an adverse effect that may also affect human thyroid function.
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: Binding to TR and /or a yet unidentified MIE	Not characterized
KE	Organ: Altered thyroid hormone concentrations	Weak evidence A study in zebra fish larvae showed decreased T3 and increased T4 and TSH after BHA exposure (Zhao et al. 2020). In rats, Jeong et al. (2005) report no effects on T4 levels in adult females, whereas a reduction was seen males. In the same study, 13 week old female offspring showed reduced T4 levels, whereas no effects were seen in males. A study in castrated males (Hershberger assay) report no effect on T4 levels after BHT exposure (Kang et al. 2005).
AO	Organism: Thyroid gland toxicity	Moderate evidence Thyroid histopathology was affected in 13 week old male and female offspring (Jeong et al. 2005), as well as in adult pigs exposed from 3 weeks before conception up to gestation day 110 (Hansen et al. 1982).

Conclusions on Mode of action analysis	
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that the adverse effects registered are due to the endocrine activity of BHA
Dose and temporal concordance	Based on the studies conducted it seems as if developing organisms and offspring exposed during development may be more sensitive. More specific dose response effects are difficult to delineate on the data at hand, but it seems as if effect is seen at the higher doses.
Essentiality, consistency, analogy and specificity	For determining essentiality it should be demonstrated whether or not downstream KEs and/or the adverse effect is prevented/decreased if an upstream event is experimentally blocked. No such studies have been provided for BHA. However, the effects on thyroid gland histopathology are considered to be due to endocrine mode of action, as no alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.
Human relevance	Even though thyroid hormone disruption may be quantitatively more sensitive in rats than in humans, human relevance should be assumed (ECHA/EFSA 2018), especially as effects were also seen in pigs.
Identified uncertainties	There is a lack of robust studies for investigations of both endocrine activity in vivo and vitro as the data at hand is scarce.

Conclusions on Mode of action analysis – T modality. There is weak evidence of endocrine activity and sufficient evidence adverse effects (histological changes in thyroid in rats and pigs) of BHA. BHA fulfils the WHO definition for being considered an endocrine disrupter via T modality.

EAS-mediated endocrine activity

Evidence for endocrine activity in vitro (EAS-mediated): [WEAK (estrogenic/anti-estrogenic) – STRONG (anti-androgenic)]

The data on androgenic and anti-androgenic activity shows a clear pattern of no androgen receptor agonism (Schrader and Cooke 2000; Pop et al. 2016), but clear anti-androgenic activity with antagonism of the androgen receptor (Schrader and Cooke 2000; Pop et al. 2016; Klopčič and Sollner Dolenc 2017). In one of these studies, the antagonistic activity of BHA was found to be more potent than that of the positive control (Klopčič and Sollner Dolenc 2017). BHA exposure also reduces androgen production in immature Leydig cells and reduces gene- and protein expression and activity of several enzymes central to androgen synthesis (Li et al. 2016).

The data for estrogenic activity shows a varied pattern in vitro. One transactivation assay shows no agonism (Pop et al. 2018), whereas another shows activation, though less than 20% of the positive control estradiol (Jobling et al. 1995). When looking at induction of proliferation both estrogenic (Pop et al. 2018; Jobling et al. 1995) and anti-estrogenic activity was seen (Pop et al. 2018). In assays investigating ER α and ER β binding, BHAs response was 18.3 and 15.6% response of that of estradiol (ter Veld et al. 2006). In E-screen BHA was not very potent and likely a partial agonist (Soto et al. 1995) and in a study using rainbow trout liver cytosol to evaluate ER binding, it was found to reduce binding of estradiol, but it is not known if it was by direct competition (Jobling et al. 1995). In a study using liver cytosol from *Xenopus laevis* to investigate competitive displacement of radiolabeled E2 from ER, BHA had an IC50 value approximately 830 times bigger than that of E2. This shows some displacement capacity (Lutz & Kloas 1999).

Evidence for endocrine activity in vivo (EAS-mediated): [WEAK to MODERATE in males – STRONG in females]

In F0 males exposed for 7 weeks and F1 offspring exposed during gestation, lactation and up to 13 weeks of age, decreased testosterone levels were seen (Jeong et al. 2005). In a Hershberger assay, BHA did not affect testosterone levels after co-administration of Testosterone Propionate (nor alone, testosterone not affected in these castrated rats) (Kang et al. 2005).

In F0 females exposed for 10 weeks (including gestation) and F1 offspring exposed during gestation, lactation and up to 13 weeks of age, estradiol levels were not affected (Jeong et al. 2005). In a uterotrophic assay exposing to BHA for 18 days and hereafter to estradiol and estrone for 3 days, decrease in estradiol and estrone levels were seen (Zhu et al. 1997). In uterotrophic assay, decreased uterus weight was seen both with and without co-exposure of estradiol, but no effects were seen on uterus histopathology (Kang et al. 2005). Reduced response in uterine weight gain was also seen in an uterotrophic study in mice (Zhu et al. 1997).

Evidence for adverse effect (EAS-mediated): [MODERATE]

Males:

Statistically significantly, shorter Anogenital distance (AGD) on PND22 after perinatal exposure, but it was evaluated as not biologically significant according to the authors of the article. The AGD data are not depicted in the article and therefore not possible to evaluate. In the same study, no effect was seen on AGD at 13 weeks of age (Jeong et al. 2005). Delayed sexual maturation after perinatal exposure decreased prostate weight in males after 7 weeks of adult exposure (F0 generation) and perinatal exposure (F1 generation) (Jeong et al. 2005). Testis weight was only reported in the perinatal exposure study showing reduced weight after perinatal exposure in adult F1 offspring, but not in F0 males or in prepuberty (Jeong et al. 2005). Testis histopathology was only examined in F1 males and showed no effect of exposure.

Sperm parameters were affected in perinatally exposed males (F1) but not in adult exposed males (F0) (Jeong et al. 2005).

Females:

The only adverse outcome seen is delayed vaginal opening and changed estrous cycling after perinatal exposure (oral) in Jeong et al. (2005). No effects seen on ovary weight or histopathology.

The data from both in vitro and in vivo studies clearly indicates endocrine disrupting effects after exposure to BHA. A MoA analysis was therefore carried out.

Male reproductive system

Mode of action		Interference with male reproductive system
Hypothesis		The molecular initiating event (MIE) is antagonism of the androgen receptor (AR). Additionally, interference with the male reproductive system could also possibly be interference with an uncharacterized MIE leading to reduced androgen synthesis.
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: antagonism of androgen receptor + possible uncharacterized MIE related to affected steroidogenesis	Strong evidence in vitro: Anti-androgenic activity with antagonism of the androgen receptor (Schrader and Cooke 2000; Pop et al. 2016; Klopčič and Sollner Dolenc 2017).
KE 1	Cell: reduced testosterone synthesis + effects on steroidogenic enzymes	Moderate evidence: Reduces androgen production in immature Leydig cells and reduced gene- and protein expression and activity of several enzymes central to androgen synthesis (Li et al. 2016).
KE 2	Organ: Altered testosterone levels	Weak to Moderate evidence: In F0 males exposed for 7 weeks and F1 offspring exposed during gestation, lactation and up to 13 weeks of age, decreased testosterone levels were seen (Jeong et al. 2005). In a Hershberger assay, BHA did not affect T levels after co-administration of TP (Kang et al. 2005). This lack of effect in Hershberger assay may be due to the timing of exposure, as an in vitro study show effects in immature Leydig cells (Li et al. 2016) and effects on testosterone is seen in rats exposed during gestation and lactation, hence immature Leydig cells were exposed (Jeong et al. 2005).
AO	Organism: affected male reproductive system	Moderate evidence There are several different endpoints affected; delayed sexual maturation, testis weight and sperm parameters after perinatal exposure and decreased prostate weight after adult exposure (Jeong et al. 2005) resulting in an overall picture of affected male reproductive system.

Conclusions on Mode of action analysis, males	
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that the adverse effects registered are due to the endocrine activity of BHA
Dose and temporal concordance	Based on the studies conducted, it seems as if developing organisms and offspring exposed during development may be more sensitive.
Essentiality	For determining essentiality it should be demonstrated whether or not downstream KEs and/or the adverse effect is prevented/decreased if an upstream event is experimentally blocked. No such studies have been provided for BHA. However, the effects on male reproductive endpoints are considered to be due to endocrine mode of action, as no alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.
Human relevance	When effects on male reproductive system is seen in rats, especially on sperm parameters, the data are considered to have human relevance.
Identified uncertainties	There is a lack of robust studies for investigations of both endocrine activity in vivo and adverse outcome in vivo.

Female reproductive system

Mode of action		Interference with female reproductive system
Hypothesis		The molecular initiating event (MIE) is uncharacterized, but could be anti-estrogenic.
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: Uncharacterized	No evidence
KE 1	Cell: reduced estrogenic response	Weak in vitro: Anti-estrogen effect in proliferation assay (Pop et al. 2018).
KE 2	Organ: Anti-estrogen effect	Strong evidence: Anti-estrogen effect was seen in three uterotrophic studies; exposure to BHA for 18 days and hereafter to estradiol and estrone for 3 days, decrease in estradiol and estrone levels (Zhu et al. 1997), decreased uterus weight was seen both with and without co-exposure of estradiol (Kang et al. 2005), reduced response in uterine weight gain (Zhu et al. 1997).
AO	Organism: affected female reproductive system	Moderate evidence: Delayed vaginal opening and changed estrous cycling after perinatal exposure (Jeong et al. 2005).

Conclusions on Mode of action analysis, females	
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that the adverse effects registered are due to the endocrine activity of BHA, especially as strong anti-estrogenic effects are seen in vivo.
Dose and temporal concordance	Based on the studies conducted it is not possible to evaluate the dose and temporal concordance.
Essentiality	For determining essentiality it should be demonstrated whether or not downstream KEs and/or the adverse effect is prevented/decreased if an upstream event is experimentally blocked. No such studies have been provided for BHA. However, the anti-estrogenic effects in vivo are considered to be due to endocrine mode of action, as no alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.
Human relevance	It is not possible to determine human relevance.
Identified uncertainties	There is a lack of robust studies for investigations of both endocrine activity in vitro and adverse outcome in vivo.

Conclusions on Mode of action analysis – EAS modality. There is sufficient evidence of endocrine activity and adverse effects of BHA (for both female and male reproductive system). Our evaluation withholds the conclusion from the CEHOS SIN list report (Hass et al. 2012) that BHA fulfils the WHO definition for being considered an endocrine disrupter.

Bilag 4.3 DNEL and DMEL determination

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELExternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMELInternal (µg/kg bw/d)	Notes
Hansen et al., 1982	Pigs, young adult, dietary exposure 3 weeks before mating and 110 days into pregnancy to 0, 50, 200, 400 mg/kg bw/day of BHA (n = 9-13)	↑ absolute and relative thyroid (and liver) weight at all tested dose levels. Both absolute and relative thyroid weight was increased at lowest dose to 140% of controls. Relative thyroid weights increased further with increasing dose, whereas no increase was seen in absolute thyroid weight with increasing dose	Thyroid: -/50/-	DNEL: 10 (intraspecies) x2 (pig to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x3 (lack of a NOAEL)=150 DMEL: 10 (intraspecies) x2 (pig to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x3 (lack of a NOAEL) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =1500	DNEL _{thy} : 333 DMEL _{thy} : 33	DNEL _{thy} : 333 DMEL _{thy} : 33	No effect on endpoints sensitive to disturbance of sex hormones. Allometric scaling factor 2 for pigs
Jeong et al., 2005	Rats, two generation study, non-guideline, exposure pregesta-tion, gestation and lactation and offspring exposed until 13 weeks of age, 0, 10, 100, 500 mg/kg bw/day of BHA (n = 12)	High dose: ↑ relative thyroid weight in F0 to 119% of control (absolute thyroid weight NS increase to 112% of control). ↓ serum T4 in male F0 and female F1, altered thyroid histology in female F1 (epithelial cells being enlarged in cell height, vacuolated and exfoliated. Follicles decreased in size with sparse colloidal fluid) with no change in thyroid weight. ↓ testosterone in male F0 and F1, ↓ weight of testis (abs) and ventral prostate (absolute and relative) in F0 adults. Sperm parameters af-	Thyroid: 100/500/- EAS: 10/100/-	DNEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) =100 DMEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	DNEL _{thy} : 1000 DMEL _{thy} : 100 DNELeas: 100 DMEL _{eas} : 10	DNEL _{thy} : 1000 DMEL _{thy} : 100 DNELeas: 100 DMEL _{eas} : 10	EFSA Panel 2011 considered that the study was not performed according to OECD guidelines and that effect sizes in general were too small (<10%) or with too large variation and could not be used to derive a point of departure for risk assessment. With regards to thyroid histology, the comment on effects size is not relevant, and the effect is considered relevant here. This study is considered more robust than the study by Hansen et al. 1982 and therefore used for DNEL _{thy} determination.

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELexternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
		ected at all dose levels but most markedly at high dose. Delayed sexual maturation and irregular estrous cycling in F1 females. Middle dose: ↓ vaginal weight in adult F1.					
Kang et al., 2005	Uterotrophic: Immature 20 day old female rats, 3 days exposure to 50, 100, 250, 500 mg/kg bw/day of BHA (n = 11) Hershberger: 51-day old castrated male rats, 10 days exposure to 50, 100, 250, 500 mg/kg bw/day of BHA without TP co-administration or to 250 mg/kg bw/day with TP co-administration.	Uterotrophic: ↓ absolute and relative uterus weight at all doses; no effect on epithelial cell height. Also ↓ absolute and relative uterus weight when supplemented with ethinyl estradiol. Hershberger: no effect of BHA on weights of androgen-sensitive organs when administered alone, but BHA increased ventral prostate weight when co-administered with testosterone propionate (TP).	EAS Uterotrophic: Not determined/50/- Hershberger: no sign of anti-androgenic or androgenic effect	DNEL _{eas} : 10 (intra-species) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x3 (lack of NO-AEL) =300 DMEL _{eas} : 10 (intra-species) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x3 (lack of NO-AEL) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =3000	DNEL _{eas} : 166 DMEL _{eas} : 17	DNEL _{eas} : 166 DMEL _{eas} : 17	No effect on thyroxine level or thyroid weight after 10 days in Hershberger study.
Comments: DNEL _{thy} of 1000 µg/kg bw/d and a DMEL _{thy} of 100 µg/kg bw/d derived from reproductive toxicity study by Jeong et al., 2005, was selected for cumulative risk assessment because the observed effects were observed following a relevant exposure period for the current project and the thyroid disrupting effect of BHA was confirmed in a pig study. A DNEL _{eas} of 100 µg/kg bw/d and a DMEL _{eas} of 10 µg/kg bw/d was set on the basis of the same study, as BHA showed mixed endocrine disrupting effects, although the patterns of anti-androgenic and anti-estrogenic modes of action were not similar to patterns seen for other well-described endocrine disrupters.							

Bilag 4.4 Notes on other effects of relevance for human health

No other effects noted of relevance for human health (not specifically addressed in the literature search).

Bilag 4.5 References for BHA

ECHA/EFSA (2018) ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 11. EFSA J 2018 16:5311, 135 pp. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>. ECHA-18-G-01-EN

EFSA (2011) Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole – BHA (E 320) as a food additive. EFSA J 9:2392. doi: [10.2903/j.efsa.2011.2392](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2392)

EFSA (2012) Statement on the safety assessment of the exposure to butylated hydroxyanisole E 320 (BHA) by applying a new exposure assessment methodology. EFSA J 10:2759. doi: [10.2903/j.efsa.2012.2759](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2759)

Hansen E, Meyer O (1978) A study of the teratogenicity of butylated hydroxyanisole on rabbits. Toxicology 10:195–201. doi: [10.1016/0300-483X\(78\)90069-0](https://doi.org/10.1016/0300-483X(78)90069-0)

Hansen E V, Meyer O, Olsen P (1982) Study on toxicity of butylated hydroxyanisole (BHA) in pregnant gilts and their foetuses. Toxicology 23:79–83. doi: [10.1016/0300-483X\(82\)90043-9](https://doi.org/10.1016/0300-483X(82)90043-9)
Hass U, Christiansen S, Axelstad M, et al (2012) Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disruptors. DTU FOOD.

