



NON-TARGET SCREENING

- IDENTIFIKATION AF NYE KEMIKALIER I INDEMILJØET

Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi

nr. 493

2022



AARHUS
UNIVERSITET

DCE - NATIONALT CENTER FOR MILJØ OG ENERGI

NON-TARGET SCREENING

- IDENTIFIKATION AF NYE KEMIKALIER I INDEMILJØET

Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi

nr. 493

2022

Patrik Fauser¹
Linyan Zhu¹
Hans Sanderson¹
Lone Mikkelsen²
Katrin Vorkamp¹

¹Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab

²Rådet for Grøn Omstilling



AARHUS
UNIVERSITET

DCE - NATIONALT CENTER FOR MILJØ OG ENERGI

Datablad

Serietitel og nummer:	Videnskabelig rapport fra DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi nr. 493
Kategori:	Forskningsrapport
Titel:	Non-target screening - identifikation af nye kemikalier i indemiljøet
Forfattere:	Patrik Fauser ¹ , Linyan Zhu ¹ , Hans Sanderson ¹ , Lone Mikkelsen ² og Katrin Vorkamp ¹
Institutioner:	¹ Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab og ² Rådet for Grøn Omstilling
Udgiver:	Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi ©
URL:	http://dce.au.dk
Udgivelsesår:	Marts 2022
Redaktion afsluttet:	Marts 2022
Faglig kommentering:	Pia Lassen
Kvalitetssikring, DCE:	Susanne Boutrup
Finansiel støtte:	Realdania, Nationalt Center for Miljø og Energi (DCE) under Aarhus Universitet og Rådet for Grøn Omstilling
Bedes citeret:	Fauser, P., Zhu, L., Sanderson, H., Mikkelsen, L. &, Vorkamp, K. 2022. Non-target screening - identifikation af nye kemikalier i indemiljøet, Aarhus Universitet, DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi, 82 s. - Videnskabelig rapport nr. 493 http://dce2.au.dk/pub/SR493.pdf
Gengivelse tilladt med tydelig kildeangivelse	
Sammenfatning:	Analysen af støvprøver fra tre daginstitutioner med non-target screening viste, at der sandsynligvis forekommer kemikalier, der ikke tidligere er undersøgt eller forventet i indemiljøet; dvs. blødgørere, fosfor flammehæmmere, duftstoffer, en PAH, samt aromatiske nitroforbindelser, samt indikationer for fire ikke-velundersøgte PCB-kongener. Desuden viste prøverne, at der fortsat forekommer kemikalier, der er velkendte i indemiljøet, og som har dokumenterede skadelige sundhedseffekter, hvoraf nogle er forbudt til anvendelse i produkter til specielt børn; dvs. ftalat blødgørere, en bromeret flammehæmmer, to fosforflammehæmmere, en bisphenol, tre cykliske siloxaner samt tre parabener. Farevurderingen viste, at det for de ikke-velundersøgte/kendte kemikalier ikke var muligt entydigt at afklare om de er carcinogene, neuro-tokiske, reprotoxiske eller allergene, men PCB-kongenerne er klassificeret som kræftfremkaldende. De øvrige kemikalier udgør sandsynligvis ikke en større risiko for mennesker, men der bør tages højde for, at børn er en mere sårbar gruppe end voksne.
Emneord:	Sundhedsskadelige kemikalier, støv, daginstitutioner, non-target screening,
Layout:	Grafisk værksted, ECOS
Foto forside:	Colourbox
ISBN:	978-87-7156-678-9
ISSN (elektronisk):	2244-9981
Sideantal:	82
Internetversion:	Rapporten er tilgængelig i elektronisk format (pdf) som http://dce2.au.dk/pub/SR493.pdf

Indhold

Sammenfatning	5
Summary	8
Forord	5
1 Introduktion og formål	9
2 Baggrund	11
3 Metode	12
3.1 Udvælgelse af institutioner	12
3.2 Prøvetagning	13
3.3 Liste over mistænkt farlige kemikalier relateret til indemiljøet: Suspect liste	14
3.4 Suspect og non-target screening	15
3.5 Farevurdering	16
4 Resultater og diskussion	18
4.1 Liste over mistænkt farlige kemikalier og suspect screening	18
4.1.1 Ftalat og ikke-ftalat blødgørere	18
4.1.2 Flammehæmmere	18
4.1.3 Bisphenoler	19
4.1.4 UV filtre	19
4.1.5 Plastik additiver, 3D-printning	19
4.1.6 Biocider	19
4.2 Identificerede kemikalier i støvprøver	21
4.2.1 Suspect screening	21
4.2.2 Non-target screening	24
4.3 Farevurdering	26
4.4 Formidling	28
5 Konklusion	29
6 Referencer	30
Appendix 1 Suspect and Non-Target Screening for Environmental Contaminants in Indoor Dust	34
Appendix 2 Projekt info-side	36
Appendix 3 Farevurdering af udvalgte identificerede kemikalier i støv	37

Forord

Projektet er finansieret af Realdania, Nationalt Center for Miljø og Energi (DCE) under Aarhus Universitet, samt af Rådet for Grøn Omstilling. Projektet er udført i perioden februar 2020 til december 2021.

Projektgruppen har bestået af:

Seniorforsker Patrik Fauser, Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab: Projektleder, kontakt til institutioner, indsamling af støvprøver, kortlægning af institutioner, data tolkning, rapportering og formidling.

Post doc Linyan Zhu, Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab: Kemisk analyse af støvprøver, databearbejdning og -tolkning.

Professor Katrin Vorkamp, Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab: Konceptudvikling, kemisk analyse af støvprøver, databearbejdning og -tolkning og rapportering.

Seniorforsker Hans Sanderson, Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab: Effektscreening af kemikalier.

Laboranter Birgit Groth og Annegrete Ljungqvist, Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab: Håndtering og forberedelse af støvprøver, kemisk analyse og databearbejdning.

Lone Mikkelsen, Rådet for Grøn Omstilling: Kontakt til kommune og børneinstitutioner, kortlægning af institutioner, diskussion af resultater og formidling til Realdania, institutioner og kommuner.

Projektet har været fulgt af en styregruppe, som også har haft mulighed for at kommentere et udkast til rapporten: Stig Hessellund (Realdania), Lone Mikkelsen (Rådet for Grøn Omstilling, RGO), Patrik Fauser, Katrin Vorkamp (Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet) og Torben Sigsgaard (Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet).

Sammenfatning

I dette projekt er der undersøgt i alt tolv støvprøver, som blev indsamlet i september 2020 og februar 2021 fra tre udvalgte danske daginstitutioner for børn i alderen nul til seks år. De tre institutioner indgik også i projektet "Indeklima i daginstitutioner" i 2019.

Støvprøverne blev analyseret for kemikalier, der opfylder et eller flere kriterier for at være kendt eller mistænkt hormonforstyrrende, neurotoksisk, kræftfremkaldende eller allergent. Der blev identificeret en række kemikalier ud fra en defineret liste på 41 kendte og mistænkt farlige kemikalier ved suspect screening, en variant af non-target screening, hvor der ikke undersøges helt ukendte kemikalier, men en række kemikalier, som formodes at forekomme i prøverne. Suspect screening-analyserne blev suppleret med konventionelle target-analyser for bromerede flammehæmmere, hvor der eksisterede en specialiseret metode. Desuden blev de samme støvprøver analyseret for forekomst af ikke-velundersøgte, evt. ikke forventede, strukturelt beslægtede kemikalier, ved brug af non-target screening.

Der blev kun analyseret for forekomst, dvs. ikke kvantificering, for at undersøge antal og typer af sundhedsskadelige kemikalier i indemiljøet på institutionerne. Visse af de fundne kemikalier, der ikke var GHS-fareklassificeret i hht. de fire prioriterede sundhedseffekter, indgik i en mere detaljeret farevurdering.

Af de 41 kemikalier på den definerede liste blev 29 identificeret, heraf tolv blødgørere, fem flammehæmmere, to bisfenoler, tre UV filtre, fire plastikadditiver og tre parabener. Flere af kemikalierne, bl.a. ftalater og en bromeret flammehæmmer, er forbudt eller begrænset i deres tilladte anvendelse. Non-target screeningen for ikke-velundersøgte/ukendte kemikalier identificerede 15 kemikalier, dog med en større usikkerhed; Fire blødgørere, to fosfor flammehæmmere, to duftstoffer, en polyaromatisk hydrokarbon (PAH), samt to aromatiske nitroforbindelser. Desuden blev der tentativt fundet fire polychlorerede biphenyler (PCB'er), som bør verificeres, da analysekemiske standarer er tilgængelige.

Farevurderingen af de identificerede kendte kemikalier uden nogen GHS-klassificering viste, at de sandsynligvis ikke udgør nogen større risiko for mennesker, dog med det forbehold, at denne vurdering retter sig ikke specifikt til børn. For de ikke-velundersøgte/ukendte kemikalier kunne der ikke entydigt vises en fare mht. om de er carcinogene, neurotoksiske, reprotoksiske eller allergene pga. manglende toksicitets data på kemikalierne. PCB'er er dog klassificeret som kræftfremkaldende.

Identifikation med non-target screening er behæftet med stor usikkerhed. Men da der findes analytiske standarder for flere af de identificerede kemikalier har analytiske standarder, er det muligt at verificere forekomsten med target analyser. Dermed kan de fundne mest sundhedskritiske kemikalier indgå i en mere målrettet undersøgelse, med kvantificering og risikovurdering.

Hensigten med dette projekt var primært at pege på mindre velundersøgte kemikalier i støv, der muligvis kan udgøre en sundhedsrisiko og derfor bør undersøges nærmere. Det var ikke hensigten at give retningslinjer til at nedbringe eller fjerne forekomsten af kemikalier i indemiljøet. Her henvises til f.eks. "Indeklima i daginstitutioner" rapporten. Resultaterne vil blive formidlet til børneinstitutionerne og kommunen, samt til Miljøstyrelsen og kan indgå i overvejelser om strategier til at skabe et sikkert og sundt miljø for børn i Danmark.

Summary

Twelve dust samples from three daycare institutions in Denmark, with children between zero and six years of age, were collected in September 2020 and February 2021. The institutions also participated in the previous project "Indeklima i daginstitutioner" in 2019. A suspect list was constructed of 41 chemicals that met one or more criteria of being known or suspected endocrine disrupters, neurotoxicants, carcinogens or allergenes. Using suspect screening, 29 of the 41 chemicals were identified in the dust samples. In addition, brominated flame retardants were determined using an existing target GC-MS target method. The same dust samples were analyzed for structurally similar, unknown chemicals using non-target screening.

The chemical analysis only aimed at identification, not quantification of the chemicals, in order to investigate abundance and type of hazardous chemicals. Selected identified chemicals that did not have a GHS-hazard classification were included in a hazard assessment.

Of the 41 chemicals on the suspect list, 29 were identified in dust, including 12 softeners, five flame retardants, two bisphenols, three UV filters, four plastic additives and three parabens. Several of the compounds, e.g. phthalates and the brominated flame retardant DecaBDE are banned or have restricted use. The non-target screening of not-known/not-expected chemicals tentatively identified 15 chemicals, however with higher uncertainty; Four plasticisers, two phosphorous flame retardants, two fragrance compounds, one polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and two aromatic nitrocompounds. In addition, four polychlorinated biphenyls (PCBs) were tentatively found, but need verification with analytical standards.

The hazard assessment of identified substances without any GHS-classification showed that risks for humans are probably limited, however, this assessment was not directed specifically at children. The chemicals from the non-target screening analysis could not unambiguously be documented to be carcinogenic, neurotoxic, reprotoxic or allergenic due to lack of toxicity data on the chemicals. PCBs are, however, classified as carcinogenic.

Identification with non-target screening is associated with considerable uncertainty. Since several of the identified chemicals have analytical standards, it is recommended that the tentative identification is verified with targeted analysis. The identified chemicals with the most pronounced health effects can then be included in a more targeted quantification and risk-analysis. The purpose of this project was to highlight lesser known chemicals in dust, that potentially constitute a health risk and that could be investigated further. It was not the purpose to give guidelines to reduce or remove the presence of chemicals in the indoor environment. Here we refer, e.g. to the "Indeklima i daginstitutioner" project. The project results will be disseminated to the institutions, the municipality and the Danish EPA and can be considered in initiatives to create a safe and healthy indoor environment for children in Denmark.

1 Introduktion og formål

Bygningsmaterialer, møbler, forbrugerprodukter og maling kan indeholde til-sætningsstoffer, som frigives til indemiljøet. Brændeovne og madlavning kan ligeledes give anledning til kemikalier i luften og støvet i indemiljøet (Boyd et al., 2014; Guo et al., 2013; INDEX, 2005; SCHER, 2008). Nogle kemikalier kan være problematiske eller direkte sundhedsskadelige, hvilket f.eks. er kendt fra problematikken med polychlorerede biphenyler (PCB) i byggematerialer (Vorkamp et al., 2016a). Kemikalierne bliver ofte karakteriseret i forhold til deres flygtighed: Det er dels mindre flygtige organiske kemikalier (semi-VOC'er¹) som binder sig til støv, som f.eks. flammehæmmere, PCB'er, ftalater, som anvendes som blødgørere, og visse perfluorerede stoffer. Dels er det flygtige organiske stoffer (VOC'er) som f.eks. formaldehyd, phenol,toluen og styren, som kan findes i indeluften (Langer et al., 2016; WHO, 2010; Tønning et al., 2009). Mange af disse VOC'er og semi-VOC'er er hormonforstyrrende, neurotoksiske, kræftfremkaldende og/eller allergene (Larsen et al., 2017; Jensen et al., 2016; Andersen et al., 2012; Gunnarsen et al., 2006).

Selvom der er fundet mange kemikalier i støv (Weschler & Nazaroff, 2010), lægger den udbredte kemikalieanvendelse i bl.a. forbrugerprodukter op til, at der kan være flere kemikalier i indeklimaet, som ikke er blevet undersøgt i samme omfang. Det kan blandt andet. være erstatningsstoffer af udfasede kemikalier. De traditionelle analysekemiiske metoder (target-analyser) måler kun de kemikalier, som er defineret på forhånd. Disse metoder er optimeret til at analysere specifikke kemikalier med henblik på en entydig identificering i en prøve og en kvantificering med høj præcision og nøjagtighed. De betragter dog kun et meget lille udsnit af det kemiske univers.

Vi har i dette projekt valgt en tilgang, hvor der ikke analyseres for specifikke kemikalier, men i stedet en såkaldt non-target screening. Med denne metode får man et bud på, hvilke kemikalier, der kan være i en prøve. Metoden er baseret på højtopløsende massespektrometri (high resolution mass spectrometry, HRMS) og avancerede algoritmer, der giver et bud på kemikaliernes identitet. Metoden benytter sig af en ikke-selektiv prøveoprensning, som ikke er optimeret til specifikke kemikalier. Derved bliver der ideelt ikke fjernet kemikalier fra prøveekstraktet, og man benytter sig af HRMS'ens høje opløselighed for at skelne mellem enkelte kemikalier.

Non-target screening-teknikken har gennemgået en stor udvikling de seneste år, men anvendes fortsat primært på forskningsniveau. Der mangler harmoniserede protokoller, og resultaterne er behæftet med langt større usikkerhed end der vil være tilfælde i almindelige target-analyser (Schymanski et al., 2015; Hajeb et al., 2022). Samtidig har teknikken et stort potentiale for at identificere hidtil ukendte (eller oversete) kemikalier: I et ringforsøg med 21 deltagere blev der identificeret i alt 2350 kemikalier i en støvprøve (Rostkowski et al., 2019). Dog blev kun 37% af kemikalierne identificeret af mere end én deltager. Pga. det høje antal af kemikalier i støv kan der forventes flere non-target screening-undersøgelser af støv samt videreudvikling af metoden, både på den eksperimentelle side og i forhold til databehandling (Ouyang et al., 2017).

¹ Volatile Organic Carbons (VOC)

En variant af non-target screening er den såkaldte suspect screening, som også er anvendt i dette projekt. Her søges der ikke efter helt ukendte og nye kemikalier, men efter kemikalier, som man ”mistænker” for at være i prøven. Det kan være en omfattende liste over mistænkte kemikalier med forskellige fysisk-kemiske egenskaber og/eller anvendelsesområder. Typisk kender man molekylets struktur, men der findes ikke nødvendigvis analysekemiske standarder til at bekræfte en mistænkt forbindelse i analysen. Suspect screening har dermed en mellemposition mellem non-target screening og konventionelle target-analyser. Principperne og usikkerhederne med de forskellige analysetyper er beskrevet af Schymanski et al. (2015).

I modsætning til de konventionelle metoder sigter suspect og non-target screening ikke mod en kvantificering, men kun en identificering af kemikalier, se Appendix 1 (på engelsk). Metoderne kan dække et større område af eksisterende kemikalier og dermed give et mere komplet helhedsbillede af den samlede kemikalieeksponering. Mens der i konventionelle target-analyser typisk arbejdes med et vist antal replikater for at tage højde for variationen mellem prøverne, giver den omfattende databehandling i suspect og non-target screening en begrænsning for hvor mange prøver, der kan undersøges. Dette projekt omfatter derfor kun fire prøver hver fra tre institutioner, dvs. i alt tolv prøver, som er nærmere beskrevet i metodeafsnittet (afsnit 3).

Den gennemførte suspect screening af støvprøverne omfattede kemikalier, der i projektet er defineret som ”suspect list”, dvs. en liste over sundhedsskadelige kemikalier, der kan forekomme i indemiljøet. Derudover er der undersøgt strukturelt beslægtede kemikalier, ved at bruge non-target screening. Endelig er der udført en række konventionelle target-analyser for bromerede flammehæmmere, som ikke kunne bestemmes med HRMS-teknikken.

Vi har set på kemikalier i støv i børneinstitutioner, hvilket understøtter Realdania’s indsatsområde ”Børnenes indeklima”, med henblik på at bidrage med ny viden om de sundhedsmæssige konsekvenser ved et dårligt indeklima. Vi har, i samarbejde med bl.a. Rådet for Grøn Omstilling (RGO – tidligere Det Økologiske Råd), bygget videre på og sammenlignet med den viden, der bl.a. er opnået fra projekterne ”Frisk luft og mindre kemi på børneværelset” (Økologisk Råd, 2016) og ”Indeklima i daginstitutioner” (Økologisk Råd, 2019).

Projektets resultater tænkes at blive formidlet i tidsskriftet ”Miljø & Sundhed”, som Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvælg for Miljø og Sundhed udgiver, på konferencen SETAC Europe 2022², som holdes i maj 2022 i København, samt at indgå i en videnskabelig artikel. Listen med de identificerede kemikalier/stofgrupper og deres sundhedseffekter er projektets primære resultat og vil blive formidlet til Realdania, den involverede kommune og institutioner, samt Miljøstyrelsen. EU-projektet HBM4EU (<http://hbm4eu.eu>) vil blive informeret om resultaterne, som hermed vil kunne indgå som en del af den europæiske biomonitoringskampagne. Kommunen og institutionerne vil endvidere få et 2-siders info-ark med projektets resultater, der vil give dem viden omkring omfanget af forekomsten af kemikalier.

² Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC). <https://eu-rope2022.setac.org/>

2 Baggrund

Højtspecialiserede målrettede (target) analyser har dokumenteret forekomsten af en række semi-VOC'er og VOC'er i indemiljøet, bl.a. i institutioner (Økologisk Råd, 2016 & 2019; Nilsson et al., 2005). Det er ydermere for flammehæmmere vist, at der er en sammenhæng mellem forekomst i støv og forekomsten i humant blod (Frederiksen et al., 2009; 2010). Børn er særligt utsatte med hensyn til eksponering af kemikalier, da børnenes leg på gulv og hånd-til-mund kontakt, især for de mindre børn, øger indtaget af støv (Harrad et al., 2010; Sugeng et al., 2017). Støvprøver vil derfor repræsentere hele institutionen, med bidrag fra mange produkter, materialer og aktiviteter, hvorimod f.eks. madlavning giver tidsbegrænsede emissioner. Også udendørs kilder, som trafik og industri, kan påvirke indemiljøet (Ma et al., 2021),

Suspect og non-target screening-metoden har potentialet til at udvide den eksisterende viden om forekomsten af kemikalier i støv ved at der screenes for et større spektrum af kemikalier. Ud over erstatningsstoffer, som er nævnt i introduktionen (Vorkamp et al., 2016b), kan det f.eks. være nedbrydningsprodukter eller kemikalier, som man ikke havde forventet at finde i bygningsmaterialer eller forbrugerprodukter. Som eksempel viste resultaterne fra Realdanias By og Byg projekt "Sunde Boliger", at nye kemikalier, der ikke fandtes oprindeligt i materialerne, blev dannet, når flere materialer var tilstede i indemiljøet.

Børns indlæring og sundhed er tydeligt koblet til et godt indeklima (Wargocki et al., 2020). Selvom der er meget fokus på et sundt indeklima i bl.a. institutioner, inkl. tidlige undersøgelser af kemikalieforekomsten, kan det høje antal kemikalier i forskellige typer forbrugerprodukter og legetøj og fra indendørsaktiviteter potentielt bidrage til en eksponering til yderligere eksponering af kemikalier i indemiljøet. En mere detaljeret viden om forekomsten af nye eller mindre velundersøgte kemikalier vil øge muligheden for at opdage eventuelle kemikalie-relaterede problematikker forholdsvis tidligt. De kan f.eks. følges op ved undersøgelser af potentielle kilder eller en mere præcis target-analyse, der kan begræfte tilstedeværelse og bestemme en koncentration af det pågældende kemikalie i støv eller luft. Hvis kilder kan identificeres, kan en omstilling til anvendelse af andre produkter være et muligt tiltag, hvilket vil give bedre vilkår for børnene og de voksne i institutionerne.

3 Metode

Projektet har bestået af følgende aktiviteter:

Figur 3.1. Aktiviteter i projektet, der forløb fra marts 2020 til december 2021. Formidling af resultater vil også ske i 2022



3.1 Udvælgelse af institutioner

Tre daginstitutioner for børn i alderen nul til seks år blev udvalgt af den pågældende kommune. Institutionerne er udvalgt blandt de institutioner, der deltog i det tidligere projekt "Indeklima i daginstitutioner", hvor der i alle deltagende institutioner blev undersøgt støv og fundet relativt høje koncentrationer af kemikalier, som i dag er forbudt i bl.a. legetøj og andre produkter til børn. Alle de undersøgte institutioner er anonymiseret i denne rapport, dog er alle data fra undersøgelsen tilgængelige for den pågældende kommune samt for institutionerne.

Første prøvetagning fandt sted i september 2020 og anden prøvetagning i februar 2021. Det blev noteret, om der var sket ændringer i inventar eller aktiviteter i tiden mellem de to prøvetagninger for at give et billede af eventuel indflydelse af variationer i f.eks. inventar, udluftning og indendørs aktiviteter.

Institutionerne er udvalgt som værende typiske børneinstitutioner, som forekommer i stort antal i Danmark. Deres placering er i fritliggende et-etagers bygninger. Der indgår både vuggestue med små børn, der opholder sig meget inde og hvor stort set alle sover middagslur, og børnehave med lidt større børn, som opholder sig mere ude.

Forud for prøvetagningen er produkter, der findes i institutionerne såsom møbler, legetøj, elektronisk udstyr, gulvbelægning, udendørs bålplads/bålhytte, stearinlys, udsugning ved komfur, noteret. Aktiviteter, som kan tænkes at påvirke forekomsten af kemikalier i luft og støv, såsom maling og madlavning, nye møbler samt større oprydning eller rengøringsaktiviteter, er registreret. Desuden er typen af bolig, indretning og muligheder for ventilation registreret.

Registreringen blev gjort ved at institutionerne udfyldte et spørgeskema svarende til det, der blev brugt i projektet "Indeklima i daginstitutioner – Bilag 1", med henblik på at få en ide om mulige kilder til de fundne kemikalier.

3.2 Prøvetagning

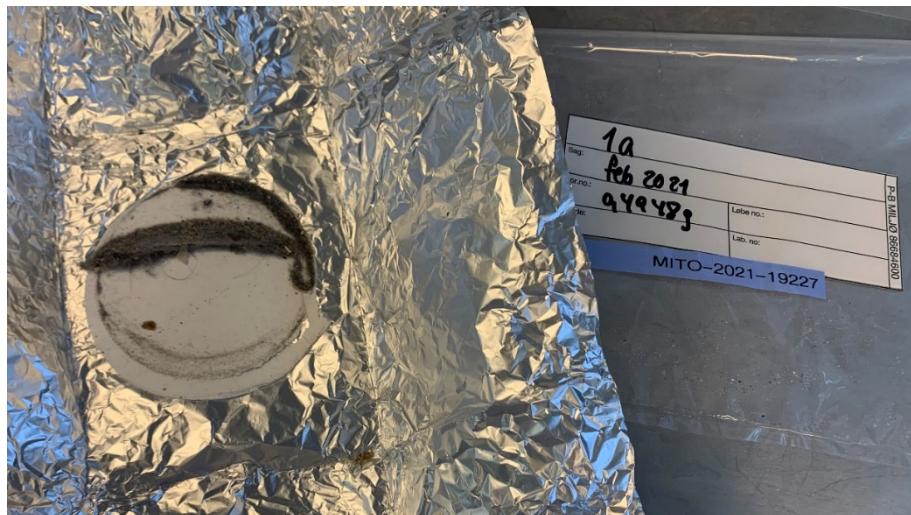
I alt tolv støvprøver blev indsamlet fra de tre institutioner. Prøvetagning foregik ved støvsugning i ca. 5 min med påmonteret filter, på frie gulv- og hyldeflader i op til 30 cm's højde. Der blev ikke støvsuget i legetøjskasser, på tæpper, sofaer eller andre tekstiloverflader.

Inden prøvetagningen blev filtrene udglødet i ovn ved 450 °C grader natten over. Til hver institution blev seks filtre vejet, mærket og pakket individuelt i alufolie samt i Rilsan Polyamide 11 poser. To filtre blev anvendt til hhv. første og anden prøvetagning, og to filtre indgik som feltblind. Feltblind filtre blev forbehandlet, pakket og transporteret på samme måde som de øvrige filtre, men blev ikke pakket ud under prøvetagningerne.

Filtrene blev placeret i et særligt mundstykke og monteret på en støvsuger med en pincet og iført gummihandsker.

I to institutioner blev der for hvert filter støvsuget i lige lang tid på en stue for børnehavebørn og på en stue for vuggestuebørn. I én institution blev der kun støvsuget på en vuggestue. Efter endt støvsugning blev filtrene afmonteret med pincet og gummihandsker og pakket ind separat i samme alufolie og Rilsan pose. Se eksempel på en støvprøve i figur 3.2.1. Efter endt prøvetagning i et rum blev støvsugermundstykket vasket med vand, skyllet i 95% ethanol og lufttørret. Filtrene blev transporteret tilbage til laboratoriet, vejet og opbevaret i fryser indtil kemisk analyse.

Figur 3.2.1. Støvprøve fra daginstitution.



3.3 Liste over mistænkt farlige kemikalier relateret til indemiljøet: Suspect liste

Forud for den kemiske analyse af støvfiltrene blev der opstillet en liste over mistænkt farlige kemikalier, der kan ventes at forefindes i indemiljøet, den såkaldte suspect liste. Denne liste dannede udgangspunkt for suspect screening med GC-HRMS.

Kriterier for, at et kemikalie er på suspect listen, er:

- Kemikaliet skal være kendt eller mistænkt hormonforstyrrende, neurotoksisk, kræftfremkaldende eller allergent. Dette kriterie er bl.a. vurderet ud fra viden om hormonforstyrrende kemikalier i MST (2011), samt Miljøstyrelsens liste over kendte og mistænkt hormonforstyrrende kemikalier (MST, 2017). Kemikalierne er desuden udvalgt på baggrund af andre danske undersøgelser udført for Miljøstyrelsen (MST, 2009; MST, 2012; MST, 2016) og FORCE (2006), som tager udgangspunkt i REACH's kandidatliste. Yderligere er der søgt i EU's prioriteringsliste for mistænkt hormonforstyrrende kemikalier, ChemSec SIN listen og REACH Corap liste. Andre informationskilder har været f.eks. Index projektet (EC, 2005), "The Hazardous 100+ List of Chemicals of High Concern". Neurotoksiske kemikalier er listet i f.eks. Grandjean & Landrigan (2006) med opdateringer i Grandjean & Landrigan (2014), samt i Giordano & Costa (2012), der fandt ca. 200 neurotoksiske kemikalier, heriblandt kemikalier der var udviklingsmæssigt neurotoksiske. Endelig er der anvendt US EPA's "List of chemicals with Substantial Evidence of Developmental Neurotoxicity" (<http://investigativereportingworkshop.org/investigations/toxic-influence/story/chemicals-on-list/>).

Kemikaliernes fare overfor mennesker ved Globally Harmonized System of Classification (GHS) er screenet i PubChem databasen (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) før inklusion i rapportens suspect liste.

- Kemikaliet skal forefindes i produkter, der findes i indemiljøet, f.eks. forbrugerprodukter som elektronik, legetøj, kemiske produkter, tøj osv. samt møbler og bygningsmaterialer. Kemikalier, der indgår i beholdere til føde- og drikkevarer samt i lægemidler og kosmetik, indgår ikke i

dette studie. Yderligere anvendes resultater fra studier om f.eks. forekomst af hormonforstyrrende kemikalier i støv (Hwang et al., 2008), og om giftige kemikalier i tæpper i EU (Anthesis, 2018), samt et review over ftalat målinger i støv fra boliger og ftalat metabolit målinger i urin fra mødre og børn (Bølling et al., 2020).

- Kemikalierne skal være semi-VOC'er, dvs. $1 \cdot 10^{-2}$ kPa > damptryk (Vp) > $1 \cdot 10^{-8}$ kPa, ved 20 °C (WHO, 1989).