Jeong S-H, Kim B-Y, Kang H-G, et al (2005) Effects of butylated hydroxyanisole on the development and functions of reproductive system in rats. Toxicology 208:49–62. doi: [10.1016/j.tox.2004.11.014](https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.014)

Jobling S, Reynolds T, White R, et al (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 103:582–587. doi: [10.1289/ehp.95103582](https://doi.org/10.1289/ehp.95103582)

Kang HG, Jeong SH, Cho JH, et al (2005) Evaluation of estrogenic and androgenic activity of butylated hydroxyanisole in immature female and castrated rats. Toxicology 213:147–156. doi: [10.1016/j.tox.2005.05.027](https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.05.027)

Klopčič I, Sollner Dolenc M (2017) Endocrine activity of AVB, 2MR, BHA and their mixtures. Toxicol Sci 156:240–251. doi: [10.1093/toxsci/kfw253](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw253)

Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7
<https://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/maj/exposure-of-children-and-unborn-children-to-selected-chemical-substances/>

Li X, Cao S, Mao B, et al (2016) Effects of butylated hydroxyanisole on the steroidogenesis of rat immature Leydig cells. Toxicol Mech Methods 26:511–519. doi: [10.1080/15376516.2016.1202367](https://doi.org/10.1080/15376516.2016.1202367)

Liang X, Tang Y, Duan L, et al (2014) Adverse effect of sub-chronic exposure to benzo(a)pyrene and protective effect of butylated hydroxyanisole on learning and memory ability in male Sprague-Dawley rat. J Toxicol Sci 39:739–748. doi: [10.2131/jts.39.739](https://doi.org/10.2131/jts.39.739)

Lutz I, Kloas W (1999) Amphibians as a model to study endocrine disruptors: I. Environmental pollution and estrogen receptor binding. *Sci Total Environ* 225:49–57. doi: 10.1016/S0048-9697(99)80016-3

Pop A, Berce C, Bolfa P, et al (2013) Evaluation of the possible endocrine disruptive effect of butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate in immature female rats. *Farmacia* 61:202–211

Pop A, Drugan T, Gutleb AC, et al (2016) Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives. *Toxicol Vitro* 32:269–277. doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.012

Pop A, Drugan T, Gutleb AC, et al (2018) Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7). *J Appl Toxicol* 38:944–957. doi: 10.1002/jat.3601

Schrader TJ, Cooke GM (2000) Examination of Selected Food Additives and Organochlorine Food Contaminants for Androgenic Activity in Vitro. *Toxicol Sci* 53:278–288. doi: 10.1093/toxsci/53.2.278

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, et al (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 103:113–122. doi: 10.1289/ehp.95103s7113

ter Veld MGR, Schouten B, Louisse J, et al (2006) Estrogenic Potency of Food-Packaging-Associated Plasticizers and Antioxidants As Detected in ER α and ER β Reporter Gene Cell Lines. *J Agric Food Chem* 54:4407–4416. doi: 10.1021/jf052864f

Yang X, Sun Z, Wang W, et al (2018) Developmental toxicity of synthetic phenolic antioxidants to the early life stage of zebrafish. *Sci Total Environ* 643:559–568. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.213

Zhao H-J, Xu J-K, Yan Z-H, et al (2020) Microplastics enhance the developmental toxicity of synthetic phenolic antioxidants by disturbing the thyroid function and metabolism in developing zebrafish. *Environ Int* 140:105750. doi: 10.1016/j.envint.2020.105750

Zhu BT, Lech J, Rosen RT, Conney AH (1997) Effect of dietary 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole on the metabolism and action of estradiol and estrone in female CD-1 mice. *Cancer Res* 57:2419–2427

Bilag 5. Butylated hydroxytoluen (BHT)

2,6-di-tert-butyl-p-cresol, CAS 128-37-0

Bilag 5.1 Data availability and literature search

Previous reports	EFSA opinion (EFSA 2012). MST project "Exposure of children and unborn children to selected chemical substances" (Larsen et al. 2017). A DNEL was determined for endocrine disrupting properties.																						
New search 2021	For update of DNEL determination and ED evaluation in this project, a search was conducted in PubMed on 12 April 2021. The search strategy was based on the description in ECHA/EFSA (2018) (page 130). We used a targeted search strategy with focus on ED using the search string: "(((butylated AND (hydroxytoluene)) OR (128-37-0)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND ((((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*)))". This resulted in the 109 hits screened in this document. The screening process constitutes 3 steps as described in ECHA/EFSA (2018): 1) Screening of titles 2) Screening of abstracts 3) Screening of full text Overview screening process: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Search string</th><th>Date of search</th><th>Number of hits in PubMed</th><th>Screen 1 (title)</th><th>Screen 2 (abstract)</th><th>Screen 3 (full text)</th><th>Relevant for ED assessment</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BHT</td><td>(((butylated AND (hydroxytoluene)) OR (128-37-0)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND ((((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*)))</td><td>12/4-2021</td><td>109</td><td>13 relevant + 14 maybe relevant</td><td>9 relevant + 1 maybe relevant</td><td>9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)</td><td>9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)</td></tr> </tbody> </table> After screen 3 (full text), 9 articles (2 in vivo and 7 in vitro) were considered relevant for inclusion in ED assessment. Additionally, one in vivo study (Olsen et al. 1986) from the EFSA (2012) report was included. Information concerning thyroid effects from an unpublished study (Price 1994) referred to in EFSA (2012) and JECFA (1996) was also included. Two in vitro studies from the CEHOS SIN list report (Hass et al. 2012) were included (Jobling et al. 1995; Soto et al. 1995).								Search string	Date of search	Number of hits in PubMed	Screen 1 (title)	Screen 2 (abstract)	Screen 3 (full text)	Relevant for ED assessment	BHT	(((butylated AND (hydroxytoluene)) OR (128-37-0)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND ((((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*)))	12/4-2021	109	13 relevant + 14 maybe relevant	9 relevant + 1 maybe relevant	9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)	9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)
	Search string	Date of search	Number of hits in PubMed	Screen 1 (title)	Screen 2 (abstract)	Screen 3 (full text)	Relevant for ED assessment																
BHT	(((butylated AND (hydroxytoluene)) OR (128-37-0)) AND (((rats) OR (mice)) OR (toxicity))) AND ((((((endocrin*) OR (hormon*)) OR (androgen*)) OR (estrogen*)) OR (thyroid*)) OR (steroid*)))	12/4-2021	109	13 relevant + 14 maybe relevant	9 relevant + 1 maybe relevant	9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)	9 relevant (2 in vivo + 7 in vitro)																
Data from ECHA database accessed May 2021	Compared to the rather limited number of identified toxicity studies on BHT found in the open literature, a surprisingly large number of toxicity studies are included on the ECHA dissemination site. Because of the large number of studies, we have not																						

	stated assessment of them, but here only summarize the identified number: 67 repeated dose oral studies, 4 repeated dose dermal studies, 59 carcinogenicity studies, 28 reproduction studies, 59 developmental toxicity studies, 3 epidemiology studies and 40 studies under specific investigation. Furthermore, under “additional toxicity studies” there are 20 hits, and each of them refers to 10 study references. Thus, approximately 200 more references that need to be reviewed for relevance.
Data applied for ED assessment	All accessible data were included, but limited data availability/access is noted
Data applied for DNEL determination	All accessible data were included, but limited data availability/access is noted

Bilag 5.2 ED assessment overview

T-mediated endocrine activity

Evidence for endocrine activity in vitro (T-mediated): [WEAK]

One in vitro study using zebra fish larvae reports change in expression of central genes regulating the HPT axis (Yang et al. 2018).

Evidence for endocrine activity in vivo (T-mediated): [Not identified]

No effect on T3 or T4 levels in blood after adult exposure (Søndergaard and Olsen 1982). Another study also reports no change in serum thyroxine (reference to unpublished study by Price (1994) in JECFA (1996); EFSA (2012).

Evidence for adverse effect (T-mediated): [MODERATE]

Several effects on the thyroid gland have been reported after BHT exposure. In rats, iodine uptake in the thyroid gland was increased after BHT exposure, thyroid weight was increased and height of follicular thyroid cells was increased (with many secretory vacuoles) after different types of exposure regimes (Søndergaard and Olsen 1982). Another study reports reduced thyroid follicular size, reduced colloid, and increased number of follicular cells at middle and high dose (reference to unpublished study by Price (1994) in JECFA (1996); EFSA (2012).

The accessible data in open literature is sparse and does not constitute a solid fundament to conduct a mode of action analysis for T-mediated effects. However, there are adverse effects related to EATS mediated toxicity, and EFSA applies this adverse effect for ADI determination. Therefore, a MoA evaluation is included here.

Mode of action		Interference with thyroid hormone system
Hypothesis		The molecular initiating event (MIE) is not characterized, and several possible MIEs could cause the observed changes in thyroid histology and could be via changes in thyroid hormone levels. The affected thyroid histology is an adverse effect that may also affect human thyroid function.
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: Binding to TR and /or a yet unidentified MIE	Not characterized
KE	Organ: Altered thyroid hormone concentrations	Not characterized

Mode of action		Interference with thyroid hormone system
AO	Organism: Thyroid gland toxicity	Moderate evidence In rats, iodine uptake in the thyroid gland was increased after BHT exposure, thyroid weight was increased and height of follicular thyroid cells was increased (with many secretory vacuoles) after different types of exposure regimes (Søndergaard and Olsen 1982). Another study reports reduced thyroid follicular size, reduced colloid, and increased number of follicular cells at mid and high dose (reference to unpublished study by Price (1994) in JECFA (1996); EFSA (2012).

Conclusions on Mode of action analysis	
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that the adverse effects registered are due to the endocrine activity of BHT.
Dose and temporal concordance	Dose-response effects are difficult to delineate on the data at hand, but it seems as if effect is seen at the higher doses.
Essentiality	For determining essentiality it should be demonstrated whether or not downstream KEs and/or the adverse effect is prevented/decreased if an upstream event is experimentally blocked. No such studies have been provided for BHT. However, the effects on thyroid gland histopathology are considered to be due to endocrine mode of action, as no alternative non-endocrine mode of action is demonstrated.
Human relevance	Even though thyroid hormone disruption may be quantitatively more sensitive in rats than in humans, human relevance should be assumed (ECHA/EFSA 2018).
Uncertainties	There is a lack of robust studies for investigations of both endocrine activity in vivo and vitro as the data at hand is scarce.

Due to adverse effects related to EATS mediated toxicity, the WHO definition of endocrine disruptors is not fulfilled for effects via T modality. To fulfill the WHO definition, more clear findings would be necessary. BHT can be considered a suspected endocrine disrupter via T modality.

EAS-mediated

Evidence for endocrine activity in vitro (EAS-mediated): [WEAK] In reporter gene assay no estrogenic, but weak anti-estrogenic activity was registered (Pop et al. 2018). In a proliferation assay, weak estrogenic activity was reported, but no anti-estrogenic activity (Pop et al. 2018). No ER binding was seen in liver extract from rainbow trout containing ER binding sites, proliferation assay, nor on ER activity in reporter gene assay (Jobling et al. 1995). No estrogenic effect in E-screen (Soto et al. 1995).

No AR agonistic properties (Schrader and Cooke 2000; Pop et al. 2016), but anti-androgenic activity was significant (Schrader and Cooke 2000; Pop et al. 2016). In testicular cell homogenates, BHT interfere with Ca²⁺ signaling (inhibit Ca²⁺ ATPase activity), which may have effects on testicular function (Michel-angeli et al. 1996; Hughes et al. 2000).

Additionally, BHT seems to increase progesterone secretion of corpora lutea in a dose dependent manner. Possibly, via stimulation of P450SCC as inhibition of this enzyme reduced progesterone secretion after exposure to BHT (Carlson et al. 1995).

Evidence for endocrine activity in vivo (EAS-mediated): [No data]

Evidence for adverse effect (EAS-mediated): [WEAK] Few data. In rats exposed 13 weeks before mating and during gestation, no effect on gestation rate was seen, but a decreased number of pups per litter was reported (Olsen et al. 1986). In mice exposed from gestation day 1 (GD 1) until GD5 and GD6, effect was seen on endometrial decidualization: reduction in number of implantation sites and uterine weight, increased abnormal embryo spacing, histological abnormalities of the endometrium as well as reduced gene and protein expression of critical marker in implantation sites were seen (Sun et al. 2021).

The accessible data on endocrine activity in vivo is lacking the open literature, however, there are data showing endocrine activity in vitro as well as adverse effect in vivo, indicating ED effects. No MoA assessment is carried out for EAS modalities due to weak evidence of adverse effect.

Bilag 5.3 DNEL and DMEL determinations

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELExternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMELInternal (µg/kg bw/d)	Notes
Unpublished study by Price (1994), referred to in (JECFA (1996); EFSA (2012)).	Wistar rats, 13 weeks pre-mating, exposure of offspring until 144 weeks of age, 0, 25, 108, 276 mg/kg bw/day in diet, N=40-60	Reduced thyroid follicular size, reduced colloid, and Increased number of follicular cells at mid and high dose. No change in serum thyroxine	25/108/-	DNEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) =100 DMEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	250 (DNEL _{thyrr}) 25 (DMEL _{thyrr})	250 (DNEL _{thyrr}) 25 (DMEL _{thyrr})	Described as thyroid hyper-activity, not hypo-activity, but considered to be part of the same effect pattern as other thyroid disrupting compounds
Søndergaard and Olsen 1982	Rats, 28 days, 0, 25, 250 mg/kg bw/day in diet. Thyroid histology n = 6, T3 and T4 measurements n =8 (only control and high dose investigated for thyroid hormone levels)	Increased number of follicle cells at high dose. No change in T3 or T4. Increased uptake of iodine	25/250/-	DNEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) =100 DMEL: 10 (intraspecies) x4 (rat to human) x2.5 (remaining differences interspecies) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	250 (DNEL _{thyrr}) 25 (DMEL _{thyrr})	250 (DNEL _{thyrr}) 25 (DMEL _{thyrr})	JECFA 1996 used NOAEL to set ADI
Comments: DNEL_{thyrr} of 250 µg/kg bw/d and DMEL_{thyrr} of 25 µg/kg bw/d was derived from two rat studies by Søndergaard and Olsen (1982); Olsen et al. (1986). This evaluation is based on detailed data selection in a report by EFSA (2012) applying these data to set an ADI. According to EFSA (2012), possible behavioral effects have been seen in offspring and for details, please refer to that report.							

Bilag 5.4 Other effects of relevance for human health

No other effects are noted (not targeted in literature search). It is however noted that numerous carcinogenicity studies for BHT are included in the data available on the ECHA dissemination site pointing to a concern/previous concern for carcinogenicity. This is not further evaluated.

Bilag 5.5 References for BHT

Carlson JC, Sawada M, Boone DL, Stauffer JM (1995) Stimulation of progesterone secretion in dispersed cells of rat corpora lutea by antioxidants. *Steroids* 60:272–276. doi: 10.1016/0039-128X(94)00053-F

ECHA/EFSA (2018) ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 11. EFSA J 2018 16:5311, 135 pp. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>. ECHA-18-G-01-EN

EFSA (2012) Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). EFSA J 10:1–43. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2588

Hass U, Christiansen S, Axelstad M, et al (2012) Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disruptors. DTU FOOD.
Hughes PJ, McLellan H, Lowes DA, et al (2000) Estrogenic Alkylphenols Induce Cell Death by Inhibiting Testis Endoplasmic Reticulum Ca²⁺ Pumps. *Biochem Biophys Res Commun* 277:568–574. doi: 10.1006/bbrc.2000.3710

JECFA (1996) 833. Butylated hydroxytoluene. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food. Prepared by the forty-fourth meeting in the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 35.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm>

Jobling S, Reynolds T, White R, et al (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 103:582–587. doi: 10.1289/ehp.95103582

Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7
<https://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2017/maj/exposure-of-children-and-unborn-children-to-selected-chemical-substances/>

Michelangeli F, Tovey S, Lowes DA, et al (1996) CAN PHENOLIC PLASTICISING AGENTS AFFECT TESTICULAR DEVELOPMENT BY DISTURBING INTRACELLULAR CALCIUM HOMEOSTASIS? *Biochem Soc Trans* 24:293S. doi: 10.1042/bst024293s

Olsen P, Meyer O, Bille N, Würtzen G (1986) Carcinogenicity study on Butylated Hydroxytoluene (BHT) in Wistar rats exposed in utero. *Fd Chem Toxic* 24:1–12

Pop A, Drugan T, Gutleb AC, et al (2018) Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7). *J Appl Toxicol* 38:944–957. doi: 10.1002/jat.3601

Pop A, Drugan T, Gutleb AC, et al (2016) Individual and combined in vitro (anti)androgenic effects of certain food additives and cosmetic preservatives. *Toxicol Vitro* 32:269–277. doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.012

Price SC (1994) The role of hepatocellular injury in the chronic toxicity of BHT: Two generation Wistar albino rat study. Robens Institute, U. of Surrey, Guildford, Surrey, U.K. Study No: 1/91/Tx. Final Report No: R193/TOX/0020. Vol. 1-8. Submitted to WHO by Robens Institute. Unpublished.

Schrader TJ, Cooke GM (2000) Examination of Selected Food Additives and Organochlorine Food Contaminants for Androgenic Activity in Vitro. *Toxicol Sci* 53:278–288. doi: 10.1093/tox-sci/53.2.278

Søndergaard D, Olsen P (1982) The effect of butylated hydroxytoluene (BHT) on the rat thyroid. *Toxicol Lett* 10:239–244. doi: 10.1016/0378-4274(82)90081-9

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, et al (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 103:113–122. doi: 10.1289/ehp.95103s7113

Sun Z, Gao R, Chen X, et al (2021) Exposure to butylated hydroxytoluene compromises endometrial decidualization during early pregnancy. *Environ Sci Pollut Res Int* April 1:(ahead of print). doi: 10.1007/s11356-021-13720-0

Yang X, Sun Z, Wang W, et al (2018) Developmental toxicity of synthetic phenolic antioxidants to the early life stage of zebrafish. *Sci Total Environ* 643:559–568. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.213

Bilag 6. Bisphenol A (BPA)

Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis-, CAS no. 80-05-7

Bilag 6.1 Data availability and literature search

Previous reports [ECHA](#) (SVHC documentation, CLH documentation):

- BPA has been identified as a substance of very high concern (SVHC) due to its endocrine disrupting properties for human health and the environment (ECHA, 2017).
- BPA is a substance for which certain uses are Restricted under REACH at EU level
- BPA is classified as being toxic to reproduction: Hazard class and category code(s): BPA is classified as toxic for reproduction (Repr. 1B) (ECHA 2017)

EFSA evaluation 2015:

EFSA published a comprehensive re-evaluation of BPA exposure and toxicity in January 2015 and reduced the tolerable daily intake (TDI) for BPA from 50 to 4 µg/kg bw/day. The TDI was made temporary and EFSA committed to re-evaluate BPA toxicity again after a two-year study by the U.S. National Toxicology Program (CLARITY-BPA program)

(<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>)

In 2018 – a new EFSA working group of scientific experts starts evaluating recent toxicological data on BPA with an updated assessment scheduled for 2020.