Identifikation af kemikalier til listen over mistænkt farlige kemikalier er udført i to niveauer for hver kemisk gruppe:

Niveau 1: Kendt forekomst i indendørs støv. Kemikalier i stofgruppen er tidligere fundet i indendørs støv og opfylder et eller flere af de fire kriterier for sundhedseffekter (hormonforstyrrende, neurotoksisk, kræftfremkaldende eller allergent).

Niveau 2: Mistænkt forekomst i indemiljøet. Kemikalier i den kemiske gruppe har ikke, eller kun sporadisk, været fundet, eller er nye, endnu ukendte (emerging) i indendørs støv. De skal opfylde de ovenfor opstillede kriterier. Studier om nye indendørs forurenende kemikalier, f.eks. Salthammer (2020) er anvendt.

For alle kemikalierne på suspect listen er der indkøbt analysekemiske standarder. Det muliggør en bekræftelse af kemikaliernes identitet ved GC-HRMS analysen og øger sikkerheden for korrekt identifikation.

3.4 Suspect og non-target screening

Fremgangsmåden for den kemiske analyse af støvprøverne var følgende:

1. Opbygning af bibliotek med HRMS-massespektra af kemikalier på suspect listen, dvs. mistænkt farlige kemikalier, der forventes at forefindes i indemiljøet. Biblioteket består af de kemikalier, der er identificeret som beskrevet i afsnit 3.3.
2. Udvikling af prøveforberedelsesmetode i laboratoriet. Støvprøverne eks-traheres med accelereret solvent ekstraktion metode (ASE). Som ekstraktions solvent anvendes en hexan:dichlormethan (2:1 v/v) blanding.
3. Udvikling af metode til suspect og non-target screening ved GC-HRMS (GC-Orbitrap; ThermoFischer). Identificeringen af kemikalierne omfattede en række kriterier, f.eks. skulle der være mindst 95% overensstemmelse mellem det målte massespektrum og biblioteket. Kun toppe med et signal/støj-forhold på minimum 10 blev analyseret. Derudover skulle deres intensitet være mindst 10 gange højere end en evt. top i blindprøven.
 - Suspect screening: Identificerer kemikalier fra suspect listen over mistænkt farlige kemikalier ved sammenligning med analysekemiske standarder.

- Non-target screening: Identificerer kemikalier med udvalgte strukturer, der er fundet i NIST biblioteket³ og i MassBank⁴, en højkvalitets HRMS-database. Kromatografidata filtreres for at isolere fire kemikaliegrupper, dvs. ftalater, polyaromatiske hydrokarboner (PAH'er), klorerede eller bromerede forbindelser, samt aromatiske nitroforbindelser, i henhold til en metode udviklet af Hilton et al. (2010).
4. Target-analyser til bestemmelse af udvalgte bromerede flammehæmmere fra suspect listen. Her er der brugt laboratoriets eksisterende GC-MS-metode, f.eks. som beskrevet i Vorkamp et al. (2011) og Bu et al. (2019). Analyserne er optimeret til bromerede flammehæmmere og supplerer suspect og non-target screeningmetoderne.

Sikkerheden i detektionen af et kemikalie i en støvprøve med suspect og non-target screening kan bestemmes ved et identifikations konfidensindex (KI). KI angiver, a) om kemikaliet alene er identificeret på baggrund af informationer fra NIST og MassBank bibliotekerne (KI=3), b) om det også er identificeret ved analyse af standarder (KI=2), eller c) om kemikaliet er identificeret med target analyse på GC-MS, hvilket giver et højt konfidensindex (KI=1). Sidstnævnte dækker over analysen af bromerede flammehæmmere.

3.5 Farevurdering

De udvalgte kemikalier, identificeret med suspect og non-target screening, kategoriseres og inddeltes i hht. sundhedseffekter, hvor fokus har været på hormonforstyrrende effekter, neurotoksicitet, carcinogenicitet og allergi.

Kemikalier, der har en regulatorisk kategorisering ved GHS, repræsenterer en eller flere af de fire prioriterede sundhedsskadelige effekter, er ikke farevurderet yderligere.

Farevurderingen er udført for de identificerede kemikalier fra suspect listen, der har en mistænkt forekomst i indemiljøet (dvs. niveau 2), og som har høj identifikations konfidensindex (dvs. KI=1 eller KI=2) og høj detektionsfrekvens (DF).

Farevurdering har høj prioritet for kemikalier identificeret med non-target screening, da disse opfylder kravene som nye kemikalier i indemiljøet, der ikke tidligere er blevet identificeret som mistænkt farlige kemikalier i den teoretiske kemikaliedvælgelse, dvs. suspect listen.

Endelig tilstræbes det, at de kemikalier, der udvælges til en farevurdering, repræsenterer flest mulige kemikaliegrupper.

For de udvalgte kemikalier er det i første omgang undersøgt, om der foreligger en REACH registrering på kemikaliet. Registreringer under REACH er mest dækkende datamæssigt og anses i en reguleringsmæssig sammenhæng

³ NIST mass spectral library er et reference bibliotek for masse spectra. Det indeholder EI MS biblioteket, tandem (MS/MS) biblioteket og GC metode/retentions index biblioteket (<https://chemdata.nist.gov/>)

⁴ MassBank er et system af databaser og redskaber til masse spektrometri reference spektra. Det er tilgængeligt som open source (<https://massbank.eu/MassBank/>)

for at være de mest pålidelige data, især hvis de har en høj troværdigheds-score (CRED). Alle kemikalier i denne analyse, der har en REACH registrering, opfylder kravet om høj standard og dermed høj troværdighedsscore. Resultaterne fra registreringerne fokuserer på at kvantificere den sikre inhalationskoncentration for mennesker (Derived No-Effect Level, DNEL), og disse DNEL-værdier bør benyttes i videre vurderinger af mulige risici i forbindelse med inhalation.

Der er dog også kemikalier, som ikke har en REACH registrering. Disse kemikalier undersøges ved en analyse af andre databaser via OECD's e-chem portal, som tilsvarende REACH registreringer, lægger grund for analysen f.eks. fra andre OECD lande.

Hvis der ikke findes registreringer eller data via OECD, undersøges den åbne peer-reviewed litteratur via CAS databasen SciFinder. Desuden undersøges alle kemikalier, der ikke har nogen REACH eller OECD registrering, i den danske QSAR database for at estimere deres giftighed over for mennesker især via inhalation. QSAR resultaterne vurderes i en "weight-of-evidence", hvor effekterne 1) skal være inden for modellens domæne; 2) skal resultere i et positivt resultat; 3) der skal helst være enighed blandt modellerne i estimatet. Hvis disse kriterier er opfyldt, kan det antages, at kemikaliet kan forårsage den undersøgte effekt, hvorfor dette burde lægge til grund for en yderligere eksperimentel undersøgelse af disse hypoteser. Appendix 3 indeholder QSAR resultaterne af de udvalgte kemikalier. Disse analyseresultater er ikke fyldestgørende nok i sig selv til en kvantitativ risikovurdering. En tilbundsgående toksikologisk afklaring af kemikaliernes virkningsmekanismer og effekter er uden for dette projekts rammer.

4 Resultater og diskussion

4.1 Liste over mistænkt farlige kemikalier og suspect screening

Suspect listen over mistænkt farlige kemikalier er lavet ud fra kriterierne beskrevet i afsnit 3.3 og omfatter kemikalier fra følgende stofgrupper (Tabel 4.1.1):

- Ftalater og ikke-ftalat blødgørere
- Flammehæmmere
- Bisphenoler
- UV-filtre
- Plastik-additiver (3D-printing)
- Biocider

Kemikalierne inddeltes i hhv. kendte i indemiljøet (niveau 1) og mistænkte i indemiljøet (niveau 2). De fulde stofnavne og CAS numre indgår i Tabel 4.2.1.

De indledende GC-HRMS-analyser i forbindelse med suspect screening, bl.a. til opbygning af et biblioteket af massespektra (afsnit 3.3.) viste, at der indgik nogle kemikalier på suspect listen, der ikke kunne detekteres med GC-HRMS-metoden. Det skyldes sandsynligvis, at disse kemikalier har fysisk-kemiske egenskaber, der ikke passer til en GC-baseret analyse. GC-analyser omfatter typisk ikke-polære, hydrofobe kemikalier. Mere polære og vandopløselige kemikalier analyseres typisk med væskekromatografi (liquid chromatography, LC).

4.1.1 Ftalat og ikke-ftalat blødgørere

Niveau 1, kendte ftalater: Bornehag et al. (2005) fandt ved ftalat målinger i støv indsamlet fra 346 børneværelser, at hver af DEHP, DBP og BBP, blev fundet i >80% af prøverne. DEHP, DBP og BBP er valgt til suspect screening, da de alle er på listen over hormonforstyrrende stoffer (MST, 2017), Hazardous 100+ list og forekommer i forbrugerprodukter og i indemiljøet (MST, 2017). Som udgangspunkt er der indkøbt standarder til alle kemikalier på suspect listen, så en evt. påvisning kunne verificeres med en analysekemisk standard. For BBP var det af praktiske årsager ikke muligt at skaffe en analysestandard, hvorfor BBP ikke kunne verificeres på samme måde som de andre niveau 1-ftalater.

Niveau 2, mistænkte ftalater: Ud fra lister over nye og potentiel sundheds-skadelige kemikalier i indemiljøet, bl.a. Salthammer (2020), samt søgning af kemikalierne for GHS klassificering i PubChem, fås følgende kandidater til niveau 2 for ftalater: DPHP og DNOP og ikke-ftalat blødgørere: DEHA, DnBA og TOTM. Endvidere inkluderes følgende nye ikke-ftalat blødgørere, som pt. ikke har nogen GHS klassificering i hht. de prioriterede sundhedseffekter: ATBC, DEHS, DEHTP, DIBA.

4.1.2 Flammehæmmere

Niveau 1, kendt bromeret flammehæmmer med hormonforstyrrende effekter: DecaBDE (BDE-209).

Niveau 2, mistænkte flammehæmmere er fundet ud fra samme fremgangsmåde som beskrevet for ftalater. Dvs. på baggrund af bl.a. studiet om nye kemikalier i indemiljøet (Salthammer, 2020) samt ud fra en GHS screening i PubChem er der fundet følgende mistænkte flammehæmmere i indemiljøet: BTBPE, EH-TBB, PBB, PBT, HBB, TBX, TBCT, DDC-CO, iDPP, TXP.

4.1.3 Bisphenoler

Niveau 1, kendte bisphenoler fra Miljøstyrelsens liste over kendte og mistænkt hormonforstyrrende stoffer (MST, 2017): BPA, BPF, BPS. BPS er ikke verificeret med analyse af standard, men kun screenet på baggrund af data i NIST og Massbank bibliotekerne. Dets konfidens niveau for detektion er derfor relativt lavere (KI=3) og på niveau med de kemikalier, der er analyseret ved non-target screening.

Niveau 2, erstatning for BPA og mistænkt forekomst i indemiljøet (Salthammer, 2020): BPAF.

4.1.4 UV filtre

Niveau 1, kendte UV filtre fra Miljøstyrelsens liste over kendte og mistænkt hormonforstyrrende stoffer (MST, 2017) og Salthammer (2020): BP-3, octocrylen, 4-MBC.

Niveau 2, muligt problematisk UV filter i indemiljøet (Salthammer, 2020): Homosalate.

4.1.5 Plastik additiver, 3D-printning

Niveau 1, kendte hormonforstyrrende siloxaner (MST, 2017): D4, D5, D6.

Niveau 2, plastik-additiver fra Miljøstyrelsens liste over kendte og mistænkt hormonforstyrrende stoffer (MST, 2017) og nye kemikalier i indemiljøet (Salthammer, 2020): Caprolactam og Irganox® 1076.

4.1.6 Biocider

Niveau 1, kendte hormonforstyrrende parabener (MST, 2017): Propylparaben, butylparaben, isobutylparaben.

Niveau 2, nye, ukendte kemikalier i indemiljøet fra Salthammer (2020), uden GHS klassificeringer som værende en eller flere af de fire prioriterede effekter: MIT og acetamiprid (nikotinoid).

Tabel 4.1.1. Liste over kendte og mistænkt farlige kemikalier i indemiljøet ("suspect listen"). Resultatet af den indledende farescreening er anført.

Kemisk gruppe	Niveau 1		Niveau 2		
	Kendt forekomst i indendørs støv	Indledende fare-screening	Mistænkt forekomst i indemiljøet	Indledende farescreening	
Ftalat og ikke-ftalat blødgørere	DEHP	Hormonforstyrrende	DPHP	Hormonforstyrrende	
			DNOP	Mistænkt for at skade frugtbarhed eller det ufødte barn	
			DEHA	Mulig kræftfremkaldende for mennesker. Mistænkt for at skade frugtbarhed eller det ufødte barn	
	DBP		DnBA	Mistænkt for at skade frugtbarhed eller det ufødte barn	
			TOTM	Mistænkt for at skade frugtbarhed eller det ufødte barn	
			ATBC	Ingen GHS klassificering i hht de prioritære sundhedseffekter	
	BBP		DEHS	Indgik i farevurderingen (tabel 4.3.1), hvis de blev detekteret i suspect screeningen (tabel 4.2.1)	
			DEHTP		
			DIBA		
Flammehæmmere	DecaBDE	Hormonforstyrrende	BTBPE	Ingen GHS klassificering i hht. de prioritære sundhedseffekter Indgik i farevurderingen (tabel 4.3.1), hvis de blev detekteret i suspect screeningen (tabel 4.2.1)	
			EH-TBB		
			PBB		
			PBT		
			HBB		
			TBX		
			TBCT		
			DDC-CO		
			iDPP		
			TXP		
Bisphenoler	BPA	Hormonforstyrrende	BPAF	Mistænkt for at skade frugtbarhed eller det ufødte barn	
	BPS				
	BPF				
UV-filtre	BP-3	Hormonforstyrrende	Homosalate	Ingen GHS klassificering i hht. de prioritære sundhedseffekter Indgik i farevurderingen (tabel 4.3.1), hvis det blev detekteret i suspect screeningen (tabel 4.2.1)	
	Octocrylen				
	4-MBC				
Plastikadditiver	D4	Hormonforstyrrende	Caprolactam	Hormonforstyrrende	
	D5		Irganox® 1076		
	D6				
Biocider	Propylparaben	Hormonforstyrrende	MIT	Ingen GHS klassificering i hht. de prioritære sundhedseffekter Indgik i farevurderingen (tabel 4.3.1), hvis de blev detekteret i suspect screeningen (tabel 4.2.1)	
	Butylparaben				
	Isobutylparaben		Acetamiprid		

4.2 Identificerede kemikalier i støvprøver

4.2.1 Suspect screening

I alt tolv støvprøver, fire fra hver institution, blev analyseret for 41 kendte eller mistænkte kemikalier ved suspect screening med GC-HRMS (GC-Orbitrap med elektron ionisering), og heraf blev 29 identificeret, se Tabel 4.2.1. Identifikations konfidensindexet (KI), hvor KI=1 er højeste konfidensniveau, angiver, om de alene blev identificeret på baggrund af informationer fra NIST og Massbank bibliotekerne (KI=3). De bromerede flammehæmmere (EH-TBB, BTBPE og BDE-209) havde "ingen identifikation" i GC-HRMS-metoden, men blev efterfølgende identificeret med den specialiserede target GC-MS-metode, hvilket giver dem et højt konfidensindex (KI=1).