Status from EFSA (by mail from Team BPA, EFSA):

“We are currently updating the project plan regarding the finalisation and publication of the BPA opinion, after which we will update the information on the website. We envisage finalisation and publication in Q4 2022”.

At the end of 2021 EFSA published a draft opinion and proposes lowering the tolerable daily intake TDI of 0.04 nanograms per kilogram of body weight per day¹⁴. A final opinion have not been published (spring 2022).

DTU opinion 2015 (<https://www.food.dtu.dk/english/News/2015/02/National-Food-Institute-maintains-its-assessment-of-bisphenol-A>):

EFSA has in the 2015 evaluation included uncertainty evaluations of the likelihood for effects of BPA on the mammary gland, and the reproductive, neurobehavioural, immune and metabolic systems.

The EFSA uncertainty evaluation is considered as insufficient by DTU. Thus, DTU does not support the extra factor of 6 chosen by EFSA leading to the use of 100 µg/kg bw/day as basis for deriving the new EFSA t-TDI of 4 µg/kg bw/day.

DTU evaluates that 4 µg/kg bw/day is not sufficiently protective with regards to endocrine disrupting effects of BPA. DTU finds that a TDI for BPA has to be 0.7 µg/kg bw/day or lower to be sufficiently protective with regards to endocrine disrupting effects of BPA.

Highly exposed humans incl. pregnant women and children can according to EFSA's exposure assessment be exposed to more than 0.7 µg/kg bw/day. DTU finds that this gives rise to concern with regards to risk for health effects of BPA for highly exposed persons.

¹⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake>

	<u>MST project</u> "Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors" (Andersen et al. 2012). Two different DNELs for estrogenic effects was determined and applied for risk assessment. SCCS 2021. Refers to EFSA 2015 for point of departure selection.
New search 2021	1) EFSA evaluation 2015 (literature searches until end of 2012) 2) update 2013-2021 For update of DNEL and ED a search was conducted in PubMed 19/4 2021. The search strategy was based on the description in ECHA/EFSA guidance 2018 and focused on ED effects (page 130): Update search in PubMed 11/5 2021: #1 (Bisphenol A OR Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- OR 80-05-7) AND (rats OR mice) AND (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) 1690 results. #2 (Bisphenol A OR Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- OR 80-05-7) AND (rats OR mice OR endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) – 6414 results. #3 (Bisphenol A OR Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- OR 80-05-7) AND (rats OR mice) AND (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) AND (fetal OR development* OR prenatal OR pregnan*) – 936 results. #1 limited to 2013-2021 – 952 results #2 limited to 2013-2021 – 3983 results #3 limited to 2013-2021 – 534 results Limitation to the period 2013 to 2021 (period after previous literature search from EFSA evaluation 2013) identified 534 hits, which were included in the screening process. The screening process constitutes 3 steps as described in ECHA/EFSA guidance (2018): 1) Screening of titles 2) Screening of abstracts for possible DNEL relevant effects 3) Screening of full text 1) Title screen: 534 studies after EFSA evaluation 2015 (literature searches in the EFSA evaluation was until end of 2012) was screened for relevance for this project with the focus of the DNEL determination. The title screen resulted in 42 papers, whereas 9 papers was considered relevant and 33 was considered maybe relevant 2) Abstract screen: After exclusion of not relevant studies all 42 studies from title screen were considered with DNEL relevance 3) Full text, in total 24 studies were considered if they were relevant for DNEL determination. Some was included in DNEL table under c) below.
Review of the ECHA dissemination site for BPA	Not relevant
Data applied for ED evaluation	SVHC documentation by ECHA 2017 serves as the main data source for conclusion on ED properties of BPA
Data applied for DNEL determination	The DK EPA report entitled "Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors" (Andersen et al. 2012) derived two DNELs of 4 and 0.7 µg/kg bw/d on estrogenic effects. The lowest DNEL was derived in the DTU evaluation in 2015 whereas the other is based on the temporary TDI in EFSA opinion from 2015. The DNEL determination in the current project thereby included data from Andersen et al. 2012 as well as several new studies including some from DTU Food and CLARITY BPA in US, see section c) below.

Bilag 6.2 ED assessment overview

The ED assessment of BPA (including the MoA analysis) is not included below as ECHA identified BPA as an SVHC according to article 57(f) for probable serious effects on human health and the environment due to its endocrine disrupting properties for human health (ECHA, 2017).

Bilag 6.3 DNEL and DMEL determination

For the DNEL and DMEL determination EFSA 2015, DTU 2015 and published studies from 2015 until now have been included. In addition, some studies from CLARITY BPA from US is included.

Notes on CLARITY BPA studies:

The Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on Bisphenol A Toxicity (CLARITY-BPA), a research program between the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) and the National Center for Toxicological Research (NCTR) of the Food and Drug Administration (FDA), developed to bridge guideline-compliant research conducted at the FDA with hypothesis-based research investigations conducted by academia on the toxicity of BPA. The CLARITY-BPA research program has two components: 1) A “core” guideline-compliant chronic study conducted at NCTR according to FDA Good Laboratory Practice (GLP) regulations and 2) studies of various endpoints, conducted by NIEHS-funded researchers at academic institutions using animals born to the same exposed pregnant rats as the core GLP study. The purpose of this research program was to evaluate chronic exposure to BPA over a broad dose range using traditional and non-traditional endpoints. It aimed to determine if non-traditional endpoints reveal toxicity not detected by traditional guideline study endpoints and provide mechanistic support for observations made in the guideline study.

The NTP report (NTP, 2018) concluded:

In conclusion, in the CLARITY-BPA core study, statistical differences between BPA treatment groups, particularly below 25,000 µg/kg bw/day, and the vehicle control group detected by the low-stringency statistical tests applied to histopathology lesions, were not dose responsive, sometimes occurring in only one low or intermediate dose group, and did not demonstrate a clear pattern of consistent responses within or across organs within the stop- and continuous-dose arms and sacrifice times. In contrast, the high EE2-dose elicited several estrogenic effects in females in a clearly interpretable and biologically plausible manner. Several observations at 25,000 µg BPA/kg bw/day may be treatment related, including effects mentioned above in the female reproductive tract (ovary, uterus, and vagina) and in the male pituitary.

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELexternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
SCCS 2021, EFSA 2015 (Based on Tyl et al. 2008)	Rat, two-generation study	Extrapolation from BMDL for kidney effects to cover also reproductive effects (e.g. mammary gland effects)	-/-/8.960 for kidney effects (BMDL10) Human equivalent dose (HED): -/-/0.609 Extrapolation to cover uncertainty for other endpoints: -/-/0.1	DNEL: (10 for intraspecies, x2.5 for remaining differences in toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED (Human equivalent dose) = 25 DMEL: (10 for intraspecies, 2.5 for remaining differences in toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED (Human equivalent dose) x10 (nature of endocrine disrupting properties)) = 250	DNEL _{eas} : 4 (to be compared with external human dose) (DNEL_{eas}) DMEL _{eas} : 0.4	DNEL _{eas} : 4 DMEL _{eas} : 0.4	EFSA TDI, covers effects on reproduction, mammary development and other effects. See reference for details. DNEL external is applied for comparison with external human exposure values. SCCS use the same data for dermal DNEL.
DTU evaluation (Based on Delclos et al., 2014) and WoE (Weight of Evidence) on the mammary gland development findings in Betancourt et al. 2010, Jenkins et al. 2009, Moral et al. 2008, Tharp et al. 2012 (3 rat studies and a study in monkeys)	Rat, exposed orally GD 6-PND 90	Mammary hyperplasia in adult females	0.025/0.080/- Conversion from rat to human using factor 0.72 (EFSA 2015): 18/57.6/-	DNEL: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) = 25 DMEL: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics, 1 for toxicokinetics (as	DNEL_{eas}: 0.7 (or lower) (to be compared with external human dose) DMEL _{eas} : 0.07	DNEL _{eas} : 0.7 DMEL _{eas} : 0.07	Based on study by Delclos et al., 2014, and use of assessment factors as in EFSA 2015. DNEL external is applied for comparison with external human exposure values.

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
				toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) x10 (nature of endocrine disrupting properties)) = 250			
Anses 2015/ ECHA 2015 (Moral et al., 2008)	Rats	Mammary gland development	0.025/0.080/-	(10 Interspecies x10 toxicokinetics/toxicodynamics x 3 uncertainty low dose and NMDR) = 300	0.083	0.0025 (3% absorption fraction)	The use of 300 as assessment factor is according to DTU too cautious.
DTU Studies (1: Christiansen et al. 2014; 2: Hass et al. 2016; 3: Mandrup et al. 2016; 4: Lejonklou et al. 2016)	Wistar rats n=18-21 Doses: 0.025, 0.25, 5, 50 mg/kg	At <u>0.025mg/kg</u> effect on 1. Female AGD (males from 0.250 only) 2. Males: Decreased sperm count and females: altered spatial learning in a Morris water maze 3. Male offspring showed increased mammary outgrowth on pup day (PD) 22 4. altered femoral geometry in both male and female offspring.	0.025 is therefore considered a LOAEL -/0.025/- Conversion from rat to human using factor 0.72 (EFSA 2015): 0.025 x 0.72 =0.018	DNEL: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) x3 (LOAEL to NOAEL): =75. DMEL: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) x3 (LOAEL to NOAEL) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =750.	DNEL: 0.24 (to be compared with external human dose) (DNEL_{ees}) DMEL _{ees} : 0.024	DNEL _{ees} : 0.24 DMEL _{ees} : 0.024	Supports the DTU evaluation above but considers 0.025 as a LOAEL instead of a NOAEL, and thus suggests even lower DNEL and DMEL
Uchtmann et al. 2020	CLARITY BPA studies	Male rat urogenital sinus (UGS) Low dose BPA (2.5 or 25 µg/kg/day induces changes in UGS urethral size and increase in body weight	0.025 or 0.0025				Not applied for DNEL determination as no adverse effect (changes in UGS urethral size)

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMEInternal (µg/kg bw/d)	Notes
Prins et al. 2019 (Part of CLARITY BPA study, (Academic studies) (MiniReview) + Prins et al. 2018	CLARITY BPA studies (behavioral, molecular, and cellular studies by academic laboratories focused on previously identified BPA-sensitive organ systems	Findings at 2.5 µg/kg BW: - alter ER expression in the brain - In BPA- or EE-treated females at PND21, cardiomyopathy incidence was increased compared to control females. Significant increase in severity was found for 2.5, 250 or 25,000 µg BPA/kg BW/day and both EE groups - Clear indicators of exposure-related cardiotoxicity in the 2.5 µg/kg/day BPA group resulting from increases in adverse vascular events - 2.5, 250 or 25000 µg BPA/kg BW showed significant increases in lateral prostate prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) severity compared to vehicle controls at one year, shifting from low-grade PIN in controls to high-grade PIN in rats developmentally exposed to BPA with the highest PIN score observed at the 2.5 µg BPA/kg BW dose	<0.0025 is therefore considered a LOAEL -/0.0025/- Conversion from rat to human using factor 0.72 (EFSA 2015): 0-.0025 x 0.72 =0.0018	DNEL: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) x3 (LOAEL to NOAEL): =75. DMEI: (10 for intraspecies, 2.5 for toxicodynamics and 1 for toxicokinetic, as toxicokinetic intraspecies differences were addressed using HED) x3 (LOAEL to NOAEL) x10 (nature of endocrine disrupting properties) =750.	DNEL: 0.024 (to be compared with external human dose) DMEI: 0.0024	-	Not applied for DNEI determination as adverse effect (increased PIN lesion severity) is observed in a hormone challenge study. The authors conclude: <i>These findings are clear indicators of exposure-related cardiotoxicity in the 2.5 µg/kg/day BPA group resulting from increases in adverse vascular events, findings that support a NOAEL of <2.5 µg/kg/day for effects in the heart.</i>
Silva et al. 2019	Wistar rat offspring BPA10 (10 µg/kg/day) and BPA50 (50 µg/kg/day) oral gavage	At weaning, BPA10 female pups: higher plasma cholesterol and triacylglycerol. BPA10 male pups: lower plasma T3. BPA10 pups both sexes: higher plasma progesterone, testosterone, and estradiol. At adulthood, females of both BPA groups had lower food intake and higher insulinemia, whereas males had lower visceral fat, lower progesterone, and testosterone concentrations. BPA10	LOAEL 0.01 mg/kg NOAEL 0.0033 Conversion from rat to human using factor 0.72 (EFSA 2015): 2.4				Not applied for DNEI determination as no ED related adverse effect: higher plasma cholesterol)

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMEInternal (µg/kg bw/d)	Notes
		females and males had lower T4 levels, while only males showed lower estradiol.					
Boudalia et al. 2014	Wistar rats 5 µg/kg/day oral gavage (GD 1) until the last day of lactation (LD 21), and then to F1 offspring from weaning (PND 21) to adulthood (PND 100)	BPA exposure: 1) decreased maternal behavior in F1 dams, 2) caused developmental defects in both F1 and F2 offspring, with a noticeable decrease in anogenital distance in male rats, and 3) did not affect flavored solution intake in F1, but induced changes in sweet preference in F2 juveniles and in salt and fat solution intakes in F2 adults, and 4) induced a body weight increase in the F2 generation only, whereas food intake and water consumption did not change.	LOAEL 0.005 mg/kg/day no NOAEL Divided by 3 0.0016 Conversion from rat to human using factor 0.72 (EFSA 2015): 1.2				Not applied for DNEL determination as only one dose included in the study
Arambula et al. 2017 (CLARITY study)	Sprague-Dawley rats were randomly assigned to 5 groups: BPA (2.5, 25, or 2500 µg/kg bw/day), a reference estrogen (0.5 µg Ethinyl estradiol (EE2)/kg bw/day), or vehicle. Exposure occurred by gavage to the dam from gestational day 6 until parturition, and then to the offspring from birth through weaning.	Perinatal exposure to 2.5 µg/kg bw/day BPA increased AVPV volume in females and exposure to 25 and 2500 µg BPA /kg bw/day increased volume in both males and females					Not applied for DNEL determination as no adverse effect was seen
Patel et al. 2017	(CLARITY female effects)	The results show that continuous exposure to BPA at 2.5 and 250 mg/kg bw/d decreases the number of primordial, primary, preantral, and total healthy follicle					Not applied for DNEL determination as no adverse effect was seen

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
		numbers present in the ovary at PND 21.					
Camacho et al. 2019 (Part of CLARITY BPA, (Core study))	Rats, two-year toxicology study Dosing: GD6 to the start of parturition and then directly to pups from the day after birth until postnatal day 21 or continuously until termination at one or two years	Many endpoints including histopathology and mammary gland non-neoplastic lesions	-	-	-	-	The authors conclude that the core study (CLARITY) data do not suggest a plausible hazard of BPA exposure in the lower end of the dose range tested Doses: 2.5, 25, 250, 2,500, and 25,000 µg/kg body weight (bw)/day)
Badding et al. CLARITY-BPA Core Study (Exponent (INDUSTRY) authors)	Rats, two-year toxicology study Dosing: GD6 to the start of parturition and then directly to pups from the day after birth until postnatal day 21 or continuously until termination at one or two years	Focus on NMDR (Non monotone dose response)	-	-	-	-	This analysis found limited evidence for NMDR and suggest no lower NOAEL/reference dose.
Bansal R et al. 2019	CLARITY BPA	Thyroid functions and thyroid hormone action	-	-	-	-	Neither BPA nor EE affected serum thyroid hormones or thyroid hormone-sensitive endpoints in the developing brain at PND 15
Comments: Two different DNELs are listed for estrogenic effects of Bisphenol A. DNEL_{oas} of 4 µg/kg bw/d corresponds to the EFSA TDI, and DNEL_{oas} of 0.7 µg/kg bw/d or lower was derived by DTU from a reproductive dose response study (Sprague-Dawley rats exposed orally from GD 6 -PND 90 showing low-dose effects on mammary gland development (Delclos et al., 2014)) and others. Both values are listed in a report entitled "Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors" (Andersen, 2012) and was carried forward to risk assessment in that project. The use of 300 as assessment factor in the ANSES report (based on study by Moral et al. 2008) is by DTU considered too cautious and the DNEL set on that base is not put forward for risk assessment. No data for effects on the thyroid hormone system was identified and therefore no DNEL_{Thyr} was derived in this project. The CLARITY –BPA studies do not observe clear effects of BPA on thyroid system (Bansal R et al. 2019 and Heindel et al. 2020).							

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMEInternal (µg/kg bw/d)	Notes
The lower NOAEL and thereby <u>DNEL_{bas} of 0.24 µg/kg bw/d</u> and DMEL of 0.024 suggested by DTU studies and supported by some of the CLARITY studies will be used in this work and put forward for risk assessment. Prins studies (2019, 2018) also support that the latter DNEL should be lower than the first mentioned DNEL proposals.							

Bilag 6.4 Notes on other effects of relevance for human health

Both the previous and updated EFSA TDIs are based on general toxicological effects in the liver and kidney and not on reproductive or endocrine-mediated effects.

Bilag 6.5 References for BPA

Badding MA, Barraj L, Williams AL, Scrafford C, Reiss R. CLARITY-BPA Core Study: Analysis for non-monotonic dose-responses and biological relevance. *Food Chem Toxicol.* 2019;131:110554. doi:10.1016/j.fct.2019.06.001

Bansal R, Zoeller RT. CLARITY-BPA: Bisphenol A or Propylthiouracil on Thyroid Function and Effects in the Developing Male and Female Rat Brain. *Endocrinology.* 2019;160(8):1771-1785. doi:10.1210/en.2019-00121

Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J and Lamartiniere CA, 2010. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 118, 1614-1619.

Boudalia S, Berges R, Chabanet C, et al. A multi-generational study on low-dose BPA exposure in Wistar rats: effects on maternal behavior, flavor intake and development. *Neurotoxicol Teratol.* 2014;41:16-26. doi:10.1016/j.ntt.2013.11.002

Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, et al. A two-year toxicology study of bisphenol A (BPA) in Sprague-Dawley rats: CLARITY-BPA core study results. *Food Chem Toxicol.* 2019;132:110728. doi:10.1016/j.fct.2019.110728

Christiansen, S., Axelstad, M., Boberg, J., Vinggaard, A. M., Pedersen, G. A., & Hass, U. (2014). Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction (Cambridge, England)*, 147(4), 477–487. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0377>

Delclos KB, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, Latendresse JR, Olson GR, Davis KJ, Patton RE, da Costa GG, Woodling KA, Bryant MS, Chidambaram M, Trbojevich R, Juliar BE, Felton RP, Thorn BT. Toxicity Evaluation of Bisphenol A Administered by Gavage to Sprague Dawley Rats From Gestation Day 6 Through Postnatal Day 90. *Toxicol Sci.* 2014 Feb 24.

DTU 2015, DTU Evaluation of EFSA's New Scientific Opinion on Bisphenol A (February 2015). Available from: <http://www.food.dtu.dk/english/News/Nyhed?id=1c4245ae-b133-4d8b-9448-faac26ca4b9a>

ECHA (2017) Member State Committee Support Document for Identification Of 4,4'-Isopropylidenediphenol (BPA, Bisphenol A) As A Substance Of Very High Concern Because Of Its Endocrine Disrupting Properties Which Cause Probable Serious Effects To Human Health Which Give Rise To An Equivalent Level Of Concern To Those Of CMR And PBT/vPvB Substances. <https://echa.europa.eu/documents/10162/908badc9-e65d-3bae-933a-3512a9262e59>
<https://echa.europa.eu/da/-/msc-unanimously-agrees-that-bisphenol-a-is-an-endocrine-disruptor>

EFSA 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978.htm>

European Chemicals Bureau (2003). European Union Risk Assessment Report. 4,4'-ISO-PROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A) Vol. 37, 3rd. priority list. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ca9ef16e-5874-4ef4-937b-0731341bebbe>

Hass, U., Christiansen, S., Boberg, J., Rasmussen, M. G., Mandrup, K., & Axelstad, M. (2016). Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats. *Andrology*, 4(4), 594–607. <https://doi.org/10.1111/andr.12176>

Heindel JJ, Belcher S, Flaws JA, et al. Data integration, analysis, and interpretation of eight academic CLARITY-BPA studies. *Reprod Toxicol*. 2020;98:29-60. doi:10.1016/j.reprotox.2020.05.014

Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J and Lamartiniere CA, 2009. Oral Exposure to Bisphenol A Increases Dimethylbenzanthracene-Induced Mammary Cancer in Rats. *Environmental Health Perspectives*, 117, 910-915.

Lejonklou, M. H., Christiansen, S., Örborg, J., Shen, L., Larsson, S., Boberg, J., Hass, U., & Lind, P. M. (2016). Low-dose developmental exposure to bisphenol A alters the femoral bone geometry in wistar rats. *Chemosphere*, 164, 339–346.

National Toxicology Program. (2018). NTP Research Report on the CLARITY-BPA Core Study: A Perinatal and Chronic Extended-Dose-Range Study of Bisphenol A in Rats: Research Report 9. National Toxicology Program
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543883/pdf/Bookshelf_NBK543883.pdf

Mandrup, K., Boberg, J., Isling, L. K., Christiansen, S., & Hass, U. (2016). Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats. *Andrology*, 4(4), 673–683.
<https://doi.org/10.1111/andr.12193>

Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J and Russo J, 2008. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinol*, 196, 101-112.

Patel S, Brehm E, Gao L, Rattan S, Ziv-Gal A, Flaws JA. Bisphenol A Exposure, Ovarian Follicle Numbers, and Female Sex Steroid Hormone Levels: Results From a CLARITY-BPA Study. *Endocrinology*. 2017;158(6):1727-1738. doi:10.1210/en.2016-1887

Prins, G. S., Hu, W. Y., Xie, L., Shi, G. B., Hu, D. P., Birch, L., & Bosland, M. C. (2018). Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. *Environmental health perspectives*, 126(11), 117001. <https://doi.org/10.1289/EHP3953>

Prins, G. S., Patisaul, H. B., Belcher, S. M., & Vandenberg, L. N. (2019). CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 125 Suppl 3(Suppl 3), 14–31.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13125>

SCCS (2021) Opinion on the safety of presence of Bisphenol A in clothing articles. SCCS/1620/20. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_240.pdf

Silva BS, Bertasso IM, Pietrobon CB, et al. Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life Sci*. 2019;218:253-264. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.039

Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, VandeVoort CA, Sonnenschein C and Soto AM, 2012. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 8190-8195.

Uchtmann KS, Taylor JA, Timms BG, et al. Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: Confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA. *Reprod Toxicol*. 2020;91:131-141. doi:10.1016/j.reprotox.2019.11.007

Bilag 7. Butylparaben

Butylparaben, butyl p-hydroxybenzoate, ButPar, CAS no. 94-26-8

Bilag 7.1 Data availability and literature search

Previous reports	SHVC documentation, ECHA 2020. An assessment of endocrine disrupting properties was carried out in accordance with criteria developed for pesticide and bio-cides. Butylparaben was considered a SVHC due to its endocrine disruption properties via EAS modalities. MST project "Exposure of children and unborn children to selected chemical substances", Larsen et al. 2017. A DNEL was determined for endocrine disrupting properties (estrogenic mode of action), and this was based on data used in previous SCCS reports (SCCS 2011, 2013) and a previous MST project (Andersen et al. 2012). CEHOS SIN list (Hass et al. 2012). Evaluation of butylparaben data against the Danish criteria for identification of ED substances led to evaluation in Category 1, Endocrine Disruptor.
New search 2021	For update of ED evaluation after the literature review for the SVHC documentation in 2020, we performed an update for the period 2020-2021. This search together with information in the SVHC document also enabled update of DNEL determination after the latest DNEL selection in Larsen et al. 2017. We carried out searches in PubMed 27/4 2021: #1 (butylparaben OR 94-26-8 OR (butyl p-hydroxybenzoate)) AND (rats OR mice OR human OR toxicity) AND (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) – This resulted in 152 publications, and a limitation of this search to 2020-2021 (search #2) resulted in 34 publications. A broader search #3 was carried out (butylparaben OR 94-26-8 OR (butyl p-hydroxybenzoate)) AND ((rats OR mice OR human OR toxicity) OR (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*)) leading to 286 results, and a limitation to the period 2020-2021 (search #4) – resulted in 56 publications. Title screen for Search #4 led to 39 papers potentially relevant to ED assessment or DNEL determination. Most studies were human epidemiological studies. Abstract screen: For the purpose of updating the ED assessment 15 studies were considered potentially relevant. For the purpose of revising DNEL from Larsen et al. 2017 seven studies were considered potentially relevant. As the SVHC documentation did not include an evaluation of T modality, a search was carried out for all years specifically targeted to thyroid toxicity: #5: (butylparaben OR 94-26-8 OR (butyl p-hydroxybenzoate)) AND thyroid*). This search resulted in 7 publications.
Review of ECHA dissemination site	ECHA dissemination site visited 31-5-2021. No repeated dose studies, carcinogenicity studies or reproductive toxicity studies included.
Data applied for ED evaluation	SVHC documentation by ECHA 2020 serves as the main data source for conclusion on ED properties of butylparaben. After the SVHC documentation 2020, a few new studies were identified investigating adverse effects related to the MoA proposed in the SVHC 2020, i.e. EAS related effects (Hubbard et al. 2020, Oliveira et al. 2020).

	Endocrine disruption via T modality was not examined specifically in SVHC document. Six studies investigating thyroid related endpoints were included for this evaluation (Gogoi and Kalita 2020, Li et al.2020, Taha et al. 2020, Vo et al. 2010, Taxvig et al. 2008, Janjua et al. 2007).
Data applied for DNEL determination	The data included for DNEL determination in the report by Larsen et al. 2017 serve as the main data source for setting DNEL_{EAS} in the current project. Revision included evaluation of studies published after that time. For the purpose of DNEL determination, no studies were identified showing EAS related effects at doses below the LOAEL applied for to set DNEL in the Larsen et al. 2017 report. Additionally, all thyroid-relevant studies were evaluated to clarify the relevance of setting a DNEL_{thyro}.

Bilag 7.2 ED assessment overview

This evaluation refers to an evaluation in the SVHC document for butylparaben. In that evaluation perinatal exposure was found to induce adverse effects on male offspring exposed perinatally. The mode of action was EAS related endocrine activity leading to altered male reproductive function following perinatal exposure. The evidence was most clear for estrogenic mode of action, but also anti-androgenic activity and steroid synthesis inhibition was observed.

T-mediated endocrine effects

Evidence for endocrine activity in vitro (T-mediated): [moderate] Increased proliferation of the GH3 cells in the T-Screen assay, indicating weak thyroid hormone receptor agonism (Taxvig et al. 2008).

Evidence for endocrine activity in vivo (T-mediated): [moderate] Reduced T3 and T4 and increased TSH in rats, two studies. Reduced T3 and T4 and increased TSH in male rats after 60 days exposure to 50 mg/kg bw/d (NOAEL 10 mg/kg bw/d). No information on exposure route (Taha et al. 2020).

Reduced free and total T3, reduced free and total T4, and increased TSH in female Wistar rats after 7 and 21 days exposure to 1 and 5 mg/kg/day. However, no effects were seen at 10 mg/kg bw/d (Gogoi and Kalita, 2020). The lack of clear dose-response relationship, limited the use of the results from this study.

Butylparaben did not affect T3 or T4 levels in pregnant dams at GD 21 following s.c. exposure from GD 7 to 21 at doses of 200 and 400 mg/kg (Taxvig et al, 2008).

Evidence for adverse effect (T-mediated): [no effect or not sufficiently investigated] Vo et al. 2010 investigated thyroid weights and histology in rats exposed from PND 21 to 40 to three doses (62.5, 250, 1000 mg/kg bw/d) of butylparaben (and five other parabens). Of all parabens investigated, only the lowest dose of butylparaben increased thyroid weight at PD 41. No parabens affected thyroid histology.

Human studies with focus on thyroid hormone disruption have been performed by Li et al. 2020 and Janjua et al. 2007. In a birth cohort, Li et al. 2020 found that maternal urinary butylparaben concentrations were not associated with changes in cord serum T3 or thyroid peroxidase antibodies, - which were significantly associated with increased ethyl- and propylparaben concentration, respectively. Janjua et al. 2007 found no effects on serum T3, T4 or TSH levels after one week topical application of butylparaben in healthy adult men and women. As data for butylparaben do not reveal adverse effect on T-mediated endpoints, no MoA assessment was carried out. The WHO definition for identifying butylparaben as an endocrine disruptor via T modality is not fulfilled.

EAS-mediated effects

This evaluation refers to an evaluation in the SVHC document for butylparaben. In that evaluation perinatal exposure was found to induce adverse effects on male offspring exposed perinatally. Data on pubertal or adult exposure are not included here. After the publication of the SVHC report, a large rat study on butylparaben was published by Hubbard et al., 2020. A study by Oliveira et al., 2020, investigated antioxidant effects on testes of rats exposed prenatally. These studies are included below together with information from the SVHC report.

Mode of action		
Hypothesis		The molecular initiating event (MIE) is activation of the estrogen receptor(s). In developing males, increased estrogen receptor signaling results in altered testicular development in offspring and subsequently altered testicular function in adulthood. In turn, reduced sperm count, and quality are observed in offspring.
	Brief description of event	Supporting evidence
MIE	Molecular: Activation of estrogen receptor	Strong evidence. Lines of evidence show sufficient evidence for endocrine activity related to estrogen receptor activation. Several studies show estrogen receptor agonistic response similar to estrogen (Gonzalez et al, 2018; Pop et al, 2018; Watanabe et al, 2013).
KE1	Increased estrogen receptor signaling	Strong evidence. Several studies show effects on growth of estrogen sensitive cells (Khanna & Darbre, 2013; Charles & Darbre, 2013; Gonzalez et al, 2018; Pop et al, 2018; Williams et al, 2019, van Meeuwen et al. 2008) or tissues (uterotropic assay in vivo; Routledge et al, 1998; Hossaini et al, 2000; Lemini et al, 2003; Lemini et al, 2004; Goswami & Kalita, 2016; Vo & Jeung, 2009).
KE2	Organ: Altered reproductive development of male offspring	Moderate evidence. Reduced AGD in males at PND 1 and 21 (Zhang et al, 2014; Boberg et al, 2016), but other studies showed no effect on AGD at PND 1 (Kang et al, 2002; Guerra et al, 2017) or in fetal males GD 21 (Taxvig et al, 2008). Inconsistency between studies on AGD may be due to different exposure periods, dose levels and measuring sensitivity. The two studies including doses of 400 mg/kg bw/day or above both showed reduced sperm counts at these doses (Zhang et al, 2014; Boberg et al, 2016). A dose of 100 mg/kg bw/day reduced AGD in one study (Boberg et al, 2016), but in other studies doses in the same range (10 to 200 mg/kg bw/day) did not affect AGD (Kang et al, 2002; Zhang et al, 2014; Guerra et al, 2017). Effects on testis weights were seen in some but not all studies. No changes in fetal testis histology (Boberg et al, 2016; Guerra et al, 2017). Signs of histological effects on seminiferous tubules of prepubertal testes in one study (Zhang et al, 2014).
KE3	Organ: Altered testicular and epididymal function of adult offspring	Moderate evidence. Altered serum levels of T, estradiol (E2) (and LH, FSH; increase or decrease depending on study design) (Zhang et al, 2014; Zhang et al, 2016; Guerra et al, 2017, Maske et al. 2020). Altered adult testicular histopathology (increased number of Leydig cells and possible change in spermatogenesis kinetics (Guerra et al, 2017), reduced number of round and elongated spermatids (Kang et al, 2002), degenerative changes in tubules and reduced spermatogenesis (Maske et al. 2020). Altered testicular expression of hormone receptors (altered expression of ERalpha and ERbeta mRNA (Kang et al, 2002); possibly reduced protein expression of ERalpha and AR in some cell types and spermatogenic stages (Guerra et al, 2017). No reports of change in epididymal histology.

Mode of action		
Adverse Outcome (AO) ¹	Organ: Reduced sperm count and quality of offspring's	Strong evidence. Several studies using perinatal exposure by subcutaneous or oral gavage caused altered sperm count and/or quality, though different parameters were affected in different studies. A large study using dietary exposure showed no effect on sperm numbers or motility (Hubbard et al. 2020). Reduced epididymal sperm count in four studies (50-75% of control; Kang et al. 2002; Boberg et al. 2016; Zhang et al. 2014; Maske et al. 2020) but no change in epididymal sperm count in another study (Guerra et al. 2017). Reduced sperm motility (60% of control; Kang et al. 2002) and at low but not high dose in another study (Maske et al. 2020). Reduced percentage of progressive motile sperm (low dose only, Guerra et al. 2017). Increased percentage of sperm with head abnormalities and reduced percentage of normal sperm (Guerra et al. 2017).
AO2	Organism: Impaired fertility of male offspring	Low evidence for effect in rodents, but high plausibility that impaired sperm count and quality in humans lead to impaired fertility (see Biological plausibility table below). No effect on fertility assessed by natural mating or artificial insemination (Guerra et al. 2017).

Conclusions on Mode of action analysis	
Mode of action	There is sufficient evidence of endocrine activity (estrogen receptor activation and possibly altered steroidogenesis and androgen receptor antagonism) and adverse effects (decreased sperm count and quality).
Biological plausibility of key event relationships	It is biologically plausible that adverse effects are due to the endocrine activity of butylparaben.
Dose and temporal concordance	In each study, indicators of key events related to endocrine activity are affected at the same doses causing adverse effects. Between studies, there are differences in effective doses. Key events are observed in the hypothesized order, i.e., in vivo indicators of endocrine activity are seen in developing animals, and adverse effects are seen in adulthood.
Essentiality, consistence, analogy, specificity	Essentiality has not been investigated. Consistency between studies is moderate, as four studies on perinatally exposed rats (gavage or subcutaneous exposure) show effect on sperm count/quality, whereas one large study using dietary exposure does not. It is possible that exposure route differences can explain the observed differences. Similar effects have been seen with structural analogues propylparaben and isobutylparaben.
Human relevance	Human relevance is assumed, as there are no data indicating that these endocrine modes of action are not relevant to humans.
Uncertainties	The uncertainty analysis highlights that the evidence base for butylparaben is relatively limited, yet there is consistency between different studies on both an endocrine mode of action and adverse effects.