Tabel 4.2.1. Liste over 41 kendte eller muligt forekommende, mistænkt farlige, kemikalier i indendørs støv ("suspect listen"). Kemikalier markeret med * har en GHS klassificering, der opfylder en eller flere af de prioriterede effekter. 29 kemikalier blev identificeret ved suspect screening med GC-Orbitrap eller med target-analysen med GC-MS (bromerede flammehæmmere). Identifikations konfidensindex og detektionsfrekvens (DF) i de tolv støvprøver, er angivet

Gruppe	CAS no.	Identifikations konfidensindex (KI)	Detektionsfrekvens (%) (n _{total} =12)
Ftalater			
Di (n) butyl ftalat (DBP)*	84-74-2	2	100 (n=12)
Di ethyl hexyl ftalat (DEHP)*	117-81-7	2	100 (n=12)
Di-n-butyl adipat (DnBA)*	105-99-7	2	100 (n=12)
Di-2-ethylhexyl adipat (DEHA)*	103-23-1	2	100 (n=12)
Di-2-propylheptyl ftalat (DPHP)*	53306-54-0	2	92 (n=11)
Tri-2-ethylhexyltrimellitat (TOTM)*	3319-31-1	2	92 (n=11)
Di-n-octyl ftalat (DNOP)*	117-84-0	2	92 (n=11)
Butylbenzyl ftalat (BBP)*	85-68-7	3	Non-target detektion
Acetyltributyl citrat (ATBC)	77-90-7	2	100 (n=12)
Di-2-ethylhexyl tereftalat (DEHTP)	6422-86-2	2	100 (n=12)
Di-isobutyl adipat (DIBA)	141-04-8	2	83 (n=10)
Di-2-ethylhexyl sebacat (DEHS)	122-62-3	2	25 (n=3)
Flammehæmmere			
Decabromodiphenyl ether (DecaBDE, BDE-209)*	1163-19-5	1	100 (n=12)
1,2-Bis(2,4,6-tribromophenoxy) ethan (BTBPE)	37853-59-1	1	100 (n=12)
2-Ethylhexyl-2,3,4,5-tetrabromobenzoat (EH-TBB)	183658-27-7	1	92 (n=11)
Isodecyldiphenyl phosphat (iDPP)	29761-21-5	2	100 (n=12)
Pentabromobenzen (PBB)	608-90-2	Ingen identifikation	-
Pentabromotulen (PBT)	87-83-2	Ingen identifikation	-
Hexabromobenzen (HBB)	87-82-1	Ingen identifikation	-
1,2,4,5-tetrabromo-3,6-dimethylbenzen (TBX)	23488-38-2	Ingen identifikation	-
Trixylenyl phosphat (TXP)	3862-12-2	Ingen identifikation	-
Tetrabromo-o-chlorotoluen (TBCT)	39569-21-6	Ingen identifikation	-
Dechloran Plus, anti- and syn-isomerer (DDC-CO)	13560-89-9	1	100 (n=12)
Bisphenoler			
Bisphenol A (BPA)*	80-05-7	2	17 (n=2)
Bisphenol S (BPS)*	80-09-1	3	Non-target detektion
Bisphenol F (BPF)*	620-92-8	Ingen identifikation	-
Bisphenol AF (BPAF)*	1478-61-1	Ingen identifikation	-

UV filtre			
Octocrylen*	6197-30-4	2	100 (n=12)
Benzophenon-3 (BP-3)*	131-57-7	2	50 (n=6)
Homosalate	118-56-9	2	100 (n=12)
4-methylbenzyliden camphor (4-MBC)*	36861-47-9	Ingen identifikation	-
Plastik additiver			
Irganox® 1076*	2082-79-3	2	100 (n=12)
D6*	540-97-6	2	100 (n=12)
D5*	541-02-6	2	100 (n=12)
D4*	556-67-2	2	42 (n=5)
Caprolactam*	105-60-2	Ingen identifikation	-
Biocider			
Butylparaben*	94-26-8	2	100 (n=12)
Propylparaben*	94-13-3	2	58 (n=7)
Isobutylparaben*	4247-02-3	2	50 (n=6)
2-methylisothiazol-3(2H)-on (MIT)	2682-20-4	Ingen identifikation	-
Acetamiprid	135410-20-7	Ingen identifikation	-

Ftalat og ikke-ftalat blødgørere

Samtlige tolv ftalat og ikke-ftalat blødgørere, på nær DEHS, blev identificeret i støvprøver fra alle institutioner. Detektionsfrekvensen var mindst 83%, dvs. mindst ti af de i alt tolv støvprøver, havde fund af blødgørere. DEHS blev kun fundet på én institution, dog med fund i tre ud af de i alt fire støvprøver, fra den pågældende institution.

I projektet "Indeklima i daginstitutioner" fra 2019 blev der undersøgt blødgørere fra analyser af støv i tyve daginstitutioner. Resultaterne viste at DBP, DEHP, DEHA, ATBC, og DEHTP alle blev kvantificeret (> limit of quantification) i mere end 90% af støvprøverne. BBP blev kvantificeret i 43% af prøverne, DPHP i 28%, DIBA i 10%, DNOP i 5%, og DnBA i 0% af prøverne, hvilket er betydeligt lavere end detektionsfrekvenserne i dette projekt. TOTM og DEHS blev ikke målt for i det tidligere projekt. Den analysekemiske følsomhed i de to undersøgelser vil være forskellig, da der er brugt forskellige metoder, så resultaterne er ikke direkte sammenlignelige. Men resultaterne fra de to undersøgelser indikerer, at ftalater er til stede i støvprøver fra børneinstitutioner, muligvis i større omfang, end der tidligere er blevet konkluderet. Bla. er DnBA påvist nu, det er ikke sket tidligere.

Resultaterne viser også, at f.eks. DBP, DEHP, BBP og DNOP stadig forefindes i indemiljøet på daginstitutioner, på trods af, at der er forbud mod deres anvendelse i stort set alle forbrugerprodukter både i Danmark og i EU. Det kan skyldes, at de forekommer i produkter, der er produceret inden forbuddet trådte i kraft, for eksempel i bygningsmassen, der for institutionerne i undersøgelsen er gammel. Blødgørere forekommer typisk i vinylgulve, ledninger, presenninger, plastbolde og andre bløde produkter.

Der var ingen forskelle i fund mellem de to prøvetagningsperioder i hhv. september og februar. To institutioner havde ingen ændringer i inventar og aktiviteter i perioden mellem prøvetagningerne. En institution påpegede, at de havde været mere inde og børnene havde fået lov til at tage flere af deres egne ting med ind på stuerne.

Otte af de tolv ftalat og ikke-ftalat blødgørere har GHS klassificeringer som hormonforstyrrende, reproduktionstoxiske og for DEHA mulig kræftfremkaldende. De fire identificerede nye ikke-ftalat blødgørere ATBC, DEHS, DEHTP, og DIBA har ikke nogen GHS klassificering ved den indledende screening, og indgik i en mere grundig farevurdering i hht. de prioriterede sundhedseffekter, se nedenfor.

Flammehæmmere

Fem af de i alt elleve flammehæmmere på listen over kendte og mistænkte kemikalier blev identificeret i alle institutioner, med DF>92%, dvs. fund i mindst elleve af de i alt tolv støvprøver. Flammehæmmere vil typisk forekomme i elektronik, tekstiler som gulvtæpper og gardiner, samt i madrasser og puder.

DecaBDE (BDE-209) har hormonforstyrrende effekter og er udfaset globalt som et svært-nedbrydeligt stof (persistent organic pollutant) under FN's Stockholm Konvention. Tidligere danske undersøgelser har vist, at DecaBDE er den dominerende flammehæmmer i PBDE-gruppen i støv fra danske hjem (Vorkamp et al., 2011). Det er bemærkelsesværdigt, at DecaBDE stadig kunne detekteres i 100% af prøverne, da kemikaliet kom på Stockholm Konventionen i 2017. Dette kan skyldes, at flammehæmmere bl.a. bliver brugt i møbler, tekstiler og elektronik, der typisk ikke udskiftes særlig tit.

To mistænkte bromerede flammehæmmere fra suspect listen, dvs. EH-TBB (erstatningsstof for det forbudte pentaBDE) og BTBPE, er ikke GHS klassificeret i hht. de prioriterede sundhedseffekter ud fra farescreeningen i PubChem. Dechloran Plus anvendes i en række plastik- og gummiprodkuter, er skadelig ved indånding, og er på REACH's kandidatliste (over stoffer som er særligt problematiske for menneskers sundhed eller miljøet; Substances of Very High Concern) samt under evaluering til Stockholm Konventionen. Fosforflammehæmmere indgik i "Indeklima i daginstitutioner", men iDPP blev der ikke målt for. Tilsvarende som for blødgørerne var der ingen forskelle i fund mellem de to prøvetagningstidspunkter i hhv. september og februar. EH-TBB, BTBPE og iDPP indgik i den grundigere farevurdering.

Øvrige kemikalier

Af de fire undersøgte bisphenoler blev BPA fundet i to prøver (DF=17%) fra to forskellige institutioner, og BPS blev fundet i tre prøver (DF=25%) fra tre forskellige institutioner. BPA og BPS kan findes i plastik, f.eks. i beholdere til føde- og drikkevarer. BPA er på EU's REACH kandidatliste over særligt problematiske stoffer. Som det eneste af de fundne kemikalier blev BPS kun fundet på ét af de to prøvetagningstidspunkter (februar). På grund af det lave prøveantal og ud fra de informationer, der blev registreret fra institutionerne vedrørende ændringer i inventar og aktiviteter, er det dog ikke muligt at forklare årsagen til ændringen i forekomsten for de to prøvetagningstidspunkter.

UVfiltrene octocrylen og homosalate blev fundet i alle prøver, mens BP-3 blev fundet i halvdelen af prøverne, fordelt på to institutioner. Homosalate har ikke nogen GHS klassificering ud fra farescreeningen og indgik derfor i den grundigere farevurdering.

I gruppen af plastik additiver blev tre cykliske siloxaner (D4, D5 og D6) samt Irganox 1076 fundet. Irganox 1076, D5 og D6 blev fundet i alle prøver, mens D4 blev fundet i fem ud af i alt tolv prøver, med fire detektioner i prøverne

fra det første prøvetidspunkt i oktober. D4, D5 og D6 er på REACH's kandidatliste over særligt problematiske stoffer. Da D4, D5 og D6 primært forekommer i personlige plejeprodukter, er kontamineringsrisikoen høj, og den kemiske analyse kræver særlige forholdsregler (Warner et al., 2010). Imidlertid var et kriterium for positiv identifikation, at forholdet mellem forekomsten i blindprøver og støvprøver skulle være minimum 10. Da dette var tilfældet for D4, D5 og D6, anses kemikalierne derfor for tentativt påvist i støvprøver, dog med et vist forbehold grundet analysekemiske erfaringer med siloxananalyser. Fundet bør verificeres i en analyse, der er optimeret til siloxaner.

Af de tre parabener blev butylparaben fundet i alle støvprøver, og propylparaben og isobutylparaben i ca. halvdelen af prøverne, tilnærmedesvis ligeligt fordelt på institutioner og prøvetagningstidspunkter. I Danmark er brug af de tre parabener forbudt i alle produkter til børn under 3 år, og isobutylparaben er forbudt i EU.

4.2.2 Non-target screening

Kemikalierne i Tabel 4.2.2 er identificeret med non-target screening ved GC-Orbitrap af mindst et af de 12 støvfiltre. Disse er ikke sammenlignet med en analysestandard så deres bestemmelse er usikker (KI=3) og er derfor angivet som en tentativ identifikation. Imidlertid er analysekemiske standarder kommersielt tilgængelige for de fleste kemikalier, således at deres verificering vil efterfølgende være teknisk mulig. Dette ligger dog uden for rammerne af dette projekt.

De identificerede kemikalier tilhører grupperne ftalater, polyaromatiske hydrokarboner (PAHer), klorerede eller bromerede forbindelser, samt aromatiske nitroforbindelser, ifølge en metode udviklet af Hilton et al. (2010).

Ud over kemikalierne i tabel 4.2.2 er der også indikation for tilstedeværelsen af PCB-kongenere. Tentativt blev der identificeret fire ikke-dioxinlignende kongenere: 2,4',6-trichlorobiphenyl (PCB 32, CAS nr. 38444-77-8), 2,3',5,5'-tetrachlorobiphenyl (PCB 72, CAS nr. 41464-42-0), 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95, CAS nr. 38379-99-6) og 2,3,4,4',5,6-hexachlorobiphenyl (PCB 166, CAS nr. 41411-63-6).

Marek et al. (2017) målte for alle 209 PCB-kongenere i luftprøver fra indemiljøet i skoler i USA samt udendørs. Her blev PCB 32 og PCB 95 fundet med en DF på ca. 100% både inde og ude. PCB 166 kunne ikke entydigt identificeres af Marek et al. (2017). PCB 95 er tilstede i Aroclor 1254, et hyppigt brugt PCB-produkt, dog blev den sidste anvendelse af PCB'er udfaset i Danmark i 1986. Selvom der fortsat bliver fundet PCB'er i danske bygninger, er disse fire PCB-kongenere ikke typisk fundet i undersøgelser af indemiljøet i Danmark. I kombination med usikkerheden omkring non-target screening-teknikken vurderes dette resultat derfor som usikkert og kræver verificering. Da alle PCB-kongenere kan købes som analysestandarde, er det muligt at undersøge resultaterne nærmere. PCB-kongenere har ikke nogen GHS klassificering, da kemikalierne blev udfaset for flere årtier siden. Det er i forbindelse med farevurderingen undersøgt, om der foreligger informationer om disse fire specifikke PCB-kongenere, der blev identificeret ved nærværende undersøgelse.

Tabel 4.2.2. Kemikalier tentativt identificeret i mindst én ud af 12 støvprøver ved non-target screening ved GC-MS-Orbitrap.

Kemikalier markeret med * har en GHS klassificering for en eller flere af de inkluderede sundhedseffekter

Gruppe	CAS no.	Formel	Anvendelse	Identifikationskonfidensindex (KI)
Ftalater				
Dibutyl isoftalat	3126-90-7	C16H22O4	Ftalat blødgører	3
Dicyclohexylftalat*	84-61-7	C20H26O4	Ftalat blødgører	3
Phthalic acid, bis(7-methyloctyl) ester*	20548-62-3	C26H42O4	Ftalat blødgører	3
Phthalic acid, 2-pentyl 2-propyl ester		C16H22O4		3
Klorerede eller bromerede forbindelser				
Tris(chloroisopropyl) phosphate (TCPP)*	13674-84-5	C9H18Cl3O4P	Fosforflammehæmmer	3
Tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphat (TDCPP)*	13674-87-8	C9H15Cl6O4P	Fosforflammehæmmer	3
Benzinemethanol, α -(trichloromethyl)-, acetat	90-17-5	C10H9Cl3O2	Duftstof	3
Polyaromatiske hydrokarboner (PAHer)				
2,6-Diisopropylnaftalen	24157-81-1		Plantevækst reguleringsmiddel	3
1H-Indene, 2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-3-phenyl-	3910-35-8		Duftstof	3
Aromatiske nitroforbindelser				
2-Acetylamino-4-(2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-butyric acid, 2,6-di-t-butyl-4-methoxy-phenyl ester				3
2-Amino-4-hydroxy-6,7-bis[3-phenyl-propyl]pteridine				3

Fire ftalater, som ikke var på suspect listen, blev tentativt identificeret med non-target screening, hvoraf tre har et CAS nr. Dicyclohexylftalate blev fundet i støv fra alle tre institutioner, både i september og februar, mens dibutylisoftalat og phthalic acid, 2-pentyl 2-propyl ester, kun blev fundet på hver én institution og kun i september. Dicyclohexylftalat anvendes som blødgører i f.eks. plastik, maling og gummi. Dibutylisoftalat har ikke nogen GHS klassificering og indgik i farevurderingen.

Der blev fundet to fosforflammehæmmere, TCPP og TDCPP, hvor begge blev fundet på alle tre institutioner og ved begge prøvetagninger. Begge indgik også i projektet "Indeklima i daginstitutioner", hvor de blev fundet i alle prøver. Begge kemikalier er fundet i indendørs støv i flere undersøgelser, f.eks. Sun et al. (2019), Zhou et al. (2017), Persson et al. (2018), og kan derfor ikke kategoriseres som ukendte kemikalier. EU har vedtaget grænseværdier for TCPP og TDCPP i legetøj til børn under tre år eller legetøj, der er beregnet til at komme i munden (Commission Directive 2014/79/EU). TCPP er endvidere mistænkt for at være kræftfremkaldende og på listen over uønskede stoffer.

To duftstoffer blev identificeret; et kategoriseret som en PAH (1H-Indene, 2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-3-phenyl-), og en kloreret forbindelse (benzemethanol, α -(trichloromethyl)-, acetat). Den første blev fundet på to institutioner kun i februar, mens den anden blev fundet på alle tre institutioner ved begge prøvetagningstidspunkter. Begge indgik i farevurderingen.

Der blev fundet en PAH, dvs. 2,6-Diisopropylnaftalen, med potentiel anvendelse som plantevækst reguleringsmiddel. Det blev fundet på to institutioner både i september og februar. Det indgik i farevurderingen.

Endelig blev to aromatiske nitroforbindelser detekteret. De har dog ikke noget CAS nr og blev ikke behandlet yderligere.

4.3 Farevurdering

Kemikalier i tabel 4.2.1 og 4.2.2 markeret med * har en regulatorisk GHS klassificering, som angiver en eller flere af de fire prioriterede effekter, dvs. hormonforstyrrende, neurotoksiske, kræft- eller allergifremkaldende. De indgik ikke i den videre farevurdering. Otte kemikalier fra listen over mistænkt farlige kemikalier (niveau 2) i Tabel 4.2.1 indgik i farevurderingen, med resultater summeret i Tabel 4.3.1, og med yderligere informationer i Appendix 3.

Tabel 4.3.1. Opsummering af farevurdering af identificerede kemikalier ved suspect screening fra listen over kendte eller mistænkte kemikalier, uden GHS klassifikationskriterier samt identifikations konfidensindex (KI) og detektionsfrekvens (DF). Yderligere detaljer, deriblandt DNEL værdier, findes i Appendix 3.

Navn	Gruppe	Identifikations konfidensindex (KI) og detektionsfrekvens (DF, %)	Sammenfattende farevurdering
DIBA	Ftalat	KI=2, DF=83%	Der er lavet en REACH registrering på kemikalierne.
ATBC	Ftalat	KI=2, DF=100%	Der er bestemt DNEL (ingen effektkoncentration) inhalationsværdi for den generelle befolkning i mg/m ³ .
DEHS	Ftalat	KI=2, DF=25%	
DEHTP	Ftalat	KI=2, DF=100%	Kemikalierne er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogene, neurotoksiske eller reprotoksiske.
Homosalate	UV filter	KI=2, DF=100%	
iDPP	Fosfor flammehæmmer	KI=2, DF=100%	Der er ikke foretaget allergitests ved inhalation.
EH-TBB	Bromeret flammehæmmer	KI=1, DF=92%	Der er ikke lavet nogen REACH registrering af kemikaliet. De canadiske myndigheder har evalueret kemikaliet og konkluderer, at det ikke udgør nogen risiko for mennesker (Health Canada, 2019: https://publications.gc.ca/site/fra/9.869789/publication.html).
BTBPE	Bromeret flammehæmmer	KI=1, DF=100%	Der er ikke lavet nogen REACH registrering af kemikaliet. Der er få data og der er lavet en weight-of-evidence analyse baseret på QSAR resultater. Der er ikke enighed mellem modellerne i relation til, om kemikaliet kan udgøre en fare, mht. om det er carcinogen, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent. Målinger i indendørs luftprøver i USA ligger langt under DNEL for lignende kemikalier - hvorfor det må formodes, at de ikke udgør nogen stor fare eller risiko.

For de undersøgte bisphenoler og biocider var der ingen detektion af niveau 2 kemikalier, eller kemikalier uden GHS klassificering for de fire sundhedseffekter. For de undersøgte plastikadditiver var der ingen detektion af kemikalier uden GHS klassificering for de fire sundhedseffekter.

Farevurdering har høj prioritet for kemikalier på non-target listen, da de potentielt opfylder kravene for at være nye, ukendte kemikalier i indemiljøet. Imidlertid kan visse kemikalier fundet ved non-target screening være kendte, selv om de ikke forekommer på listen over mistænkte kemikalier.

De tre kemikalier uden CAS numre i Tabel 4.2.2 er identificeret ud fra informationer i NIST og Massbank bibliotekerne. De er ikke kommersielt tilgængelige, og der mangler informationer om bl.a. toksicitet. Disse indgik ikke i farevurderingen.

I alt otte kemikalier, der blev identificeret ved non-target screening, indgik i farevurderingen. De har et angivet CAS nr, og har ikke nogen GHS klassificering. Resultaterne af farevurderingen er summeret i Tabel 4.3.2.

Tabel 4.3.2. Summering af farevurdering af identificerede kemikalier ved non-target screening (GC-Orbitrap). Yderligere informationer findes i Appendix 3.

Navn	Type/anvendelse/forekomst	Sammenfattende farevurdering
Dibutyl isoftalat	Ftalat	<p>Der er ikke lavet nogen REACH registrering.</p> <p>Der er få data for dette kemikalie og der er lavet en weight-of-evidence analyse baseret på QSAR resultater. Det er tydeligt, at der ikke er enighed mellem modellerne om kemikaliet kan udgøre en fare mht., om det er carcinogent, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent.</p>
Benzene-methanol, α-(trichloromethyl)-, acetat	Duftstof	<p>Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet.</p> <p>Der er bestemt DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdi for den generelle befolkning i mg/m³.</p> <p>Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk.</p>
1H-Indene, 2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-3-phenyl-	Duftstof	<p>Der er ikke lavet nogen REACH registrering på kemikaliet.</p> <p>Få tilgængelige data er analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikerer, at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht., om det er carcinogent, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent. Det skal dog bemærkes, at 3 ud af 4 modeller estimerer, at kemikaliet kan give anledning til kromosomændringer i lungerne hos hamster.</p>
2,6-Diisopropyl-naftalen	Plantevækst reguleringsmiddel	<p>Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet.</p> <p>Der er bestemt DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdi for den generelle befolkning i mg/m³.</p> <p>Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk.</p> <p>Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation, men der er følgende forsigtighedsætninger: P261 – undgå inhalation, samt P233 og P403 – opbevares med ventilation.</p>
PCB 72	Ikke-dioxinlignende PCB Er fundet i indendørs luft i USA (Marek et al., 2017)	<p>Der er ikke lavet nogen REACH registrering på kemikaliet.</p> <p>PCB'er er klassificeret som kræftfremkaldende (IARC, 2013).</p> <p>Få tilgængelige data er analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikerer, at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht., om det er neurotoksisk eller reprotoksisk.</p> <p>Der er enighed blandt modellerne om, at kemikaliet kan give respirations irritation.</p> <p>Der er også indikationer på, at kemikaliet kan interagere med androgen receptorer og inhibere disse og derved give endokrine effekter.</p> <p>Det er desuden muligt at kemikaliet er potent i en Ames test, hvilket indikerer mutagenicitet.</p> <p>Endelig er der indikationer på, at kemikaliet kunne forårsage leverkræft.</p> <p>Det skal bemærkes, at tre ud af fire modeller estimerer, at kemikaliet kan give anledning til kromosomændringer i lungerne hos hamster.</p>
PCB 166	Ikke-dioxinlignende PCB Er undersøgt i indendørs luft i USA (Marek et al., 2017), men kunne ikke entydigt bestemmes	<p>Der er ikke lavet nogen REACH registrering på kemikaliet</p> <p>PCB'er er klassificeret som kræftfremkaldende (IARC, 2013).</p> <p>Kemikaliet kan ikke køres i QSAR modellerne.</p> <p>Der er ingen test data på dette specifikke stof, men mange data generelt på summen af PCB i indendørsluft og risici. Alt andet lige i fraværet af data må</p>

	pga. kromatografiske interfe- renser.	det antages, at kemikaliet toksikologisk set minder om f.eks. PCB 72 og andre ikke dioxin-lignende PCB'er.
PCB95	Ikke-dioxinlignende PCB Er fundet i indendørs luft i USA (Marek et al., 2017)	Der er ikke lavet nogen REACH registrering på kemikaliet. PCB'er er klassificeret som kræftfremkaldende (IARC, 2013). Få tilgængelige data er analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikerer, at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht., om det er neurotoksisk eller reprotoksisk. Fire ud af fire modeller estimerer, at kemikaliet kan binde til androgen receptorer i mennesker.

4.4 Formidling

Lignende projekter har tidligere afdækket forekomsten af kemikalier i indeklimaet i børneinstitutioner. Dette studie adskiller sig fra de tidligere ved at have undersøgt forekomsten af en lang række kemikalier, men ikke de specifikke koncentrationer, og det er derfor ikke muligt at sige noget om den konkrete udsættelse for børn og ansatte. Undersøgelsen belyser således ikke om de fundne kemikalier er problematiske i forhold til indeklimaet. En række af de identificerede kemikalier er kendt eller mistænkt for at være sundheds skadelige, og deres forekomst i støvet i institutionerne betyder dog, at der er en potentiel eksponering. Det er ikke kun den aktuelle eksponering, som kan være bekymrende, men specielt den samlede eksponering for flere kemikalier samtidig og over længere tid. Vi opfatter undersøgelsen derfor som et bidrag til forsigtighedsprincippet: Selvom specielt non-target screening er forbundet med usikkerheder, kan den tentativer identificering af potentielt problematiske kemikalier være et første skridt hen imod afdækning af og løsning på et muligt problem med eksponering for sundhedsfarlige kemikalier.

Disse forhold vil blive formidlet til den aktuelle kommune samt de undersøgte institutioner. De vil blive oplyst om, hvilke kemikalier der er fundet i støvet i den konkrete daginstitution, med de forbundne usikkerheder, og vil desuden blive informeret omkring, hvilke tiltag der evt. kan nedsætte antallet og koncentrationen af kemikalier, ud fra erfaringerne i "Indeklima i daginstitutioner" projektet. Der kan dog ikke være produktspecifik vejledning, da nærværende studie ikke har undersøgt kilderne til kemikalier, men kun tilstedeværelsen af kemikalier i støv. Udover at etablere viden om hvilke kemikalier der findes i støvet i de undersøgte institutioner, så skal resultaterne fra dette studie også være medvirkende til at udpege en retning for fremtidige undersøgelser ift. hvilke kemikalier man bør undersøge for.

En særlig formidlingsindsats gøres over for den medvirkende kommune, som altid vil være en vigtig aktør i sådanne lokalt baserede projekter. Der vil forsøges etableret kontakt til det politiske led, da handling ift. institutioners indeklima skal komme ovenfra, ift. eventuelle renoveringer/forbedringer, indkøbsaftaler og budgetramme (f.eks. mere rengøring).

Endvidere kan resultaterne også blive brugt i den generelle politiske indsats for at få strammere regler for anvendelsen af sundhedsskadelige kemikalier, med særligt fokus på anvendelsen i produkter til særligt følsomme grupper, herunder børn.

Projektets resultater vil formidles i Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) konferencen i maj 2022 i København, samt til det fælles europæiske projekt HBM4EU. Endelig er en videnskabelig publikation under udarbejdelse.

5 Konklusion

Analyser af støvprøver fra tre daginstitutioner viste, at der fortsat forekommer kemikalier, der er velkendte i indemiljøet, bl.a. i børneinstitutioner, og som har dokumenterede skadelige sundhedseffekter, og er forbudt til anvendelse i produkter til specielt børn. Det drejer sig f.eks. om ftalat blødgørerne DBP, DEHP, BBP og DNOP, og den bromerede flammehæmmer DecaBDE. EU har vedtaget grænseværdier for de to fosforflammehæmmere TCPP og TDCPP i legetøj, og TCPP er endvidere på listen over uønskede stoffer. BPA og de cykliske siloxaner D4, D5 og D6 er på EU's kandidatliste over særligt problematiske stoffer. Endvidere er de tre parabener butylparaben, propylparaben og isobutylparaben forbudt i alle produkter til børn under 3 år i Danmark, og isobutylparaben er forbudt i EU.

Desuden viste analysen med non-target screening, at der sandsynligvis forekommer kemikalier, der ikke tidligere er undersøgt eller forventet i indemiljøet. Femten kemikalier blev tentativt identificeret, dvs. fire blødgørere, to fosforflammehæmmere, to duftstoffer, en polyaromatisk hydrokarbon (PAH), samt to aromatiske nitroforbindelser. Desuden er der et indikativt signal for fire PCB-kongenere i støvprøverne, som bør verificeres med analysekemiske standarder. Farevurderingen viste, at de øvrige kemikalier sandsynligvis ikke udgør en større risiko for mennesker, men der bør tages højde for, at børn er en mere sårbar gruppe end voksne. For de ikke-velundersøgte/kendte kemikalier var det ikke muligt entydigt at afdække om de er carcinogene, neurotoksiske, reprotoksiske eller allergene, men PCB-kongenere er klassificeret som kræftfremkaldende af WHO's kræftforskningssagenter IARC. Plante-vækst reguleringssmiddelet 2,6-Diisopropylnaftalen, der blev fundet i støv på to institutioner, har følgende forsigtighedssætninger: P261 – undgå inhalation, samt P233 og P403 – opbevares med ventilation.