There is sufficient evidence of endocrine activity and adverse effects, and it is biologically plausible that adverse effects are due to the endocrine activity of butylparaben. The WHO definition of an endocrine disruption is fulfilled. This is in agreement with SVHC (ECHA 2020) after re-evaluation in view of recent studies.

Bilag 7.3 DNEL and DMEL determinations

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELexternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
Boberg et al., 2016 (supported by other studies showing adverse effect at same or higher doses: Kang et al., 2002; Zhang et al. 2014; Maske et al, 2020; Guerra et al, 2017)	Rats; several studies on perinatal exposure to butylparaben; oral or s.c. exposure.	↓ semen quality at exposure in offspring of exposed pregnant rats	-/10/-	DNEL: 5 (NOAEL-to-LOAEL extrapolation for shallow slope) *4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences) *10 (intraspecies) =500 DMEL: 5 (NOAEL-to-LOAEL extrapolation for shallow slope) *4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences)*10 (intraspecies) * 10 (nature of endocrine disrupting properties) =5000	DNEL _{eas} : 20 DMEL _{eas} : 2	DNEL _{eas} : 20 DMEL _{eas} : 2	SCCS 2013 notes that oral studies on butylparaben may be of limited relevance for risk assessment
SCCS 2011, SCCS 2013 (Fischer et al., 1999, was applied to set NOAEL while other rat studies report adverse effects, Kang et al. 2002, Lemini et al. 2003, 2004)	Rats, neonatal exposure, PD 2-18, s.c. exposure.	Lack of effect on testis weight, epididymis, and histology in study by Fisher et al 1999 is used as a NOAEL by SCCS. Findings in other studies with other study designs are seen at higher doses	2/-/-	DNEL: 4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences) *10 (intraspecies) *10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	DNEL _{eas} : 20 DMEL _{eas} : 2	DNEL _{eas} : 20 DMEL _{eas} : 2	SCCS uses the same NOEL for propyl- and butylparaben. Overall assessment of several studies considered by SCCS 2011 and 2013.

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELexternal / DMELexternal (µg/kg bw/d)	DNELinternal / DMELinternal (µg/kg bw/d)	Notes
Hubbard et al. 2020, National Toxicology Program	Rats, Reproductive assessment by continuous breeding (RACB) study, feed (From F0 generation and continues through the F2 generation). Dose: 0, 5000, 15000, 40000 ppm, n = 22 (F0), 26-40(F1) /group. Doses correspond to 336-730, 991-2062, 3170-6117 mg/kg bw/d during gestation and lactation.	Body weight: ↓ dose-related and across generations. Weight-related delay in pubertal onset in males and females and reduced male reproductive organ weight at high dose. Fertility: No effects. Total litter size ↓ trend in F0&F1 pairings increasing. No effect on AGD/ Nipple retention, Sperm quality parameters, Estrous cyclicity. Liver weight and histological changes but no change in weights of adrenal glands, kidney, spleen, thymus, thyroid. Relative prostate weights: ↓ trend with increasing exposure.	336/991/- (5000 ppm/15000 ppm/-)	DNEL: 4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences)*10 (intra-species) =100 DMEL: DNEL: 4 (rat to human) * 2.5 (remaining toxicokinetic interspecies differences)*10 (intra-species) *10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000	DNEL: 3360 DMEL: 336	DNEL: 3360 DMEL: 336	NOAEL is for effects on body weight changes, reduced prostate weight and delayed age at vaginal opening in middle and high dose group. Despite the lack of effects in this study, the findings in other studies concluding adverse effects on ED related endpoints are considered relevant to DNEL determination.
Comments: DNEL_{oas} of 20 µg/kg bw/d and DMEL_{oas} of 2 µg/kg bw/d was derived from a study on butylparaben showing reduced sperm count at 10 mg/kg bw/d. The same reference dose is reflected in the risk assessment by SCCS 2013 based on reproductive effects in rat offspring at 2 mg/kg bw/day. It is however noted that oral studies on butylparaben may be of limited relevance for risk assessment, according to SCCS 2013. No adverse effect on the thyroid gland weight or histopathology were seen in a high-dose study with repeated dose exposure. Therefore, no DNEL_{thy} was set.							

Bilag 7.4 Notes on other effects of relevance for human health

No other effects considered (not targeted in the literature search).

Bilag 7.5 References for butylparaben

Andersen DN, Møller L, Boyd HB, Boberg J, Axelstad M, Christiansen S, Hass U, Poulsen PB, Strandesen M and Bach D (2012) Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors Survey of chemical substances in consumer products no. 117 ISBN 978-87-92903-02-0. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2012/04/978-87-92903-02-0.pdf>

Boberg J, Axelstad M, Svingen T, et al. (2016) Multiple Endocrine Disrupting Effects in Rats Perinatally Exposed to Butylparaben. *Toxicol Sci* 152:244–256. doi: 10.1093/toxsci/kfw079
Charles AK, Darbre PD. (2013) 'Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells', *Journal of Applied Toxicology*, 33(5), pp. 390–398. doi: 10.1002/jat.2850.

ECHA 2020. Annex XV report. Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH article 57. Substance Names: Butyl 4-hydroxybenzoate (Butylparaben). Submitted by: The Danish Environmental Protection Agency (DK-EPA). Date: February 2020.

Fisher, J. S., K. J. Turner, et al. (1999). "Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood." *Environ. Health Perspect.* 107(5): 397-405.

Gogoi P, Kalita JC. Effects of butylparaben exposure on thyroid peroxidase (TPO) and type 1 iodothyronine deiodinase (D1) in female Wistar rats. *Toxicology*. 2020 Oct;443:152562. doi: 10.1016/j.tox.2020.152562.

Gonzalez TL, Moos RK, Gersch CL, Johnson MD, Richardson RJ, Koch HM, Rae JM. (2018) 'Metabolites of n-Butylparaben and iso-Butylparaben Exhibit Estrogenic Properties in MCF-7 and T47D Human Breast Cancer Cell Lines', *Toxicological Sciences*, 164(1), pp. 50–59. doi: 10.1093/toxsci/kfy063.

Goswami & Kalita (2016) 'Alteration in uterine histoarchitecture and uterine protein following butylparaben exposure in adult mice', *Int. Res. J. Pharm*, 7(2), pp. 25-30. doi: 10.7897/2230-8407.07215.

Guerra MT, Sanabria M, Leite GAA, Borges CS, Cuciolo MS, Anselmo-Franci JA, Fister WG, Kempinas WG. (2017) 'Maternal exposure to butyl paraben impairs testicular structure and sperm quality on male rats', *Environmental Toxicology*, 32(4), pp. 1273–1289. doi: 10.1002/tox.22323

Hass, U., Christiansen, S., Boberg, J., Vinggaard, A.M., Andersson, A-M., Skakkebæk, N.E., Bay, K., Holbech, H., Bjerregaard, P. (2012). Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disruptors. Report from Danish Centre on Endocrine Disruptors for Danish EPA <http://orbit.dtu.dk/files/51554411/SINreportandAnnex.pdf>

Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. (2000) 'Lack of oestrogenic effects of food preservatives (Parabens) in uterotrophic assays', *Food and Chemical Toxicology*, 38(4), pp. 319-323. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00160-x.

Hubbard TD, Brix A, Blystone CR, McIntyre BS, Shockley K, Cunney H, Waidyanatha S, Turner KJ, McBride S, Roberts GK. Butylparaben multigenerational reproductive assessment by continuous breeding in Hsd:Sprague Dawley SD rats following dietary exposure. *Reprod Toxicol*. 2020 Jul 20;96:258-272. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.07.006.

Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, Kongshoj B, Wulf HC.(2007). Systemic Uptake of Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, and Butyl Paraben Following Whole-Body Topical Application and Reproductive and Thyroid Hormone Levels in Humans. *Environmental Science & Technology* 2007 41 (15), 5564-5570. DOI: 10.1021/es0628755

Kang, K. S., J. H. Che, et al. (2002). "Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben)." *Journal of Veterinary Medical Science* 64(3): 227-235.

Khanna S, Darbre PD. (2013) 'Parabens enable suspension growth of MCF-10A immortalized, non-transformed human breast epithelial cells', *Journal of Applied Toxicology*, 33(5), pp. 378–382. doi: 10.1002/jat.2753.

Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7 <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf>

Lemini, C., A. Hernandez, et al. (2004). "Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben." *Toxicology and Industrial Health* 20(6-10): 123-132.

Lemini, C., R. Jaimez, et al. (2003). "In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens." *Toxicology and Industrial Health* 19(2-6): 69-79.

Li W, Guo J, Wu C, Zhang J, Zhang L, Lv S, Lu D, Qi X, Feng C, Liang W, Chang X, Zhang Y, Xu H, Cao Y, Wang G, Zhou Z (2020). Effects of prenatal exposure to five parabens on neonatal thyroid function and birth weight: Evidence from SMBCS study. *Environ Res*. 2020 Sep;188:109710. doi: 10.1016/j.envres.2020.109710

Maske P, Dighe V, Mote C, Vanage G (2020) n-Butylparaben exposure through gestation and lactation impairs spermatogenesis and steroidogenesis causing reduced fertility in the F1 generation male rats. *Environ Pollut* 256:112957. doi: 10.1016/j.envpol.2019.112957

Oliveira MM, Martins F, Silva MG, Correia E, Videira R, Peixoto F. Use of Parabens (Methyl and Butyl) during the Gestation Period: Mitochondrial Bioenergetics of the Testes and Antioxidant Capacity Alterations in Testes and Other Vital Organs of the F1 Generation. *Antioxidants* (Basel). 2020 Dec 18;9(12):1302. doi: 10.3390/antiox9121302.

Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, Kiss B. (2018) 'Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7)', *Journal of Applied Toxicology*, 38(7), pp. 944–957. doi: 10.1002/jat.3601.

Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. (1998) 'Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic', *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1), pp. 12-19. doi: 10.1006/taap.1998.8544.

SCCS (2011). "Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Parabens." http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf SCCS/1348/10 Revision 22 March 2011.

SCCS (2013). "Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Parabens." Updated request for a scientific opinion on propyl- and butylparaben. SCCS/1514/13. May 2013

Taha M, Marie AM, Ahmed-Farid OA. Combined approaches for evaluation of xenoestrogen neural toxicity and thyroid dysfunction: Screening of oxido-nitrosative markers, DNA fragmentation, and biogenic amine degradation. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020 Jun 3:e22521. doi: 10.1002/jbt.22521.

Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Boberg J, Hansen PR, Frederiksen H, Nellemann C. (2008) 'Do Parabens Have the Ability to Interfere with Steroidogenesis?', *Toxicological Sciences*, 106(1), pp. 206–213. doi: 10.1093/toxsci/kfn148.

van Meeuwen et al. (2008) 'Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230, pp. 372-382. doi: 10.1016/j.taap.2008.03.002.

Vo, T. T. and E. B. Jeung (2009). "An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-D9k gene in an immature rat model." *Toxicol.Sci*.

Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol*. 2010 Jun;29(3):306-16. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.01.013.

Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Ohta S, Kitamura S. (2013) 'Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor', *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 57, pp. 227–234. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.036.

Williams GP, Darbre PD. (2019) 'Low-dose environmental endocrine disruptors, increase aromatase activity, estradiol biosynthesis and cell proliferation in human breast cells', *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier, 486, pp. 55–64. doi: 10.1016/j.mce.2019.02.016.

Zhang L, Ding S, Qiao P, Dong L, Yu M, Wang C, Zhang M, Zhang L, Li Y, Tang N, Chang B. (2016) 'n- butylparaben induces male reproductive disorders via regulation of estradiol and estrogen receptors', *Journal of Applied Toxicology*, 36(9), pp. 1223–1234. doi: 10.1002/jat.3291.

Zhang L, Dong L, Ding S, Qiao P, Wang C, Zhang M, Zhang L, Du Q, Li Y, Tang N, Chang B. (2014) 'Effects of n-butylparaben on steroidogenesis and spermatogenesis through changed E2 levels in male rat offspring', *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Elsevier B.V., 37(2), pp. 705–717. doi: 10.1016/j.etap.2014.01.016.

Bilag 8. Propylparaben

Propyl 4-hydroxybenzoate, Propylparaben, CAS no. 94-13-3

Bilag 8.1 Data availability and literature search

Previous reports	SCCS 2011 and 2013. SCCS uses a read-across approach to use the same data for butylparaben and propylparaben for risk assessment. Due to toxicokinetic issues, SCCS question the use and relevance of the oral rat model with regards to the risk assessment of propyl- and butylparaben. Specifically, “the oral rat model may be misleading when applied to human risk assessment; the available oral rat studies on potential endocrine/estrogenic effects cannot be used to demonstrate that dermal exposure to parabens does not pose a risk to humans” (p. 23). EMA 2015. In a <i>reflection paper</i> on the use of methyl- and propylparaben in medicinal products, the European Medicines Agency (EMA) has determined a NOAEL for propylparaben of 100 mg/kg bw/day. This is based on unpublished, confidential data from a GLP-compliant juvenile toxicity study, showing significant effects on the onset of female puberty (accelerated) and on the weight of uterus (increased) at 1000 mg/kg/day. SCCS 2021. An overview of studies on endocrine activity in vivo and in vitro are presented together with a summary of recent unpublished studies performed with dietary exposure to propylparaben in rats (a 90-day study, a prenatal developmental toxicity study, an extended one-generation reproductive toxicity study). The SCCS 2021 considered a NOAEL of 1000 mg/kg bw/day based on these studies showing no effects at the top dose and concluded that “although the available data on propylparaben provide some indications for potential endocrine effects, the current level of evidence is not sufficient to conclusively regard it as an endocrine disrupting substance or to derive a specific endocrine-related toxicological point of departure for use in safety assessment.” (p.39). The concerns of SCCS 2013 regarding use of oral rat studies for risk assessment are no longer expressed in SCCS 2021. DTU evaluation of the preliminary SCCS opinion from 2020. The Danish Ministry of Environment asked DTU FOOD (DTU) to evaluate the draft of the latest SCCS opinion of propylparaben, during the public consultation period. In the resulting note (published on DTU webpage as Boberg et al. 2020) it is explained why DTU reaches a different conclusion regarding the endocrine disrupting properties and hazard assessment of propylparaben than the SCCS. DTU finds that it is not appropriate to use a dose of 1000 mg/kg bw/day as a NOAEL. This because several in vivo results indicate endocrine disrupting properties and reproductive toxicity effects of propylparaben, at 1000 mg/kg bw/day and lower dose levels. DTU has not yet had the possibility of evaluating the full data material (full study reports from all the relevant new in vivo studies) and therefore cannot conclude with certainty whether the identified effects should be viewed as adverse. In the current report, DTU is using a more cautious approach than the one suggested by SCCS and has therefore determined a NOAEL based on a read-across approach to the substance butylparaben, rather than concluding that a dose of 1000 mg/kg bw is safe, when there are indications that this may not be the case. Consequently, DTU also disagrees with the Margin of Safety (MoS) of > 12,000 calculated by the SCCS. MST risk assessment projects by Larsen et al. 2018 and Andersen et al. 2012. DNEL was determined for endocrine disrupting properties (estrogenic mode of action), and this was based on data used in previous SCCS reports (SCCS 2011, 2013).
------------------	---

[RIVM 2017](#), Brand et al. Exposure and toxicity of methyl-, ethyl- and propylparaben. In this report based on a literature review, the hormone-disrupting effects of methyl-, ethyl- and propylparaben and the NOAELs derived by previous studies were described and discussed in relation to the WHO definition of endocrine disruption. Seven in vitro studies evaluated estrogenic effect of propylparaben, four in vivo studies evaluated anti-androgenic effect of propylparaben, and three in vivo studies examined male or female reproductive effects. Clear endocrine mode of action and indications of ED-related in vivo effects were identified. Comparison with criteria for endocrine disruptors led to no clear conclusion but highlighted a need for more in vivo studies on adversity and potency.

[CEHOS SIN list 2012 \(Hass et al. 2012\)](#). An evaluation of ED properties based on a literature review up to 2011 led to the conclusion that Propylparaben is a “suspected ED”. Substances can be allocated to this category based on: 1) Adverse effects in vivo where an ED mode of action is suspected, 2) ED mode of action in vivo that is suspected to be linked to adverse effects in vivo, 3) ED mode of action in vitro combined with toxicokinetic in vivo data (and relevant non test information such as read across, chemical categorisation and QSAR predictions). For propylparaben, the evaluation is based on strong evidence for estrogenic effects in vitro.