Analyser med non-target screening viser, at det er muligt med en vis usikkerhed at identificere endnu ikke undersøgte kemikalier i støv. Da der findes kommersielle analysekemiske standarder for nogle af kemikalierne, vil det være muligt at verificere den tentatieve identificering. Antallet af kemikalier, der kan identificeres vil stige, eftersom de databaser der anvendes til identificeringen løbende vil udvides og nye analysekemiske metoder vil udvikles og verificeres til at inkludere flere stofgrupper.

Ved at koble identifikation med non-target screening og en farevurdering er der potentielle for at prioritere de mest sundhedskritiske, ikke-undersøgte kemikalier til nærmere undersøgelse, eksempelvis i en målekampagne, hvor de kvantificeres med target analysemетодer. På denne måde kan man få et mere fyldestgørende billede af den samlede eksponering.

6 Referencer

- Andersen, D.N., Møller, L., Boyd, H.B., Boberg, J., Petersen, M.A., Christiansen, S., Hass, U., Poulsen, P.B., Strandesen, M., Bach, D., 2012. Gravide forbrugeres udsættelse for mistænkte hormonforstyrrende stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter. Miljøstyrelsen Miljøprojekt Nr. 117.
- Bornehag, C.-G., Lundgren, B., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Hagerhed-Engman, L., Sundel, J., 2005. Phthalates in Indoor Dust and Their Association with Building Characteristics. *Environmental Health Perspectives* 113(10).
- Boyd, H.B., Larsen, P.B., 2014. Guidance for risk assessment of chemicals in consumer articles and products. Danish Environmental Protection Agency. Survey of chemical substances in consumer products No. 125.
- Bu, Q., Wu, D., Xi, J., Wu, M., Liu, X., Cao, Z., Yu, G., 2019. Polybrominated diphenyl ethers and novel brominated flame retardants in indoor dust of different microenvironments in Beijing, China. *Environment International* 122: 159-167.
- Bølling, A.K., Sripada, K., Becher, R., Bekö, G., 2020. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environment International* 139, 105706.
- Frederiksen, M., Vorkamp, K., Thomsen, M., Knudsen, L.E., 2009. Human internal and external exposure to PBDEs—a review of levels and sources. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 212(2): 109-134.
- Frederiksen, M., Thomsen, C., Frøyshaug, M., Vorkamp, K., Thomsen, M., Becher, G., Knudsen, L.E., 2010. Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213: 233-242.
- Gunnarsen, L., Sigsgaard, T., Andersen, N.T., Linneberg, A., Knudsen, H.N., Afshari, A., Pedersen, C.M., Larsen, J.C., Nielsen, E., 2006. Status og perspektiver på indeklimaområdet. Miljøstyrelsen Miljøprojekt Nr. 1097.
- Guo, Z., 2013. A Framework for Modelling Non-Steady-State Concentrations of Semivolatile Organic Compounds Indoors – I: Emissions from Diffusional Sources and Sorption by Interior Surfaces. *Indoor and Built Environment* 22 (4): 685-700.
- Hajeb, P., Zhu, L., Bossi, R., Vorkamp, K., 2022. Sample preparation techniques for suspect and non-target screening of emerging contaminants. *Chemosphere* 287(3), 132306.
- Harrad, S., Goosey, E., Desborough, J., Abou-Elwafa, M.A-E., Abdallah, Roosens, L., Covaci, A., 2010. Dust from U.K. Primary School Classrooms and Day-care Centers: The Significance of Dust As a Pathway of Exposure of Young U.K. Children to Brominated Flame Retardants and Polychlorinated Biphenyls. *Environ. Sci. Technol.* 44(11): 4198–4202.

IARC, 2013. IARC Publications Website - Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Polychlorinated-Biphenyls-And-Polybrominated-Biphenyls-2015>.

INDEX, 2005. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, The INDEX project. European Commission, Joint Research Centre.

Jensen, A.A., Knudsen, H.N., 2006. Samlet sundhedsmæssig vurdering af kemiske stoffer i indeklimaet fra udvalgte forbrugerprodukter. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, Miljøstyrelsen Miljøprojekt Nr. 75.

Langer, S., Fredricsson, M., Weschler, C.J., Bekö, G., Strandberg, B., Remberger, M., Toftum, J., Clausen, G., 2016. Organophosphate esters in dust samples collected from Danish homes and daycare centers. Chemosphere 154: 559-566.

Larsen, P.B., Boberg, J., Poulsen, P.B., Mørk, T.A., Boyd, H.B., Andersen, D.N., Axelstad, M., Hass, U., 2017. Børn og udførte børns samlede udsættelse for udvalgte kemiske stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, Miljøstyrelsen Miljøprojekt nr. 159.

Marek, R.F., Thorne, P.S., Herkert, N.J., Awad, A.M., Hornbuckle, K.C., 2017. Airborne PCBs and OH-PCBs Inside and Outside Urban and Rural U.S. Schools. Environ. Sci. Technol. 51: 7853–7860.

Nilsson, A., Lagesson, V., Bornehag, C.-G., Sundell, J., Tagesson, C., 2005. Quantitative determination of volatile organic compounds in indoor dust using gas chromatography-UV spectrometry. Environment International 31: 1141–1148.

Ouyang, X., Weiss, J., de Boer, J., Lamoree, M.H., Leonards, P.E.G., 2017. Non-target analysis of household dust and laundry dryer lint using comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry. Chemosphere 166: 431-437.

Persson, J., Wang, T. & Hagberg, J., 2018. Organophosphate flame retardants and plasticizers in indoor dust, air and window wipes in newly built low-energy preschools. Sci. Total Environ. 628–629, 159–168.

Rostkowski, P., Haglund, P.,... Yang, C., 2019. The strength in numbers: comprehensive characterization of house dust using complementary mass spectrometric techniques. Analytical and Bioanalytical Chemistry 411: 1957–1977.

SCHER, 2008. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). Preliminary report on risk assessment on indoor air quality. European Commission.

Schymanski, E.L., Singer, H.P.,... Hollender, J., 2015. Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis. Analytical and Bioanalytical Chemistry 407:6237–6255.

Sugeng, J., Cock, M., Schoonmade, L.J., van de Bor, M., 2017. Review - Toddler

exposure to flame retardant chemicals: Magnitude, health concern and potential risk- or protective factors of exposure: Observational studies summarized in a systematic review. *Chemosphere* 184: 820-831.

Sun, Y. et al., 2019. Organophosphate flame retardants in college dormitory dust of northern Chinese cities: Occurrence, human exposure and risk assessment. *Sci. Total Environ.* 665, 731–738.

Tønning, K., Jacobsen, E., Pedersen, E., Strange, M., Poulsen, P.B., Møller, L., Boyd, H.B., 2009. 2-åriges udsættelse for kemiske stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter Miljøstyrelsen Miljøprojekt Nr. 103 2009.

Vorkamp, K., Thomsen, M., Frederiksen, M., Pedersen, M., Knudsen, L.E., 2011. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure. *Environment International* 37: 1-10.

Vorkamp, K., Odsbjerg, L., Langeland, M., Mayer, P., 2016a. Utilizing the partitioning properties of silicone for the passive sampling of polychlorinated biphenyls (PCBs) in indoor air. *Chemosphere* 160, 280-286.

Vorkamp K., Frederiksen, M., Nielsen, J.B., Sørensen, L.S., Knudsen, L.E., 2016b. Polybrominated diphenyl ethers and alternative flame retardants in house dust in Denmark – levels, patterns and changes over time. *Scientific Research Abstracts* 5:157-157.

Wargocki, P., Porras-Salazar, J.A., Contreras-Espinoza, S., Bahnfleth, W., 2020. The relationships between classroom air quality and children's performance in school. *Building and Environment* 173: 106749.

Warner, N.A., Evensen, A., Christensen, G., Gabrielsen, G.W., Borgå, K., Leknes, H., 2010. Volatile Siloxanes in the European Arctic: Assessment of Sources and Spatial Distribution. *Environ. Sci. Technol.* 44(19): 7705–7710.

Weschler, C.J., Nazaroff, W.W., 2010. Review - SVOC partitioning between the gas phase and settled dust indoors. *Atmospheric Environment* 44(30): 3609-3620.

WHO, 1989. Indoor air quality: organic pollutants: Report on a WHO meeting, Berlin, West, 23-27 August 1987. World Health Organization, Regional Office for Europe.

WHO, 2010. World Health Organization: Guidelines for Indoor Air Quality - Selected Pollutants, 2010.

Zhou, L., Hiltscher, M., Püttmann, W., 2017. Occurrence and human exposure assessment of organophosphate flame retardants in indoor dust from various microenvironments of the Rhine/Main region, Germany. *Indoor Air* 27, 1113–1127.

Økologisk Råd, 2016. Frisk luft og mindre kemi på børneværelset. Udført under ledelse af Det Økologiske Råd i samarbejde med Statens Byggeforskningsinstitut (AAU), Astma-Allergi Danmark, Green Lab Brugerinnovation og Københavns Universitet, med støtte fra RealDania.

Økologisk Råd, 2019. Bedre indeklima i daginstitutioner - et pilotstudie. Udført under ledelse af det Økologiske Råd i samarbejde med Rockwool, Velux A/S, det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA), Veltek og Københavns Universitet, Med støtte fra Realdania, samt med bidrag fra Energifonden, Veltek, Rockwool og Velux A/S. ISBN: 978-87-93630-08-6.

Appendix 1 Suspect and Non-Target Screening for Environmental Contaminants in Indoor Dust

Currently, there are more than 100,000 chemical substances in global commerce [1]. Through use, disposal, accidental release, ineffective treatment, and other means, many of these substances enter the environment as chemical pollutants. Some are known to produce adverse effects on humans, wildlife or ecosystems, and others have unknown effects. In the indoor environment, building materials, appliances, furnishings, paints, glues, cleaning products, outdoor air, and other sources create risks of exposure to a wide range of chemical pollutants [2]. Semi-volatile organic compounds (SVOCs) deposit on indoor surfaces and sorb to indoor dust, creating exposure to humans, and children in particular [3]. The task of determining which chemical pollutants to prioritize for further study or mitigation actions is extremely challenging [4]. Until recently, the regulation and monitoring of chemical pollution has focused primarily on lists of “priority pollutants,” which represent a small part of a much larger universe of chemical substances [5].

Targeted analytical methods use chemical reference standards to determine the optimal procedures for reliably detecting and quantifying specific pollutants (e.g., priority pollutants) at low concentrations in environmental samples. These methods are highly selective, and generally fail to collect information on the presence of other chemical pollutants. In contrast, non-target and suspect screening methods seek to identify the chemical pollutants that are present in environmental samples without any prior knowledge or preference for specific pollutants. They rely on the ability of advanced analytical instruments (e.g., liquid and gas chromatography-high resolution mass spectrometers) to detect and distinguish among chemical components [6]. They also rely on data processing algorithms to extract relevant information, and chemical databases and libraries to identify chemical components with some level of confidence. The results of non-target analyses can be used, in lieu of predetermined pollutant lists, to select specific pollutants for further verification and quantification.

Suspect screening is an intermediate approach when no reference standard is immediately available, but prior information suggests that a specific pollutant could be present [7]. No attempt is made to target specific pollutants when the chemical analysis is performed, but existing information is used to prioritize the most likely candidates for identification. These lists can contain hundreds, or even thousands, of chemical substances with diverse molecular structures [7,8].

The use of non-target and suspect screening methods is not commonplace yet, but is increasing rapidly at institutes and commercial laboratories with advances in instrumentation and data analytics [6]. It is not yet feasible to identify every chemical component in a complex environmental sample, even with the most sophisticated instruments and techniques [6]. Nevertheless, non-target data acquisition and screening methods provide the most comprehensive insight available into the chemical composition of complex environmental samples.

References

1. Steffen, W. et al. Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. *Science* (80-.). 347, 472–475 (2015).
2. Weschler, C. J. & Carslaw, N. Indoor Chemistry. *Environ. Sci. Technol.* 52, 2419–2428 (2018).
3. Lucattini, L. et al. A review of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in the indoor environment: occurrence in consumer products, indoor air and dust. *Chemosphere* 201, 466–482 (2018).
4. Brack, W. et al. The SOLUTIONS project: Challenges and responses for present and future emerging pollutants in land and water resources management. *Sci. Total Environ.* 503–504, 22–31 (2014).
5. Daughton, C. G. Non-regulated water contaminants: Emerging research. *Environ. Impact Assess. Rev.* 24, 711–732 (2004).
6. Hollender, J., Schymanski, E. L., Singer, H. & Ferguson, P. L. Non-target screening with high resolution mass spectrometry in the environment: Ready to go? *Environ. Sci. Technol.* (2017). doi:10.1021/acs.est.7b02184
7. Schymanski, E. L. et al. Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: Critical review using a collaborative trial on water analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 6237–6255 (2015).
8. Sjerps, R. M. A., Vughs, D., van Leerdam, J. A., ter Laak, T. L. & van Wezel, A. P. Data-driven prioritization of chemicals for various water types using suspect screening LC-HRMS. *Water Res.* 93, 254–264 (2016).

Appendix 2 Projekt info-side

Forskningsprojekt om kemikalier i daginstitutioner

Baggrund: I Danmark opholder vi os 80-90% af tiden inden døre. Indeklimaet har derfor stor betydning for vores sundhed og trivsel. Bygningsmaterialer, møbler, madrasser, legetøj, elektronik og maling mm. giver anledning til kemikalier både i luften og i støvet indendørs.



Børns leg på gulv, og hånd-til-mund kontakt for de mindre børn, gør at de har et vist indtag af støv. Støv kan indeholde forskellige kemikalier, som vi ikke kender de mulige sundhedsmæs-sige effekter af.

Da børn er særligt sårbarer i forbindelse med deres vækst og læring er det vigtigt, at få et billede af hvilke kemikalier de udsættes for.

Billede: <https://www.alt.dk/boern/dit-barn-har-godt-af-at-ga-i-institution>

Om projektet: I dette forskningsprojekt finansieret af Realdania, vil Aarhus Universitet sammen med Rådet for Grøn Omstilling bruge en ny teknik til at bestemme et mere komplet billede af forekomsten af kemikalier i støv, indsamlet på 3 daginstitutioner i (slettet her) kommune. Institutionerne er udvalgt fordi de er repræsentative for institutioner i Danmark generelt. De er ikke valgt på baggrund af en formodet skadelig koncentration af kemikalier.

Støvet vil blive analyseret for kemikalier, som vil blive vurderet i forhold til deres mulige sundhedsskadelige effekter på børn.

Projektets resultater vil præsenteres for kommunen og institutionerne.

Denne kortlægning af forholdene i institutionerne, vil bidrage til at give et mere komplet billede af mængden af sundhedsskadelige kemikalier, der forekommer i støv i daginstitutioner. Resultaterne vil vi efterfølgende forsøge at anvende i en større undersøgelse, der bl.a. vil give mulighed for at vælge sundere produkter, som vil bidrage til et sundere indeklima i daginstitutioner i Danmark.



Appendix 3 Farevurdering af udvalgte identificerede kemikalier i støv

Fra listen over mistænkte kemikalier:

Acetyltributyl citrate (ATBC) CAS nr. 77-90-7

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 1,74 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogen, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13143/7/1>).

Di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHTP) CAS nr. 6422-86-2

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 6,86 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogen, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15238/7/10/4>).

Isodecyldiphenyl phosphate (iDPP) CAS nr. 29761-21-5

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 0,088 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogen, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/2104/7/9/3>).

Homosalate CAS nr. 118-56-9

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 8,04 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogen, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13246/7/9/1>).

1,2 Bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane (BTBPE) CAS nr. 37853-59-1

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof. Der er få data for dette stof og der er lavet en weight-of-evidence analyse baseret på QSAR resultater. Det er tydeligt, at der ikke er enighed mellem modellerne i relation til om kemikaliet kan udgøre en fare mht. om det er carcinogen, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er indenfor modellens domæne er highlighted i grøn. Kemikaliet er tidligere fundet i mellem 1,91 og 4,25 ng/m³ i forskellige indendørs luftprøver i USA, (Estrill et al 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019332362?via%3Dihub>), dvs. langt under DNEL for lignende kemikalier - hvorfor det må formodes, at de ikke udgør nogen stor fare eller risiko.

2-Ethylhexyl-2,3,4,5-tetrabromobenzoat (EH-TBB) CAS nr. 183658-27-7

De Canadiske myndigheder har evalueret kemikaliet som ofte forekommer i en blanding med kemikaliet TBPH. Der er bestemt en NOAEL på 15 mg/kg-bw/d for EH-TBB. Kemikaliet er fundet i 96,8% af alle støvprøver der er indsamlet og analyseret i et større studie med over 680 luftprøver hvor koncentrationerne varierede mellem 1,5 til 22.371 pg/m³. De canadiske myndigheder konkludere at kemikaliet ikke udgør nogen risiko for mennesker (Health Canada, 2019: <https://publications.gc.ca/site/fra/9.869789/publication.html>).

Di-isobutyl adipat (DIBA) CAS nr. 141-04-8

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. Der er ikke beregnet nogen DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning. Kemikaliet har en ingen negativ observeret effekt koncentration (NOAEL) på 300 mg/kg bw/d (bestemt ud fra repro-toksikologi test resultat). Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/23508/7/1>).

Di-2-ethylhexyl sebacat (DEHS) CAS nr. 122-62-3

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. Der er ikke beregnet nogen DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning. Kemikaliet har en ingen negativ observeret effekt koncentration (NOAEL) på 300 mg/kg bw/d (bestemt ud fra repro-toksikologi test resultat). Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier.

Non-target kemikalier

Benzinemethanol, α -(trichloromethyl)-acetate CAS nr. 90-17-5

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 2 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/5739/7/9/1>).

2,6-Diisopropynaphthalene CAS nr. 24157-81-1

Der er lavet en REACH registrering på kemikaliet. DNEL (ingen effekt koncentration) inhalationsværdien for den generelle befolkning er bestemt til at være på 0,914 mg/m³. Kemikaliet er grundigt testet og er fundet til at ikke være carcinogent, neurotoksisk eller reprotoksisk. Der er ikke foretaget allergi tests ved inhalation. Kemikaliet opfylder ingen GHS klassifikationskriterier – men der er følgende forsigtighedssætninger: P261 – undgå inhalation, samt P233 og P403 – opbevares med ventilation (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/24684/7/9/1>).

Dibutyl isophthalate CAS nr. 3126-90-7

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof. Der er få data for dette stof og der er lavet en weight-of-evidence analyse baseret på QSAR resultater. Det er tydeligt at der ikke er enighed mellem modellerne i relation til om kemikaliet kan udgøre en fare mht. om det er carcinogent, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er indenfor modellens domæne er highlighted i grøn.

1H-Indene,2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-3-phenyl CAS nr. 3910-35-8

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof og kun få tilgængelige data derfor er kemikaliet analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikere at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht. om det er carcinogent, neurotoksisk, reprotoksisk eller allergent, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er inden for modellens domæne er highlighted i grøn. Det skal dog bemærkes at 3 ud af 4 modeller estimere at kemikaliet kan give anledning til kromosomændringer i lungerne hos hamster.

2,3,4,4',5,6-Hexachloro-1,1'-biphenyl (PCB166) CAS nr. 41411-63-6

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof og kemikaliet kan heller ikke køres i QSAR modellerne. Denne PCB er ikke en dioxin-lignede PCB. Der er ingen data test data på dette specifikke stof men mange data generelt på summen af PCB indendørsluft koncentrationer og risici. Alt andet lige i fraværet af

data må det antages at kemikaliet toksikologisk set minder om fx PCB72 nedenfor og andre ikke dioxin-lignende PCB'er.

1,1'-Biphenyl,2,3',5,5-tetrachloro (PCB72) CAS nr. 41464-42-0

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof og kun få tilgængelige data derfor er kemikaliet analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikere at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht. om det er neurotoksisk, reprotoksisk, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er indenfor model-lens domæne er highlighted i grøn. Der er enighed blandt modellerne at kemikaliet kan give respirations irritation. Der er også indikationer på at kemikaliet kan interagere med androgen receptorer og inhibere disse og derved give endokrine effekter. Det er desuden muligt at kemikaliet er potent i en Ames test hvilket indikere mutagenicitet. Endelig er der indikationer på at kemikaliet kunne forårsage leverkræft. Det skal dog bemærkes at 3 ud af 4 modeller estimere at kemikaliet kan give anledning til kromosomændringer i lungerne hos hamster. Kemikaliet er en kendt carcinogen (<https://actor.epa.gov/actor/assayData.xhtml?assayId=2090>).

Disse mulige bindinger og effekter er velkendte for PCB'ere. Denne PCB er ikke en dioxin-lignede PCB. De danske aktionsværdier for PCB som en gruppe er at luftkoncentration indendørs anses for at være sikker hvis den er under 300 ng/m³ (<https://www.sst.dk/da/nyheder/2013/helbredsrisici-ved-pcb-i-indeklimaet>) – men der er ingen værdier for enkelt PCBere.

2,4',6-Trichloro-1,1'-biphenyl (PCB 32) CAS nr. 38444-77-8

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof og kun få tilgængelige data derfor er kemikaliet analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikere at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht. om det er neurotoksisk, reprotoksisk, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er indenfor model-lens domæne er highlighted i grøn. Kemikaliet kan binde til androgen receptorer i mennesker 4 ud af 4 modeller estimere dette. Tre ud af fire modeller vurdere at kemikaliet tester positivt ifht. *in vivo* gentoksiske test i muse celler. Disse mulige bindinger og effekter er velkendte for PCB'ere. Denne PCB er ikke en dioxin-lignede PCB. De danske aktionsværdier for PCB som en gruppe er at luftkoncentration indendørs anses for at være sikker hvis den er under 300 ng/m³ (<https://www.sst.dk/da/nyheder/2013/helbredsrisici-ved-pcb-i-indeklimaet>) – men der er ingen værdier for enkelt PCBere.

1,1'-Biphenyl, 2,2',3,5',6-pentachloro- (PCB 95) CAS nr. 38379-99-6

Der er ikke lavet nogen REACH registrering på dette stof og kun få tilgængelige data derfor er kemikaliet analyseret via en samling QSAR modeller. En weight-of-evidence analyse af disse resultater indikere at kemikaliet ikke udgør en åbenlys fare mht. om det er neurotoksisk, reprotoksisk, se bilag for QSAR resultater, hvor de resultater hvor kemikaliet er vurderet til at kunne afføde en effekt og samtidig er indenfor model-lens domæne er highlighted i grøn. Kemikaliet kan binde til androgen receptorer i mennesker 4 ud af 4 modeller estimere dette. Disse mulige bindinger og effekter er velkendte for PCB'ere. Denne PCB er ikke en dioxin-lignede PCB. De danske aktionsværdier for PCB som en gruppe er at luftkoncentration indendørs anses for at være sikker hvis den er under 300 ng/m³ (<https://www.sst.dk/da/nyheder/2013/helbredsrisici-ved-pcb-i-indeklimaet>) – men der er ingen værdier for enkelt PCBere.

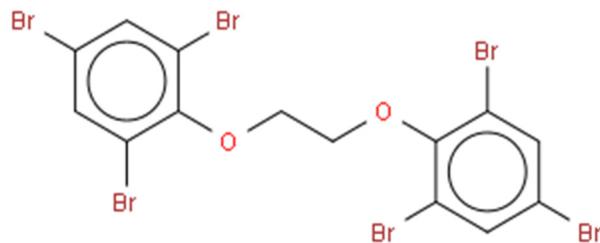
Der er ikke nogen signifikant giftighedsforskelse mellem disse ikke-dioxinlignende PCB'ere ud fra deres QSAR giftighedsprofil.

QSAR resultater:

Danish (Q)SAR Database, <http://qsar.food.dtu.dk>

(Q)SAR predicted profile

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): c1(Br)c(OCCOc2c(Br)cc(Br)cc2Br)c(Br)cc(Br)c1

1,2 Bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane (BTBPE) CAS nr. 37853-59-1

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw		NEG_OUT	POS_OUT	INC_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	STR_OUT
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	POS_IN	NEG_IN	POS_IN	POS_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		INC_OUT	INC_OUT	POS_OUT	POS_OUT

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

	VEGA	ADI
Skin Sensitization (CAESAR)	NEG_Low	0

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only
- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding by OECD, alerts in:

- parent only No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only
- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency Cys (DPRA 13%), alerts in:

- parent only DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only
- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency Lys (DPRA 13%), alerts in:

- parent only DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only
- metabolites from auto-oxidation simulator only

Keratinocyte gene expression, alerts in:

- parent only Not possible to classify according to these rules
- metabolites from skin metabolism simulator only
- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency GSH, alerts in:

- parent only Not possible to classify according to these rules (GSH)

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_IN
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	N/A
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		INC_OUT	NEG_IN	INC_OUT	POS_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	N/A
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	N/A
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	N/A
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	N/A
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	N/A
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		37243.44	109992	386.3591	1351.952
- μ M		54161.25	159955.8	561.8624	1966.075
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		IN	IN	IN	IN
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		7476.021	22251.61	8.554037	167.9041
- μ M		10872	32359.38	12.4397	244.1744
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M				POS_IN	
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		IN	IN	IN	IN
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	POS_OUT	N/A
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	POS_IN	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	POS_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_OUT	N/A

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:	
- parent only	Non binder, MW>500
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Non binder, impaired OH or NH ₂ group; Non binder, MW>500; Non binder, without OH or NH ₂ group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	
rtER Expert System - USEPA, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	POS_OUT	NEG_OUT	NEG_OUT	POS_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
DNA binding by OECD, alerts in:	
- parent only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)	NEG	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	INC_OUT	INC_OUT	NEG_IN	POS_IN
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	INC_OUT	POS_OUT	NEG_IN	POS_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions ≥ 10 Times Controls	N/A	POS_OUT	INC_OUT	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in *S. typhimurium* (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0 / 1	3

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Mod	NEG_Exp	NEG_Exp	NEG_Exp

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
<i>In vitro</i> mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:	
- parent only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		POS_IN	POS_OUT	POS_IN	POS_IN
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		POS_IN	NEG_IN	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		INC_OUT	NEG_IN	POS_OUT	POS_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN
Dominant Lethal Mutations in Rodents		INC_OUT	INC_OUT	NEG_OUT	NEG_OUT
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_IN	INC_OUT	POS_IN	POS_IN
Comet Assay in Mouse		INC_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	H-acceptor-path3-H-acceptor
---------------	-----------------------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	POS_OUT	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	INC_OUT	INC_OUT
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Male Mouse	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Mouse	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Rodent	NEG_IN	INC_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only	Not classified
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

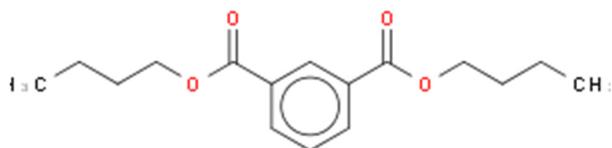
Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		NEG_OUT	NEG_IN	POS_OUT	POS_OUT

DTU-developed models

(Q)SAR predicted profile

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): C(=O)(c1cc(C(=O)OCCCC)ccc1)OCCCC

Dibutyl isophthalate CAS nr. 3126-90-7

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN	NEG_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

VEGA

ADI

Skin Sensitization (CAESAR)	POS_Low	0
-----------------------------	---------	---

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding by OECD, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Cys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Lys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Non-Conjugated carboxylic acids and esters (non reactive)
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols; DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Non-Conjugated carboxylic acids and esters (non reactive)
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Keratinocyte gene expression, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from skin metabolism simulator only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency GSH, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules (GSH)

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		44523.7	3435.432	452.9926	
- μ M		159955.8	12342.13	1627.421	
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	OUT	OUT	OUT	OUT	
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		9007.234	62.22017	71.31671	
- μ M		32359.38	223.5321	256.2124	
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	OUT	OUT	OUT	OUT	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	NEG_OUT	NEG_IN	INC_OUT	POS_OUT
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:

- parent only	Non binder, without OH or NH2 group
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Non binder, non cyclic structure; Non binder, without OH or NH2 group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Non binder, non cyclic structure; Non binder, without OH or NH2 group

rtER Expert System - USEPA, alerts in:

- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

DNA binding by OECD, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v 4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions.