New search 2021	Literature update 2021: To update the literature search from the SIN list project, a search was carried out in PubMed 27/4 2021: #1 (propylparaben OR 94-13-3 OR (propyl p-hydroxybenzoate)) AND (rats OR mice OR human OR toxicity) AND (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*) – 135 results #2 (propylparaben OR 94-13-3 OR (propyl p-hydroxybenzoate)) AND ((rats OR mice OR human OR toxicity) OR (endocrin* OR hormon* OR androgen* OR estrogen* OR thyroid* OR steroid*)) – 383 results #3: search #1 limited to 2012-2021 – 103 results #4: search #2 limited to 2012-2021 – 243 results Title and abstract screen for Search #3 led to 46 papers potentially relevant to ED assessment and 9 papers potentially relevant to DNEL determination. Most studies were cell-based or human epidemiological studies. New studies were identified investigating adverse effects related to the MoAs proposed for butylparaben in the SVHC (ECHA 2020) (EAS modality). As previous evaluations did not include T modality, a search was carried out for all years specifically targeted to thyroid toxicity: #5: (propylparaben OR 94-13-3 OR (butyl p-hydroxybenzoate) AND thyroid*).
Review of ECHA dissemination site	ECHA dissemination site includes information from one 90-day study (report 2019/2020, unpublished), one dermal sub chronic study (1978-1981), one oral (feed) EOGRTS study (Clariant GmbH 2019 unpublished, oral, feed), one oral (gavage) prenatal developmental toxicity study in rats (2018 unpublished), one uterotrophic study in immature rats (unpublished). A summary section lists studies on estrogenic and thyroid hormone related endpoints.
Data applied for ED evaluation	[Read-across from butylparaben]
Data applied for DNEL determination	There is a substantial amount of uncertainty associated with the DNEL determination for propylparaben. Even though several regulatory in vivo studies have recently been performed, full study reports are not publicly available, and the results could therefore not be properly evaluated. A recent SCCS opinion (2021) concluded that a NOAEL of 1000 mg/kg bw/day was appropriate, while an earlier EMA report identified a dose of 100 mg/kg bw/day as the NOEL. Due to the uncertainties related to DNEL determination for propylparaben, and a high degree of overlap in both physical/chemicals properties, and endocrine activity between butylparaben and propylparaben, the authors of the present report have performed

read across from data on butylparaben in the DNEL determination for propylparaben. Butylparaben data show a LOAEL of 10 mg/kg bw/day leading to a NOAEL of 2 mg/kg bw/day. It is presently not possible to determine if the “true” NOAEL for propylparaben is closer to 2 or 100 mg/kg bw/day, only that the available data are encumbered with a high degree of uncertainty, and that because of this, a cautious approach was used in the DNEL determination in the present report.

[read-across from butylparaben]

Bilag 8.2 ED assessment overview

T-modality

Five studies investigating thyroid related endpoints were included for this evaluation (Li et al 2020, Carlsson et al 2019, Aker et al. 2019, Aker et al. 2018, Vo et al. 2010).

Evidence for endocrine activity in vitro (T-mediated): [no effect or not sufficiently investigated] In tadpoles, no indications of specific thyroid-disrupting effects were seen for propylparaben (Carlsson et al 2019).

Evidence for endocrine activity in vivo (T-mediated): [no effect or not sufficiently investigated] A decrease in T4 levels was seen at all doses of propylparaben in rats exposed from PND 21 to 40 (62.5, 250, 1000 mg/kg bw/d), but the effect was only statistically significant at the medium dose (Vo et al 2010). T4 levels at these doses were 78, 58 and 85% of control levels, respectively. For the other parabens, T4 levels were also slightly lower, but were only statistically significant for middle dose isopropylparaben and low dose isobutylparaben.

Evidence for adverse effect (T-mediated): [no effect or not sufficiently investigated] Vo et al. 2010 investigated thyroid weights and histology in rats exposed from PND 21 to 40 to three doses (62.5, 250, 1000 mg/kg bw/d) of propylparaben (and five other parabens). In propylparaben-exposed animals, thyroid weights were slightly but not significantly higher than controls (115% of controls). Of all six parabens investigated, only the highest dose of methyl paraben and the lowest dose of butylparaben significantly increased thyroid weight (to 122-150% of controls) at PD 41. No parabens affected thyroid histology.

Human studies with focus on thyroid hormone disruption have been performed by Li et al. 2020, Aker et al. 2019, and Aker et al. 2018. In a birth cohort, Li et al (2020) found that maternal urinary propylparaben concentrations were associated with changes in cord serum T3 or thyroid peroxidase antibodies – an association which was also seen for ethyl paraben, but not for butylparaben. Aker et al. 2018 detected a negative association between plasma free thyroxine (FT4) and urinary propyl paraben in pregnant American women (n=439). The same authors, Aker et al. 2019, found no association with TSH, T3, free T3, T4 or free T4 levels in humans in pregnant Puerto Rican women (n=602). These human studies were not considered sufficient to conclude on potential thyroid-disrupting effects.

As data for propylparaben did not reveal adverse effect on T-mediated endpoints, no MoA assessment was carried out. The WHO definition for identifying propylparaben as an endocrine disruptor via T modality is not fulfilled.

EAS modality

For propylparaben, ED assessment by Belgium is ongoing for the purpose of SVHC assessment. That evaluation includes information on the studies included in the ECHA database; data that are not available as study reports to us. Therefore, we have not carried out a thorough ED assessment for propylparaben and await the results of the Belgian assessment. In addition to studies on propylparaben, an evaluation of parabens may also include comparison to analogues butylparaben and isobutylparaben. Therefore, the current evaluation leans

on the ED evaluation in the SVHC document for butylparaben (ECHA 2020), and we preliminarily propose that propylparaben is also an ED. In that evaluation, perinatal exposure to butylparaben by subcutaneous and oral route was found to induce adverse effects on male offspring exposed perinatally. The MoA was mainly estrogenic activity leading to altered male reproductive function following perinatal exposure. In addition, anti-androgenic activity and steroid synthesis inhibition may contribute. In that evaluation, perinatal exposure was found to induce adverse effects, whereas data on pubertal or adult exposure were not included. After the publication of the SVHC report, a large rat study on dietary exposure to butylparaben during development was published by Hubbard et al. 2020. This study did not detect adverse effects on a number of endocrine sensitive targets including sperm count of offspring. Nevertheless, butylparaben may be considered an endocrine disrupter due to the presence of several other studies showing consistent findings of adverse effects in male offspring exposed perinatally via gavage or subcutaneous injections (see ECHA 2020).

The following sections provides an overview of the available studies on propylparaben. This overview presents data included in the SIN list project (Hass et al. 2012) as well as new literature regarding adverse effects of propylparaben identified in the literature search. Human studies have indicated weak associations between increased paraben exposure and markers for human reproductive health, whereas other studies showed no effects. These findings are not sufficient to conclude on endocrine disruption and are not reviewed here.

Evidence for endocrine activity in vitro (EAS-mediated): strong for estrogenic effect, moderate for anti-androgenic effect]

Several types of in vitro assays investigating estrogenicity (ER binding, ER mediated proliferation, ER mediated gene expression as well as ER transactivational assays) all show effects of propylparaben (Routledge 1998, Miller 2001, Schultis and Metzger 2004, Morohoshi 2005, Okubo 2001, Byford 2002, Schultis and Metzger 2004, Vanapylis 2006, Blair 2000, Lemini 2003, Gomez 2005, Vo et al. 2010, Kim et al. 2011, Vo et al. 2011, Yang et al. 2011, Terasaki et al. 2009, Watanabe et al. 2013). For the group of parabens collectively, a pattern of increasing potency of the paraben with growing alkyl R-group is seen, and the response of propylparaben is similar to that of butylparaben in several of the studies conducted (see e.g. Boberg et al. 2010 review paper).

In androgen/anti-androgenic test assays, all of the parabens show a minimal or no effects (Sato 2005, Chen 2007, Kjaerstad et al. 2010, Kim et al. 2010). However, when an effect (AR antagonism) is present, the potency seems to increase with chain length, and effects of propylparaben are observed. Results from in vitro assays testing other ED related endpoints (PXR, CAR or PPAR α transactivation) show slight differences between parabens, with propylparaben being more potent regarding effect on PPAR α transactivation but less on PXR or CAR transactivation (Fujino et al. 2019, Watanabe et al. 2013).

See also SCCS 2021.

Evidence for endocrine activity in vivo (EAS-mediated): [moderate]

Estrogenic activity: Four studies on in vivo endocrine activity revealed uterotrophic effects of propylparaben (Lemini et al. 2003, 2004), whereas three studies did not (Sivaraman et al 2018, Hossaini et al 2000, Otha et al. 2012). In general, the potency appears to increase with growing alkyl R-group (i.e. lower LOELs with growing alkyl side chain).

Lee JH 2017 described changes in ovarian expression of genes related to steroidogenesis and ovary development after 5 weeks exposure of adult female rats, concomitantly with an increase in serum FSH.

In a toxicokinetic study, Pollock T et al. 2017 did not see changes in urinary estradiol levels of male and female CF1-mice exposed to a single s.c. dose of propylparaben, whereas an increased estradiol level was seen for butylparaben.

See also SCCS 2021.

Evidence for adverse effect (EAS-mediated): [weak/moderate – insufficient data available]

Males/females: A postnatal exposure study on propylparaben showed no effect on estrous cycle or mating performance, but no data on sperm analysis are presented (Sivaraman et al. 2018). In the same study, significantly earlier vaginal opening was seen in female rats at the high dose of 1000 mg/kg bw/day administered from PND 4 to 90 (n=10 for examination at PND 90, n=25 for pubertal onset and estrous cyclicity). At this age, no difference in body weight was present between groups. The authors consider this due to unusually late pubertal onset in some controls. However, this response corresponds well with an estrogenic mode of action of propylparaben. A lower body weight at vaginal opening was

observed and is likely due to the earlier vaginal opening. This strengthens the evaluation that early pubertal onset is an endocrine effect and not caused changes in body weight, as higher – not lower – body weight during puberty could be a relevant alternative non-endocrine cause of early pubertal onset.

Males: In young adult males, Oishi 2002 reported reduced epididymal sperm count in a dose-related manner, starting from 100 mg/kg bw/d. Serum testosterone levels were reduced in a dose-related manner in all dose groups, but was only statistically significant at 1000 mg/kg bw/day. Body weight was reduced at 1000 mg/kg bw/day. This indicates a lowest-observed adverse effect level (LOAEL) of 10 mg/kg bw/day for propylparaben, but the study has some shortcomings also noted by SCCS.

Gazin et al 2013 reported no effects in juvenile males on male reproductive organ weights, epididymal sperm parameters, histopathology, or hormone levels. Propylparaben was orally administered by gavage to male Wistar rats at doses of 3, 10, 100, or 1000mg/kg/day for 8 weeks starting on PND21 (n=10 in cohort sacrificed at end of treatment and n=10 at end of recovery period). Only at the end of a recovery period – but not right after dosing – increases in epididymis and testis weights were observed.

Collectively, studies in young males (Oishi 2002 and Gazin et al. 2013) only show relatively weak indications of adverse effects on male reproduction. However, these studies are generally not sufficient to determine robust NOAEL values for parabens, as studies with perinatal exposure and investigation of several endocrine-regulated endpoints are necessary for determining a NOAEL with respect to endocrine disruptive effects.

Females: In adult female rats orally exposed to 100 mg/kg bw/d of propylparaben for 5 weeks, estrous cycle was affected (shorter estrous cycle and consistent di-estrous after a few cycles of exposure) and changes in ovarian expression of genes related to steroidogenesis and ovary development were altered (Lee et al. 2017). The same pattern of effects was seen for butylparaben but not methylparaben. Serum FSH was increased, and the number of secondary follicles and Graafian follicles were reduced. As reporting is unclear and a small n of 6 females in only one dose group was applied, it is unclear if the effects on ovary and estrous cycle can be considered valid.

In a pubertal assay, Vo et al 2010 investigated female rats orally gavaged with doses of 62.5, 250 and 1000 mg/kg/day of propylparaben (and five other parabens) from PND 21 to 40 (n=10). Propylparaben did not significantly affect pubertal onset, estrous cyclicity, reproductive organ weights or histology. An increase in uterus thickness was statistically significant.

Mogus et al. 2021 investigated the influence of propylparaben exposure on the morphology of mammary gland post-lactation (after involution). Indications of reduced gland density was seen but given that also pup numbers per litter was slightly reduced, the relevance of this finding may be questioned. The possible mode of action behind such potential effect is not clear.

Comments on the EOGRTS study: This study was referred by SCCS 2021 opinion. DTU does not agree with the conclusion made by SCCS that the extended one-generation reproductive toxicity (EOGRTS, OECD TG 443) study in rats (Clariant GMBH 2019) supports a NOAEL for reproductive endpoints to be 1000 mg/kg bw/day (top dose). DTU finds that the NOAEL should be lower due to the findings mentioned below. It should be noted that the study report was not available to DTU at the time of evaluation (December 2020). This study included doses of 0, 100, 300 and 1000 mg/kg bw/day (n=20 in F1 and n=10 for some sub-cohort endpoints). Specifically, adverse effects are seen together with indications of endocrine activity:

- Statistically significant decrease of individual pup weight is considered an adverse finding relevant for NOAEL determination. This finding is considered robust, as it is seen at high dose in several cohorts of F1 offspring at birth and at several ages up to weaning PND 21. These findings warrant further examination of the study report, which was not available to DTU at the time.
- Changes in anogenital distance (AGD) and anogenital index was reported and warrants further examination of the study report.
- No effect on sperm count was reported, but indications of decreased sperm motility and increased number of abnormal sperm warrant further evaluation of the study report. Decrease of sperm motility and increase of abnormal sperm has also been seen in some studies on perinatal exposure to butylparaben

Conclusions on endocrine activity and adverse effects:

The in vivo studies available in the open literature for propylparaben provide indications of adverse effects on EAS related endpoints, but are insufficient to determine a robust NOAEL. The unpublished EOGRS study may provide additional data to clarify concerns regarding adversity. Possible changes in anogenital distance, nipple retention and prostate weight are indicated, but cannot be evaluated without access to the full study report. As this unpublished data is not available, a cautious approach was used where read-across to the structural and functional analogue butylparaben (which is considered ED according to the SVHC evaluation (ECHA 2020)) was used.

Mode of action analysis	
Mode of action	There is sufficient evidence of endocrine activity for propylparaben, but not sufficient evidence for adverse effects. For the structural analogue butylparaben, there is sufficient evidence of endocrine activity (estrogen receptor activation and possibly altered steroidogenesis and androgen receptor antagonism) and adverse effects (decreased sperm count and quality).
Biological plausibility of key event relationships	For butylparaben, it is biologically plausible that adverse effects are due to the endocrine activity. For propylparaben, the same pattern of endocrine activity in vitro and in vivo is seen, and therefore similar adverse effects are suspected.
Dose and temporal concordance	In each study, indicators of key events related to endocrine activity are affected at the same doses causing adverse effects. Between studies, there are differences in effective doses. For butylparaben, key events are observed in the hypothesized order, i.e., in vivo indicators of endocrine activity are seen in developing animals, and adverse effects are seen in adulthood.
Essentiality, consistence, analogy, specificity	Essentiality has not been investigated. There is consistency in findings between studies using subcutaneous exposure or oral gavage with respect to endocrine activity of propylparaben. For butylparaben, studies on adverse effects are consistent for studies using subcutaneous exposure or oral gavage, whereas a large study using dietary exposure did not show effects.
Human relevance	Human relevance is assumed, as there are no data indicating that these endocrine modes of action are not relevant to humans.
Uncertainties	The uncertainty analysis highlights that the evidence base for both butylparaben and propylparaben is relatively limited. This uncertainty may be reduced when results of an EOGRS study on propylparaben becomes available.

There is sufficient evidence of endocrine activity for propylparaben, and indications of adverse effect (reduced AGI in male) but may not be considered sufficient evidence for adverse effects. As the study report on the EOGRS study is not available, there is not sufficient data to conclude on adverse effect of propylparaben. For the structural analogue butylparaben, there is sufficient evidence of endocrine activity and adverse effects, and it is biologically plausible that adverse effects are due to the endocrine activity of butylparaben.

In conclusion, the WHO definition for identification of butylparaben as an endocrine disrupter is fulfilled, and in the absence of sufficient data for propylparaben, the same is concluded for propylparaben.