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	INC_OUT	NEG_IN	POS_IN	NEG_OUT
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	NEG_OUT	POS_OUT	INC_OUT	NEG_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions \geq 10 Times Controls	N/A	POS_IN	INC_OUT	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in *S. typhimurium* (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0 / 0.9	4

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Good	NEG_Good	NEG_Good	NEG_Good

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		NEG_OUT	POS_OUT	POS_OUT	NEG_IN
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		NEG_OUT	NEG_IN	INC_OUT	INC_OUT

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT
Dominant Lethal Mutations in Rodents		POS_IN	NEG_IN	POS_IN	POS_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN
Comet Assay in Mouse		NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Male Mouse	POS_OUT	NEG_IN
FDA RCA Cancer Female Mouse	INC_OUT	NEG_IN
FDA RCA Cancer Mouse	POS_OUT	NEG_IN
FDA RCA Cancer Rodent	POS_OUT	NEG_IN

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only Not classified

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

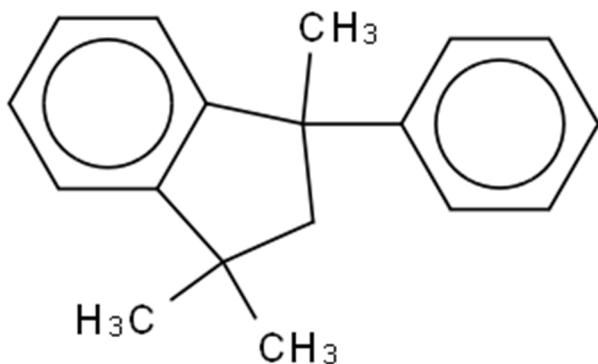
Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		NEG_OUT	NEG_IN	NEG_OUT	INC_OUT

DTU-developed models

(Q)SAR predicted profile

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): c1(C2(C)c3c(C(C)(C)C2)cccc3)ccccc1

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d		POS_OUT	INC_OUT	INC_OUT	POS_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	NEG_OUT	NEG_IN	NEG_OUT	INC_OUT
Respiratory Sensitisation in Humans		NEG_OUT	NEG_OUT	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

VEGA

ADI

Skin Sensitization (CAESAR)	POS_Mod	0.748
-----------------------------	---------	-------

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	Ketones
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding by OECD, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Cys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Lys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols; DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Non-conjugated mono- and diketones (non reactive)
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Keratinocyte gene expression, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from skin metabolism simulator only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency GSH, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules (GSH)

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		POS_OUT	POS_OUT	NEG_OUT	POS_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		18918.07	37807.15	489.9978	28.99172
- μ M		80039.23	159955.8	2073.099	122.6592
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		3875.405	7648.464	16.98611	102.3467
- μ M		16396.2	32359.38	71.86543	433.0119
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	POS_OUT	POS_OUT	NEG_OUT	POS_IN
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:	
- parent only	Non binder, without OH or NH ₂ group
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Very strong binder, OH group; Strong binder, OH group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Very strong binder, OH group; Strong binder, OH group
rtER Expert System - USEPA, alerts in:	
- parent only	Multi Cyclic Hydrocarbons
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Phenylphenols
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Phenylphenols

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
DNA binding by OECD, alerts in:	
- parent only	Arenes

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_OUT	POS_OUT	NEG_OUT	NEG_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions ≥ 10 Times Controls	N/A	INC_OUT	NEG_IN	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in S. typhimurium (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0.05 / 0.35	4

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Low	NEG_Mod	NEG_Mod	POS_Low

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		POS_IN	POS_IN	NEG_OUT	POS_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		NEG_OUT	NEG_IN	POS_OUT	POS_OUT
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		POS_OUT	POS_OUT	INC_OUT	POS_IN
Dominant Lethal Mutations in Rodents		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Comet Assay in Mouse		POS_OUT	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Male Mouse	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rodent	NEG_IN	INC_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only	Not classified
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

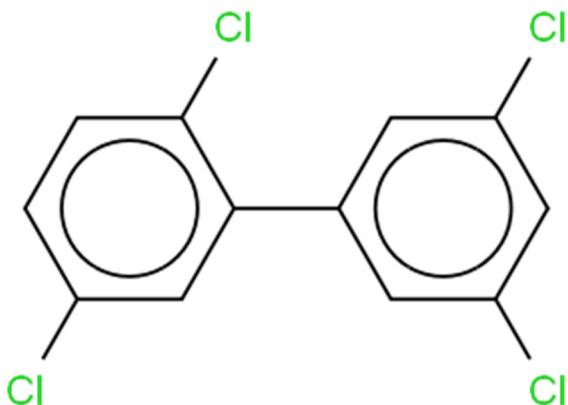
Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		NEG_OUT	NEG_IN	INC_OUT	NEG_OUT

DTU-developed models

(Q)SAR predicted profile

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): c1(-c2c(Cl)ccc(Cl)c2)cc(Cl)cc(Cl)c1

1,1'-Biphenyl,2,3',5,5-tetrachloro (PCB72) CAS nr. 41464-42-0

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		POS_IN	NEG_OUT	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

VEGA

ADI

Skin Sensitization (CAESAR)	POS_Low	0.519
-----------------------------	---------	-------

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

- metabolites from skin metabolism simulator only	
---	--

- metabolites from auto-oxidation simulator only	
--	--

Protein binding by OECD, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

- metabolites from skin metabolism simulator only	
---	--

- metabolites from auto-oxidation simulator only	
--	--

Protein binding potency Cys (DPRA 13%), alerts in:

- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
---------------	--

- metabolites from skin metabolism simulator only	
---	--

- metabolites from auto-oxidation simulator only	
--	--

Protein binding potency Lys (DPRA 13%), alerts in:

- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
---------------	--

- metabolites from skin metabolism simulator only	
---	--

- metabolites from auto-oxidation simulator only	
--	--

Keratinocyte gene expression, alerts in:

- parent only	Not possible to classify according to these rules
---------------	---

- metabolites from skin metabolism simulator only	
---	--

- metabolites from auto-oxidation simulator only	
--	--

Protein binding potency GSH, alerts in:

- parent only	Not possible to classify according to these rules (GSH)
---------------	---

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		23489.81	46705.49	561.3684	274.1372
- μ M		80447.33	159955.8	1922.56	938.8582
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		IN	IN	OUT	IN
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		4780.677	9448.616	18.9945	112.7374
- μ M		16372.74	32359.38	65.0519	386.1001
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		IN	IN	OUT	IN
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_OUT	N/A
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	INC_OUT	POS_OUT	INC_OUT	INC_OUT
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	POS_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_OUT	N/A
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	POS_OUT	N/A

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:	
- parent only	Non binder, without OH or NH ₂ group
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Strong binder, OH group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Strong binder, OH group
rtER Expert System - USEPA, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
DNA binding by OECD, alerts in:	
- parent only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	INC_OUT	POS_OUT	NEG_IN	POS_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions ≥ 10 Times Controls	N/A	POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in S. typhimurium (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0.23 / 0.25	4

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Mod	NEG_Low	NEG_Low	POS_Good

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		NEG_OUT	INC_OUT	INC_OUT	NEG_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_OUT
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		INC_OUT	NEG_IN	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		POS_OUT	POS_OUT	POS_IN	INC_OUT
Dominant Lethal Mutations in Rodents		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Comet Assay in Mouse		NEG_OUT	POS_OUT	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Male Mouse	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rodent	NEG_IN	NEG_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only	Halogenated Aromatic Hydrocarbon Type Compounds
---------------	---

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

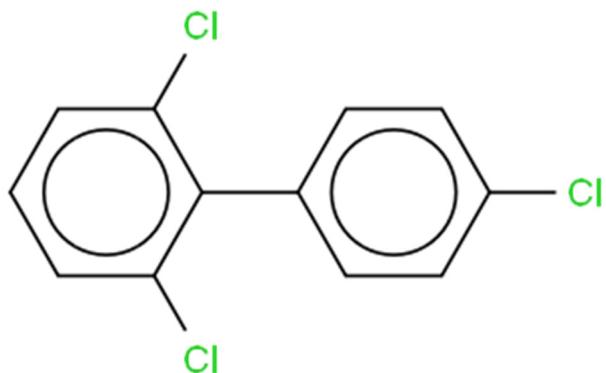
Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

(Q)SAR predicted profile

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): c1(-c2c(Cl)cccc2Cl)ccc(Cl)cc1

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d		INC_OUT	NEG_IN	NEG_OUT	POS_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN	NEG_IN
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	POS_IN	POS_IN	NEG_IN	POS_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		POS_OUT	NEG_OUT	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

	VEGA	ADI
Skin Sensitization (CAESAR)	POS_Low	0.516

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	Epoxides, Aziridines and Sulfuranes
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding by OECD, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	Epoxides
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Cys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Mono-halo arenes
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Mono-halo arenes
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency Lys (DRPA 13%), alerts in:	
- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Mono-halo arenes
- metabolites from skin metabolism simulator only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Mono-halo arenes
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Keratinocyte gene expression, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from skin metabolism simulator only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from auto-oxidation simulator only	
Protein binding potency GSH, alerts in:	
- parent only	Not possible to classify according to these rules (GSH)

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		20633.78	41196.61	605.7473	70.95148
- μ M		80115.64	159955.8	2351.96	275.4863
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		4186.485	8334.158	13.27858	38.81161
- μ M		16255.04	32359.38	51.55729	150.6954
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	POS_OUT	POS_OUT	POS_IN	POS_OUT
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_OUT	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:

- parent only	Non binder, without OH or NH ₂ group
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Strong binder, OH group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Strong binder, OH group

rtER Expert System - USEPA, alerts in:

- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

DNA binding by OECD, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT
*Potent Ames Mutagens, Reversions ≥ 10 Times Controls	N/A	POS_IN	POS_OUT	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in S. typhimurium (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0.23 / 0.25	4

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Mod	NEG_Low	NEG_Low	POS_Good

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		INC_OUT	POS_OUT	INC_OUT	NEG_OUT
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		NEG_OUT	POS_OUT	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		POS_IN	POS_IN	POS_IN	INC_OUT
Dominant Lethal Mutations in Rodents		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Comet Assay in Mouse		NEG_OUT	POS_OUT	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Male Mouse	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Mouse	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rodent	NEG_IN	NEG_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only	Halogenated Aromatic Hydrocarbon Type Compounds
---------------	---

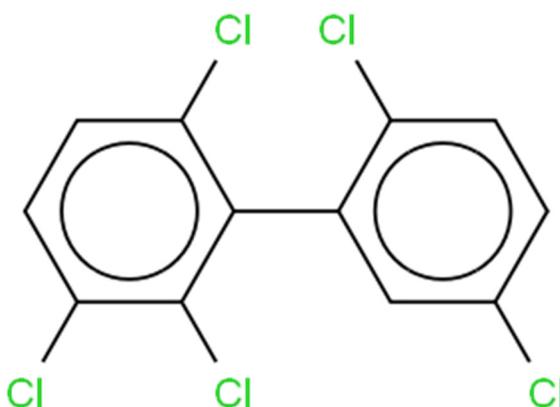
OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): c1(-c2c(Cl)c(Cl)ccc2Cl)c(Cl)ccc(Cl)c1

MRDD in Humans

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		POS_IN	NEG_OUT	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

	VEGA	ADI
Skin Sensitization (CAESAR)	POS_Low	0.524

CAESAR skin sensitization model is version 2.1.6 contained in VEGA command line version 1.1.2 BETA 5 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Sensitizer, NEG = Non-sensitizer, SUSP.POS = Suspected sensitizer, POSS.NEG = Possible Non-sensitizer, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

Protein binding by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
- metabolites from skin metabolism simulator only	Epoxides, Aziridines and Sulfuranes; Vinyl type compounds with electron withdrawing groups
- metabolites from auto-oxidation simulator only	

Protein binding by OECD, alerts in:

- parent only	Activated halo-benzenes
- metabolites from skin metabolism simulator only	Epoxides
- metabolites from auto-oxidation simulator only	

Protein binding potency Cys (DRPA 13%), alerts in:

- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only	Out of mechanistic domain
- metabolites from auto-oxidation simulator only	

Protein binding potency Lys (DRPA 13%), alerts in:

- parent only	DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> No protein binding alert
- metabolites from skin metabolism simulator only	Out of mechanistic domain
- metabolites from auto-oxidation simulator only	

Keratinocyte gene expression, alerts in:

- parent only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from skin metabolism simulator only	Not possible to classify according to these rules
- metabolites from auto-oxidation simulator only	

Protein binding potency GSH, alerts in:

- parent only	Not possible to classify according to these rules (GSH)
---------------	---

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_OUT	N/A	
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		26157.7	52215.97	514.2371	99.42679
- μ M		80130.19	159955.8	1575.288	304.5791
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L		5290.454	10563.4	16.34908	17.5107
- μ M		16206.51	32359.38	50.08296	53.64139
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain	IN	IN	OUT	IN	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	INC_OUT	POS_OUT	INC_OUT	INC_OUT
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	POS_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_OUT	N/A	
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)	N/A	N/A	NEG_IN	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	INC_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_OUT	N/A	
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)	N/A	N/A	POS_IN	N/A	

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:

- parent only	Non binder, without OH or NH2 group
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Very strong binder, OH group; Strong binder, OH group
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	Strong binder, OH group

rtER Expert System - USEPA, alerts in:

- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Developmental Toxicity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

DNA binding by OECD, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vitro Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in S. typhimurium (<i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	INC_OUT	POS_OUT	NEG_IN	POS_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions \geq 10 Times Controls	N/A	POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_IN

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in S. typhimurium (*in vitro*)) is POS_IN.

	VEGA	Mut. / Non-mut. scores	Used models
Mutagenicity consensus	NEG	0.15 / 0.35	4

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic.

VEGA

ISS	CAESAR	SarPy	KNN
NEG_Mod	NEG_Low	NEG_Mod	POS_Mod

Four individual models in mutagenicity consensus model version 1.0.2 contained in VEGA version 1.1.4 with calculation core version 1.2.4

Prediction: POS = Mutagenic, NEG = Non-mutagenic, SUSP.POS = Suspected mutagenic, POSS.NEG = Possible Non-mutagenic, Exp = experimental value, Good = Good reliability, Mod = Moderate reliability, Low = Low reliability.

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Other in vitro Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		NEG_OUT	POS_OUT	INC_OUT	NEG_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		POS_IN	POS_IN	POS_IN	POS_OUT
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

*Based on commercial training set

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

In vivo Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadslope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes		POS_OUT	POS_OUT	POS_IN	INC_OUT
Dominant Lethal Mutations in Rodents		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Comet Assay in Mouse		INC_OUT	POS_OUT	NEG_IN	POS_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

Carcinogenicity

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Rat	NEG_IN	NEG_IN
FDA RCA Cancer Male Mouse	NEG_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	INC_OUT	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Mouse	POS_OUT	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rodent	POS_OUT	NEG_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only	No alert found
---------------	----------------

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only	Halogenated Aromatic Hydrocarbon Type Compounds
---------------	---

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse	POS_IN				

DTU-developed models

NON-TARGET SCREENING – IDENTIFIKATION AF NYE KEMIKALIER I INDEMILJØET

Analysen af støvprøver fra tre daginstitutioner med non-target screening viste, at der sandsynligvis forekommer kemikalier, der ikke tidligere er undersøgt eller forventet i indemiljøet; dvs. blødgørere, fosfor flammehæmmere, duftstoffer, en PAH, samt aromatiske nitroforbindelser, samt indikationer for fire ikke-velundersøgte PCBkongenere. Desuden viste prøverne, at der fortsat forekommer kemikalier, der er velkendte i indemiljøet, og som har dokumenterede skadelige sundhedseffekter, hvoraf nogle er forbudt til anvendelse i produkter til specielt børn; dvs. ftalat blødgørere, en bromeret flammehæmmer, to fosforflammehæmmere, en bisphenol, tre cykliske siloxaner samt tre parabener. Farevurderingen viste, at det for de ikkevelundersøgte/kendte kemikalier ikke var muligt entydigt at aklare om de er carcinogene, neuro-tokiske, reprotoxiske eller allergene, men PCB-kongenere er klassificeret som kræftfremkaldende. De øvrige kemikalier udgør sandsynligvis ikke en større risiko for mennesker, men der bør tages højde for, at børn er en mere sårbar gruppe end voksne.

ISBN: 978-87-7156-678-9

ISSN: 2244-9981