Bilag 8.3 DNEL and DMEL determinations

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNEL _{external} / DMEL _{external} (µg/kg bw/d)	DNEL _{internal} / DMEL _{internal} (µg/kg bw/d)	Notes
SCCS 2011, SCCS 2013 (Fischer et al., 1999; Kang et al., 2002; Oishi 2002; Lemini et al., 2003; Lemini et al., 2004)	Rats, neonatal exposure, PD 2-18, s.c. exposure supported by several studies on perinatal exposure to butylparaben .	Lack of effect on testis weight, epididymis and histology with neonatal exposure; ↓ semen quality in offspring of exposed pregnant rats	2/10/-	DNEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) *10 (nature of endocrine disrupting properties) =1000=5000	DNEL _{eas} : 20 DMEL _{eas} : 2	DNEL_{eas}:20 (not adjusted for oral absorption fraction in study on oral dosing) (DNEL _{eas} by read across) DMEL_{eas}: 2	By read across, see appendix 7, butylparaben. SCCS uses the same NOEL for propyl- and butylparaben. Overall assessment of several studies considered by SCCS 2011 and 2013.
Boberg et al., 2016 (supported by other studies showing adverse effect at same or higher doses: Kang et al., 2002; Zhang et al. 2014; Maske et al, 2020; Guerra et al, 2017b)	Rats, butylparaben , several studies on perinatal exposure; oral or s.c. exposure	↓ semen quality in offspring of exposed pregnant rats	-/10/-	DNEL: 5 (NOAEL-to-LOAEL extrapolation for shallow slope) *10 (interspecies) *10 (intraspecies) =500 DMEL: 5 (NOAEL-to-LOAEL extrapolation for shallow slope) *10 (interspecies) *10 (intraspecies) * 10 (nature of endocrine disrupting properties)	DNEL_{eas}: 20 DMEL_{eas}: 2	DNEL_{eas}: 20 DMEL_{eas}: 2	See appendix 7, Butylparaben. SCCS 2013 notes that oral studies on butylparaben may not be optimal for risk assessment of dermal exposures.
EMA 2015: NOAEL based on unpublished study by Pouliot L (2013).	Propylparaben, three-month oral developmental study in juvenile rats.	Earlier puberty and increased uterine weight in females.	100/1000/-	DNEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 10 *10*10 (nature of endocrine disrupting properties)	DNEL_{eas}: 1000 DMEL_{eas}: 100	DNEL_{eas}: 1000 DMEL_{eas}: 100	EMA (2015) finds that based on results from a juvenile study, the NOEL for propylparaben should be 100 mg/kg bw/day
Unpublished, Clariant GMBH 2019 as reported in SCCS 2021 and ECHA database	Propylparaben, Extended one-generation reproductive toxicity study in rats. 0, 100, 300, 1000 mg/kg bw/d (diet).	Altered anogenital distance in male and female offspring, nipple retention in male offspring, prostate weight reduction in adults	300/1000/-	DNEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) =100 DMEL: 10 (interspecies) *10 (intraspecies) * 10 (nature of endocrine disrupting properties)	DNEL _{eas} : 3000 DMEL _{eas} : 300	DNEL _{eas} : 3000 DMEL _{eas} : 300	
Comments: DNEL_{eas} of 20 µg/kg bw/d and a DMEL_{eas} of 2 µg/kg bw/d was derived from a study on butylparaben showing effects on sperm count in rats, and on another study showing absence of reproductive effects in rat offspring at 2 mg/kg bw/day (as evaluated by SCCS 2013). It is however noted that oral studies on butylparaben may not be optimal for risk assessment of dermal exposures, according to SCCS 2021.							

Reference	Study design (and exposure route)	Effect-parameter	NOAEL/ LOAEL/ BMDL (mg/kg bw/day)	Assessment factors	DNELEXternal / DMELEXternal (µg/kg bw/d)	DNELInternal / DMELInternal (µg/kg bw/d)	Notes
Data for Propylparaben, showing endocrine disruptive (estrogenic) effects is considered to be reliable, but the determination of DNEL is considered to be less robust, i.e. subject to some uncertainty (See Boberg et al. 2020) and therefore read across from data on butylparaben was used for DNEL determination of propylparaben. No evidence of effects on the thyroid hormone system was located, and no DNEL _{thy} was set.							

Bilag 8.4 Notes on other effects of relevance for human health

Bilag 8.5 References for propylparaben

- Aker AM, Ferguson KK, Rosario ZY, et al (2019) A repeated measures study of phenol, paraben and Triclocarban urinary biomarkers and circulating maternal hormones during gestation in the Puerto Rico PROTECT cohort. *Environ Heal* 18:28. doi: 10.1186/s12940-019-0459-5
- Aker AM, Johns L, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Associations between maternal phenol and paraben urinary biomarkers and maternal hormones during pregnancy: A repeated measures study. *Environ Int.* 2018 Apr, 113:341-349. doi: 10.1016/j.envint.2018.01.006. Epub 2018 Feb 1.
- Andersen DN, Møller L, Boyd HB, Boberg J, Axelstad M, Christiansen S, Hass U, Poulsen PB, Strandesen M and Bach D (2012) Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors Survey of chemical substances in consumer products no. 117 ISBN 978-87-92903-02-0. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2012/04/978-87-92903-02-0.pdf>
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci* 2000;54(1):138–53.
- Boberg J, Axelstad M, Svingen T, et al (2016) Multiple Endocrine Disrupting Effects in Rats Perinatally Exposed to Butylparaben. *Toxicol Sci* 152:244–256. doi: 10.1093/toxsci/kfw079
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 2010 Sep;30(2):301-12. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.03.011.
- Boberg, J., Christiansen, S., & Axelstad Petersen, M., (2020). Faglig vurdering af foreløbig SCCS vurdering for Propylparaben, No. 21/1030799, 6 p., Dec 18, 2020. <https://orbit.dtu.dk/en/publications/faglig-vurdering-af-forel%C3%B8big-sccs-vurdering-for-propylparaben/fingerprints/>
- Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80(1):49–60.
- Carlsson G, Pohl J, Athanassiadis I, Norrgren L, Weiss J. Thyroid disruption properties of three indoor dust chemicals tested in *Silurana tropicalis* tadpoles. *J Appl Toxicol.* 2019 Sep;39(9):1248-1256. doi: 10.1002/jat.3810.
- Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD, Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;221(3):278–84.
- Darbre, P. D., J. R. Byford, et al. (2002). "Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo." *J Appl Toxicol* 22(4): 219-226.
- ECHA 2020. Annex XV report. Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH article 57. Substance Names: Butyl 4-hydroxybenzoate (Butylparaben). Submitted by: The Danish Environmental Protection Agency (DK-EPA). Date: February 2020.

EMA 2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA/CHMP/SWP/272921/2012. 22 October 2015.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf

Fisher, J. S., K. J. Turner, et al. (1999). "Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood." *Environ. Health Perspect.* 107(5): 397-405.

Fujino C, Watanabe Y, Sanoh S, et al (2019) Comparative study of the effect of 17 parabens on PXR-, CAR- and PPAR α -mediated transcriptional activation. *Food Chem Toxicol* 133:110792. doi: 10.1016/j.fct.2019.110792

Gazin V, Marsden E, Marguerite F. Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicol Sci.* 2013 Dec. 136(2):392-401. doi: 10.1093/toxsci/kft211. Epub 2013 Sep 25.

Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, Nicolas JC, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68(4):239–51.

Guerra MT, Sanabria M, Leite GAA, Borges CS, Cuciolo MS, Anselmo-Franci JA, Fister WG, Kempinas WG. (2017) 'Maternal exposure to butyl paraben impairs testicular structure and sperm quality on male rats', *Environmental Toxicology*, 32(4), pp. 1273–1289. doi: 10.1002/tox.22323

Hass, U., Christiansen, S., Boberg, J., Vinggaard, A.M., Andersson, A-M., Skakkebæk, N.E., Bay, K., Holbech, H., Bjerregaard, P. (2012). Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disrupters. Report from Danish Centre on Endocrine Disrupters for Danish EPA <http://orbit.dtu.dk/files/51554411/SINreportandAnnex.pdf>

Hossaini A, Larsen J-J, Larsen JC (2000) Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol* 38:319–323. doi: 10.1016/S0278-6915(99)00160-X

Hubbard TD, Brix A, Blystone CR, McIntyre BS, Shockley K, Cunney H, Waidyanatha S, Turner KJ, McBride S, Roberts GK. Butylparaben multigenerational reproductive assessment by continuous breeding in Hsd:Sprague Dawley SD rats following dietary exposure. *Reprod Toxicol.* 2020 Jul 20;96:258-272. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.07.006.

Kang, K. S., J. H. Che, et al. (2002). "Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben)." *Journal of Veterinary Medical Science* 64(3): 227-235.

Kim T-S, Kim C-Y, Lee H-K, et al (2011) Estrogenic Activity of Persistent Organic Pollutants and Parabens Based on the Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transcriptional Activation Assay (OECD TG 455). *Toxicol Res* 27:181–184. doi: 10.5487/TR.2011.27.3.181

Kim TS, Yoon CY, Jung KK, et al (2010) In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods- establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. *J Toxicol Sci* 35:239–243. doi: 10.2131/jts.35.239

Kjaerstad MB, Taxvig C, Andersen HR, Nellemann C (2010) Mixture effects of endocrine disrupting compounds in vitro. *Int J Androl* 33:425–433. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01034.x

Larsen, PB; Boberg J, Poulsen PB, Mørck TA, Boyd HB, Andersen DN, Axelstad M, Hass U (2017) Exposure of children and unborn children to selected chemical substances MST survey of chemical substances in consumer products no. 158 ISBN: 978-87-93529-84-7
<https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2017/04/978-87-93529-84-7.pdf>

Lee JH, Lee M, Ahn C, Kang HY, Tran DN, Jeung EB. Parabens Accelerate Ovarian Dysfunction in a 4-Vinylcyclohexene Diepoxide-Induced Ovarian Failure Model. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Feb 8. 14(2):161. doi: 10.3390/ijerph14020161.

Lemini, C., A. Hernandez, et al. (2004). "Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben." *Toxicology and Industrial Health* 20(6-10): 123-132.

Lemini, C., R. Jaimez, et al. (2003). "In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens." *Toxicology and Industrial Health* 19(2-6): 69-79.

Li W, Guo J, Wu C, Zhang J, Zhang L, Lv S, Lu D, Qi X, Feng C, Liang W, Chang X, Zhang Y, Xu H, Cao Y, Wang G, Zhou Z. Effects of prenatal exposure to five parabens on neonatal thyroid function and birth weight: Evidence from SMBCS study. *Environ Res*. 2020 Sep. 188:109710. doi: 10.1016/j.envres.2020.109710.

Maske P, Dighe V, Mote C, Vanage G (2020) n-Butylparaben exposure through gestation and lactation impairs spermatogenesis and steroidogenesis causing reduced fertility in the F1 generation male rats. *Environ Pollut* 256:112957. doi: 10.1016/j.envpol.2019.112957

Miller D, Wheals BB, Beresford N, Sumpter JP. Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environ Health Perspect* 2001;109(2):133–8.

Mogus JP, LaPlante CD, Bansal R, Matouskova K, Schneider BR, Daniele E, Silva SJ, Hagen MJ, Dunphy KA, Jerry DJ, Schneider SS, Vandenberg LN. Exposure to propylparaben during pregnancy and lactation induces long-term alterations to the mammary gland in mice. *Endocrinology*. 2021 Mar 16:bqab041. doi: 10.1210/endocr/bqab041.

Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraishi F, Koda T, Morita M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol In Vitro* 2005;19(4):457–69.

Oishi, S. (2002). "Effects of propyl paraben on the male reproductive system." *Food and Chemical Toxicology* 40(12): 1807-1813.

Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I (2001) ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. *Food Chem Toxicol* 39:1225–1232. doi: 10.1016/S0278-6915(01)00073-4

Ohta R, Takagi A, Ohmukai H, Marumo H, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H, Kanno J. Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. *J Toxicol Sci*. 2012. 37(5):879-89. doi: 10.2131/jts.37.879.

RIVM (2017). Exposure to and toxicity of methyl-, ethyl- and propylparaben. A literature review with a focus on endocrine-disrupting properties. W. Brand et al. RIVM Report 2017-028.

Routledge EJ, Parker J, Odum J, et al (1998) Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:12–19. doi: 10.1006/taap.1998.8544

Satoh K, Nonaka R, Ohyama K, Nagai F (2005) Androgenic and Antiandrogenic Effects of Alkylphenols and Parabens Assessed Using the Reporter Gene Assay with Stably Transfected CHO-K1 Cells (AR-EcoScreen System). *J Heal Sci* 51:557–568. doi: 10.1248/jhs.51.557

SCCS (2011). "Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Parabens." SCCS/1348/10. March 2011.

SCCS (2013). "Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Parabens." Updated request for a scientific opinion on propyl- and butylparaben. SCCS/1514/13. May 2013.

SCCS (2021). "Scientific Committee on Consumer Safety SCCS Opinion on Propylparaben (PP). SCCS/1623/20. March 2021.

Schultis T, Metzger JW. Determination of estrogenic activity by LYES-assay (yeast estrogen screen-assay assisted by enzymatic digestion with lyticase). *Chemosphere* 2004;57(11):1649–55.

Sivaraman L, Pouliot L, Wang B, et al (2018) Safety assessment of propylparaben in juvenile rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 92:370–381. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.12.009

Terasaki M, Kamata R, Shiraishi F, Makino M (2009) Evaluation of estrogenic activity of parabens and their chlorinated derivatives by using the yeast two-hybrid assay and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Environ Toxicol Chem* 28:204–208. doi: 10.1897/08-225.1

Vanparys C, Maras M, Lenjou M, Robbens J, Van BD, Blust R, et al. Flow cytometric cell cycle analysis allows for rapid screening of estrogenicity in MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol In Vitro* 2006;20(7):1238–48.

Vo, TT and Jeung EB (2009). "An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-D9k gene in an immature rat model." *Toxicol.Sci*.

Vo TTB, Jung E-M, Choi K-C, et al (2011) Estrogen receptor α is involved in the induction of Calbindin-D9k and progesterone receptor by parabens in GH3 cells: A biomarker gene for screening xenoestrogens. *Steroids* 76:675–681. doi: 10.1016/j.steroids.2011.03.006

Vo TTB, Yoo Y-M, Choi K-C, Jeung E-B (2010) Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol* 29:306–316. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.01.013

Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, et al (2013) Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor. *Food Chem Toxicol* 57:227–234. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.036

Yang H, Nguyen T-T, An B-S, et al (2011) Synergistic effects of parabens on the induction of calbindin-D 9k gene expression act via a progesterone receptor-mediated pathway in GH3 cells. *Hum Exp Toxicol* 31:134–144. doi: 10.1177/0960327111422402

Zhang L, Dong L, Ding S, Qiao P, Wang C, Zhang M, Zhang L, Du Q, Li Y, Tang N, Chang B. (2014) 'Effects of n-butylparaben on steroidogenesis and spermatogenesis through changed E2 levels in male rat offspring', *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Elsevier B.V., 37(2), pp. 705–717. doi: 10.1016/j.etap.2014.01.016.

Bilag 9 Risikovurdering af kosmetiske produkter ved anvendelse af SCCS' Notes of Guidance metode

I den følgende tabel er der ud fra de kvantitative analyser beregnet intern systemisk dosis (SED - µg/kg lgv/d) baseret på de tidligere beskrevne brugsscenarier (se afsnit 12.3.1 Eksponeringsberegninger) samt identificeret systemisk tærskelværdi (PoD - mg/kg lgv/d x 10³ = µg/kg lgv/d) og typiske NOAEL eller LOAEL værdier fra studier med gentagen dosering. For hvert stof (BHA, BHT, propylparaben, butylparaben) er PoD identificeret i farevurderingen kapitel 9. Samme NOAEL/LOAEL værdier som brugt til udledningen af DNEL/DMEL værdier er også brugt som PoD i forhold til beregning af MoS værdier.

Ved udledning af DNEL / DMEL værdier for propylparaben og butylparaben er der i farevurderingen kapitel 9 anvendt en assessment faktor (AF) på 5 for at omregne LOAEL til NOAEL samt usikkerhed omkring identifikation af NOAEL jf. REACH guidance (ECHA 2012). Ved beregning af PoD til brug ved MoS beregning anvendes typisk en usikkerheds faktor på 3 (AF 3) for at komme fra LOAEL til NOAEL i overensstemmelse med SCCS Notes for Guidance fra 2021. Der anføres samtidig, at værdien af denne usikkerhedsfaktor kan øges ud fra hensyntagen til fx effekternes alvorlighed eller hældningen på dosis-response kurven, hvorfor en værdi på 5, som foreslået i kapitel 9 fastholdes, da begrundelsen her er, at dosis-responskurven er flad og fastsættelse af et nul-effekt niveau ud fra en LOAEL værdi derfor er mere usikker.

Den interne systemiske dosis (SED) beregnes ud fra følgende i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021):

$$SED = E_{\text{produkt}} \times C/100 \times DA_p/100$$

Hvor E_{produkt} (mg/kg lgv/d) er den estimerede daglige eksponering, C (%) = koncentrationen af stoffet og DA_p (%) = den dermale absorption.

Beregning af SED er gennemgået i afsnit 12.3.1 Eksponeringsberegninger, men i det følgende vises beregning af SED for propylparaben i solcreme til gravide og børn under 3 år:

- Propylparaben (solcreme, gravide - Produkt Lab nr. EU-K 195):
- Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af solcreme et dagligt forbrug på 18 g/d. Med et indhold af propylparaben på 0,17 % vil en kvinde på 60 kg dermed
- blive eksponeret for:
- Eksponering (eksternt) = $(18 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ µg/g} \times 0,0017) / 60 \text{ kg} = 510 \text{ µg propylparaben/kg lgv/d}$
- Intern dosis (µg/kg lgv/d) = $510 \text{ µg BHA/kg/d} \times 3,7 \% = 19 \text{ µg propylparaben/kg lgv/d}$

- Propylparaben (Propylparaben (solcreme, børn under 3 år – Produkt Lab nr. NEU-K 193):
- Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) er forholdet mellem hudens overfladeareal og kropsvægt 1,6 gange større hos børn på 1 år sammenlignet med voksne. Dette betyder, at ved samme eksponering pr. cm² vil eksponeringen være 1,6 gange højere pr. kg legemsvægt for børn på 1 år sammenlignet med voksne. Med dette som udgangspunkt, og med et barn på 1 år som repræsentant for gruppen af børn under 3 år, kan følgende eksponering beregnes:
- Ifølge den videnskabelige komité SCCS (2021a) anvendes der ved risikovurdering af solcreme et dagligt forbrug på 18 g/d. Med et indhold af propylparaben på 0,17 % vil et barn under 3 år dermed blive eksponeret for:
- Eksponering (eksternt) = $(18 \text{ g/d} \times 10^6 \text{ µg/g} \times 0,0017) / 60 \text{ kg} \times 1,6 = 816 \text{ µg propylparaben/kg lgv/d}$
- Intern dosis (µg/kg lgv/d) = $816 \text{ µg propylparaben/kg lgv/d} \times 3,7 \% = 30 \text{ µg propylparaben/kg d}$

Ud fra SED og PoD er der i det følgende beregnet MoS værdier:

$$\text{MoS} = \text{PoD}_{\text{sys}} / \text{SED}$$

For de kvantitative analyser af kosmetiske produkter for indhold af D4 blev der ikke identificeret D4 i koncentrationer over detektionsgrænsen i et eneste af de 20 indkøbte kosmetiske produkter. Detektionsgrænsen for de kvantitative analyser for D4 er identificeret som 30 mg/kg. I den følgende tabel er der beregnet MoS værdier baseret på detektionsgrænsen for at undersøge, om detektionsgrænsen udgør et problematisk niveau i forhold til MoS beregningerne.

I tabellen nedenfor er der beregnet MoS værdier for alle indholdsstoffer over detektionsgrænsen samt for D4, hvor detektionsgrænsen er brugt.

I det følgende er der gennemgået eksempler på beregning af MoS værdi for gravide mht. indhold af BHA, BHT, propylparaben, butylparaben (angivet med produkt numre) og D4 (ikke angivet med produkt nummer da detektionsgrænsen er brugt) ud fra de PoD værdier der er identificeret i farevurderingen kapitel 9 samt de beregnede SED værdier (se afsnit 12.3.1 Eksponeringsberegninger). Derudover beregnes MoS værdi for propylparaben i solcreme til Børn under 3 år.

- Propylparaben (solcreme, gravide - Produkt Lab nr. EU-K 195):
 Rotte; flere studier med perinatal oral eksponering.
 LOAEL: 10 mg/kg lgv/d
 NOAEL: $10/5 = 2$ da en usikkerheds faktor på 5 (UF 5) anvendes for at komme fra LOAEL til NOAEL i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021a) og vurderingen i kapitel 9.
 PoD: 2 mg/kg lgv/d (intern dosis idet en oral absorption på 100 % antages)
 SED: 19 µg/kg lgv/d (intern dosis) = 0,019 mg/kg lgv/d
 MoS: $2 / 0,019 = 105$
- Propylparaben (solcreme, børn under 3 år – Produkt Lab nr. NEU-K 193):
 Rotte; flere studier med perinatal oral eksponering.
 LOAEL: 10 mg/kg lgv/d
 NOAEL: $10/5 = 2$ da en usikkerheds faktor på 5 (UF 5) anvendes for at komme fra LOAEL til NOAEL i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021a) og vurderingen i kapitel 9.

PoD: 2 mg/kg IgV/d (intern dosis idet en oral absorption på 100 % antages)
SED: 30 µg/kg IgV/d (intern dosis) = 0,030 mg/kg IgV/d
MoS: 2 / 0,030 = 67

- BHA (solcreme, gravide - Produkt Lab nr. NEU-K 196):
Rotte, oral to-generationsstudie; 0, 10, 100, 500 mg/kg IgV/d BHA
NOAEL: 100 mg/kg IgV/d (T); 10 mg/kg IgV/d (EAS)
PoD: T-virkemåde 100; EAS-virkemåde 10 mg/kg IgV/d (intern dosis, idet en oral absorption på 100 % antages)
SED: 0,096 µg/kg IgV/d (intern dosis) = 0,000096 mg/kg IgV/d
MoS: 10 / 0,000096 = 104167
- BHT (solcreme, gravide - Produkt Lab nr. DK-K 198):
13 ugers oralt studie, eksponering af afkom, 0, 25, 108, 276 mg/kg IgV/d BHT
NOAEL: 25 mg/kg IgV/d
PoD: 25 mg/kg IgV/d (intern dosis, idet en oral absorption på 100 % antages)
SED: 0,0966 µg/kg/d (intern dosis) = 0,000096 mg/kg IgV/d
MoS: 25 / 0,000096 = 260417
- Butylparaben (bodylotion, gravide - Produkt Lab nr. NEU-K 180):
Rotte; flere studier med perinatal oral eksponering.
LOAEL: 10 mg/kg IgV/d
NOAEL: 10/5 = 2 da en usikkerheds faktor på 5 (UF 5) anvendes for at komme fra LOAEL til NOAEL i overensstemmelse med SCCS notes for guidance (2021) og vurderingen i kapitel 9.
PoD: 2 mg/kg IgV/d (intern dosis idet en oral absorption på 100 % antages)
SED: 2,2 µg/kg IgV/d (intern dosis) = 0,0022 mg/kg IgV/d
MoS: 2 / 0,0022 = 909
- D4 (solcreme, gravide):
Rotte, 24-måneders kronisk inhalations studie 0; 10; 30; 150 or 700 ppm (6 timer/dag; 5 dage/uge)
NOAEL: 30 ppm; Modificeret NOAEL: 30 ppm = 0.0135 mg/l x 30 = 0.405 mg/l
Inhalations volumen: rotte 20.5 l/h; vægt rotte: 0.5 kg.
Eksponering (inhalation): [(0.405 x 20.5 x 6) x 5/7]/0.5 = 71.16 mg/kg IgV/d; Absorption (inhalation): 5 % (0,05)
PoD: 71.16 x 0.05 = 3.6 mg/kg IgV/d (systemisk dosis)
SED: 0,045 µg/kg/d (intern dosis) = 0,000045 mg/kg IgV/d
MoS: 3,6 / 0,000045 = 80000

Af nedenstående tabel fremgår det, at de fleste MoS værdier for indhold af BHA, BHT, propylparaben, butylparaben i kosmetiske produkter til gravide er langt over 100, hvilket angiver, at der ikke er fundet nogen risiko. Den lavest fundne MoS værdi er 105 for indhold af propylparaben i solcreme til gravide. Der er ikke risiko, hvis en MoS værdi er 100 eller derover. Derfor er der ikke identificeret en risiko for indhold af propylparaben i solcreme til voksne, selvom der er tale om en borderline-case.

For solcreme er anvendt en brugsmængde på 18 g solcreme for gravide, som er i overensstemmelse med SCCS notes of guidance (SCCS, 2021a). Denne mængde er dog til debat, idet sundheds- og miljømyndighederne angiver, at en væsentligt højere brugsmængde skal anvendes for at opnå den tilstræbte beskyttelsesfaktor. Fra Miljøministeriets side er der foreslået den firedobbelte mængde, altså 72 g. Ved antagelse af firedobbelte mængde solcreme vil de tilsvarende MoS værdier blive en faktor 4 x gange lavere. Dette vil således medføre en risiko for solcremeprodukterne til gravide, da MoS værdien så vil blive reduceret fra 105 til 26.

MoS værdier for propylparaben i solcreme, bodylotion, kropsolie og aftersun til gravide og aftersun for gravide, er alle op til 1000. For indhold af butylparaben i kropsolie til gravide er alle MoS værdier langt over 100, typisk mellem 1000 – 2000. Resten af MoS værdierne mht. indhold af BHA og BHT er typisk 5-6 cifrede værdier.

Samlet set har risikovurderingen for de fundne indhold af fokusstofferne i de forskellige kosmetiske produkter for voksne således ikke vist en risiko når risikovurderingsmetoden for kosmetik anvendes.

For solcreme til børn under 3 år har risikovurderingen for indhold af propylparaben vist en risiko, da den beregnede MoS værdi var 67.

SCCS (2021) vurdering af PoD for propylparaben

De beregnede MoS værdier er baseret på en systemisk tærskelværdi (PoD - $\text{mg/kg IgV/d} \times 10^3 = \mu\text{g/kg IgV/d}$) og typiske NOAEL eller LOAEL værdier fra studier med gentagen dosering, i forhold til hormonforstyrrende effekter. I den sammenhæng skal det nævnes, at SCCS i deres seneste ekspert vurdering af propylparaben fra 2021, konkluderede, at selvom der var indikationer på hormonforstyrrende egenskaber, så blev det konkluderet, at propylparaben ikke har hormonforstyrrende egenskaber og at der derfor ikke kunne udledes en PoD baseret på hormonforstyrrende effekter. I stedet blev der udpeget en NOAEL på 1000 mg/kg IgV/d som PoD værdi baseret på data for propylparaben vedrørende reproduktion, neurotoksicitet og immun toksicitet. Denne værdi blev brugt til MoS beregninger i SCCS ekspertvurderingen. Sammenlignet med PoD brugt i indeværende rapport (2 mg/kg IgV/d for hormonforstyrrende effekter), så vil der være en forskel på 500 sammenlignet med PoD værdien anvendt af SCCS (1000 mg/kg IgV/d for ikke hormonforstyrrende effekter). Såfremt PoD værdien fra SCCS på 1000 mg/kg IgV/d anvendes, vil de tilsvarende MoS værdier blive 500 gange højere og dermed ikke indikere en risiko for solcreme til børn under 3 år.

TABEL 81 MoS værdier for alle indholdsstoffer over detektionsgrænsen fundet i de kosmetiske produkter samt for D4, hvor detektionsgrænsen er brugt. MoS værdier er beregnet ud fra de PoD værdier identificeret i farevurderingen kapitel 9 samt de beregnede SED værdier. MoS $\geq$ 100 indikerer ingen risiko.

Pro- dukt Lab nr.	Pro- dukt- type	Mål- grupp e	BHA (%)	BHT (%)	Pro- pyl- para- ben (%)	Butyl para- ben (%)	D4 (%)	BHA (SED) *	BHT (SED) *	Pro- pylpa- ra-ben (SED) *	Butyl- para- ben (SED) *	D4 (SED) *	BHA PoD**	BHT PoD**	Pro- pyl- para- ben PoD* *	Butyl para- ben PoD* *	D4 PoD***	BHA MoS	BHT MoS	Pro- pylpa- ra-ben MoS	Butyl para- ben MoS	D4 MoS
NEU- K 171	Body- lotion	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	0,058	Nej	Nej	-	-	0,3	-	-	-	-	25x10 ³	-	-	-	-	83333	-	-	-
NEU- K 181	Krops olie	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	0,023	0,098	Nej	-	-	0,12	4,73	-	-	-	25x10 ³	2x10 ³	-	-	-	20833 3	423	-	-
EU- K 183	Body- lotion	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 5	0,099	0,025	-	-	-	4,77	1,21	-	-	-	2x10 ³	2x10 ³	-	-	-	419	1653	-
EU- K 182	Body- lotion	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 3	0,095	0,021	-	-	-	4,58	1,01	-	-	-	2x10 ³	2x10 ³	-	-	-	437	1980	-
DK- K 187	Body- lotion	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 3	0,091	Nej	-	-	-	4,39	-	-	-	--	2x10 ³		-	-	-	456	-	-
NEU- K 192	Af- tersun	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 5	0,15	Nej	-	-	-	7,25	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	276	-	-
EU- K 168	Sol- creme	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 3	0,066	Nej	-	-	-	7,33	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	273	-	-
EU- K 195	Sol- creme	Gra- vide	$\leq$ 0,00 4	$\leq$ 0,000 5	0,17	Nej	-	-	-	19	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	105	-	-
EU- K 196	Sol- creme	Gra- vide	0,00 8	$\leq$ 0,000 3	0,046	Nej	-	0,096	-	5,11	-	-	10x10 ³	-	2x10 ³	-	-	10416 7	-	391	-	-

Pro- dukt Lab nr.	Pro- dukt- type	Mål- grupp e	BHA (%)	BHT (%)	Pro- pyl- pa- ra- ben (%)	Butyl para- ben (%)	D4 (%)	BHA (SED) *	BHT (SED) *	Pro- pylpa- ra- ben (SED) *	Butyl- para- ben (SED) *	D4 (SED) *	BHA PoD**	BHT PoD**	Pro- pyl- pa- ra- ben PoD* *	Butyl para- ben PoD* *	D4 PoD***	BHA MoS	BHT MoS	Pro- pylpa- ra- ben MoS	Butyl para- ben MoS	D4 MoS
NEU -K 172	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 5	0,090	0,036	-	-	-	4,34	1,74	-	-	-	2x10 ³	2x10 ³	-	-	-	461	1149	-
NEU -K 180	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 5	0,021	0,045	-	-	-	1,01	2,17	-	-	-	2x10 ³	2x10 ³	-	-	-	1980	909	-
NEU -K 193	Sol- creme	Børn under 3 år	≤ 0,00 4	0,047	0,17	Nej	-	-	0,9	30	-	-	-	25x10 ³	2x10 ³	-	-	-	27777	67	-	-
EU- K 173	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 3	0,054	Nej	-	-	-	2,60	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	769	-	-
DK- K 174	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 5	0,000 2	Nej	-	-	-	0,009 6	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	20833 3	-	-
DK- K 176	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 3	0,092	Nej	-	-	-	4,44	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-	-	451	-	-
DK- K 198	Sol- creme	Gra- vide	≤ 0,01 2	0,008	Nej	Nej	-	-	0,096	-	-	-	--	25x10 ³	-	-	-	-	26041 7	-	-	-
EU- K 184	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,01 2	0,048	Nej	Nej	-	-	0,25	-	-	-	-	25x10 ³	-	--	-	-	10000 0	-	-	-
DK- K 185	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,01 2	0,051	Nej	Nej	-	-	0,27	-	-	-	-	25x10 ³	-	-	-	-	92593	-	-	-
DK- K 186	Body- lotion	Gra- vide	≤ 0,00 4	≤ 0,000 3	0,043	Nej	-	-	-	2,07	-	-	-	-	2x10 ³	-	-	-		966		--
DK- K 197	Sol- creme	Gra- vide	≤ 0,00 4	0,003	Nej	Nej	-	-	0,036	-	-	-	-	25x10 ³	-	-		--	69444 4	-	-	-

Pro- dukt Lab nr.	Pro- dukt- type	Mål- grupp e	BHA (%)	BHT (%)	Pro- pyl- para- ben (%)	Butyl para- ben (%)	D4 (%)	BHA (SED) *	BHT (SED) *	Pro- pylpa- raben (SED) *	Butyl- para- ben (SED) *	D4 (SED) *	BHA PoD**	BHT PoD**	Pro- pyl- para- ben PoD* *	Butyl para- ben PoD* *	D4 PoD***	BHA MoS	BHT MoS	Pro- pylpa- raben MoS	Butyl para- ben MoS	D4 MoS
_****	Sol- creme	Gra- vide	-	-	-	-	0,00 3	-	-	-	-	0,045	-	-	-	-	3,6x10 ₃	-	-	-	-	80000
_****	Body- lotion	Gra- vide	-	-	-	0,003		-	-	-	-	0,020	-	-	-	-	3,6x10 ₃	-	-	-	-	18000 0
_****	Af- tersun	Gra- vide	-	-	-	0,003		-	-	-	-	0,020	-	-	-	--	3,6x10 ₃	-	-	-	-	18000 0
_****	Krops olie	Gra- vide	-	-	-	0,003		-	-	-	-	0,020	-	-	-		3,6x10 ₃	-	-	-	-	18000 0
_****	Sol- creme	Børn under 3år					0,00 3					0,072					3,6x10 ₃					50000

*SED: intern systemisk dosis - µg/kg lgv/d

**PoD: systemisk tærskelværdi (NOAEL/LOAEL) - mg/kg lgv/d x 10³ = µg/kg lgv/d

*** D4: NOAEL hanrotter= 3,6 mg/kg lgv/d (systemisk dosis) x 10³ = µg/kg lgv/d

****For D4 er der ikke angivet et specifikt produkt Lab nr. da detektionsgrænsen er gældende for alle produkter

Kemiske analyser og risikovurdering af hormonforstyrrende stoffer i produkter til gravide og børn

Formålet med projektet var at foretage kemiske analyser samt fare-, eksponerings- og risikovurderinger stofvist og/eller samlet for udvalgte hormonforstyrrende og mistænkt hormonforstyrrende stoffer i produkter til gravide og børn.

Eksponeringsscenarierne blev opstillet for gravide (det ufødte barn), småbørn under 3 år og børn på 3 år. I risikovurderingerne er den samlede eksponering fra både forbrugerprodukter og andre produkter som fødevarer, fødevarekontaktmaterialer og lægemidler inkluderet. Vurderingerne er desuden foretaget både når der antages at kunne fastsætte en nedre tærskelværdi, DNEL, og når det antages, at der ikke kan fastsættes en sikker nedre tærskel, DMEL. I begge tilfælde er vurderingerne foretaget med og uden brug af en ekstra sikkerhedsfaktor, MAF.

I alt er der udført 73 screeningsanalyser, 40 kvantitative analyser og 24 migrationsanalyser for produkter som gravide og børn anvender. Dette omfatter analyser af bl.a. legetøj, mobilcovers, bideringe, narresutter, urremme, tekstiler og leave-on kosmetikprodukter. Der er også udført kontrolanalyser for migrationen af BPA fra legetøj og indhold af parabener i kosmetiske produkter.

Resultatet var, at alle 6 stoffer (BHT, BHA, BPA, propylparaben, butylparaben og D4) er vurderet til at være hormonforstyrrende.

I én solcreme til børn kan en eventuel risiko ikke afvises, imens øvrige produkter ikke enkeltvis udgør en risiko for hormonforstyrrende effekter stofvis når der antages at være en nedre tærskel for de 6 stoffer.

Når den samlede eksponering vurderes eller når MAF medtages ved en nedre tærskel eller der antages ikke at være en sikker nedre tærskel, med og uden MAF, så kan der være en risiko for hormonforstyrrende effekter.



Miljøstyrelsen
Tolderundsvej 5
5000 Odense C

www.mst.dk