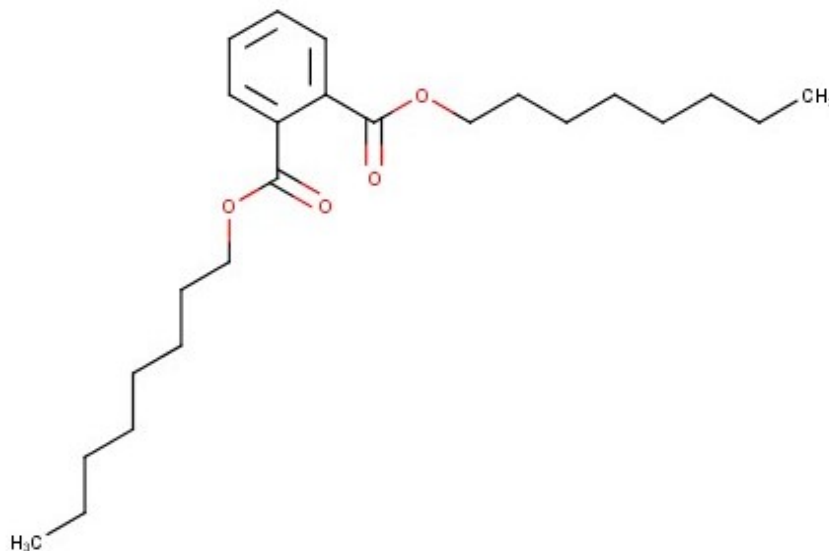




Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet

Di-n-octyl phthalate (DNOP)

CAS nr. 117-84-0



Vandkvalitetskriterium	VKK _{ferskvand}	Ikke muligt
Vandkvalitetskriterium	VKK _{saltvand}	Ikke muligt
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{ferskvand}	Ikke muligt
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{saltvand}	Ikke muligt
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{ferskvand}	Ikke muligt
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{saltvand}	Ikke muligt
Biota-kvalitetskriterium, sekundær forgiftning	BKK _{sek.forgiftn.}	Ikke relevant
Biota-kvalitetskriterium, humant konsum	HKK	45,2 mg/kg vådvægt

Indholdsfortegnelse

FORORD	3
ENGLISH SUMMARY AND CONCLUSIONS	4
1 INDLEDNING	6
2 FYSISK KEMISKE EGENSKABER	7
3 SKÆBNE I MILJØET	8
3.1 NEDBRYDELIGHED	8
3.2 BIOAKKUMULERING	8
3.3 NATURLIG FOREKOMST	10
4 TOKSICITETSDATA	11
4.1 TOKSICITET OVER FOR VANDLEVENDE ORGANISMER	11
4.2 TOKSICITET OVER FOR SEDIMENTLEVENDE ORGANISMER	11
4.3 TOKSICITET OVER FOR PATTEDYR OG FUGLE	12
4.4 TOKSICITET OVER FOR MENNESKER	13
5 ANDRE EFFEKTER	15
6 UDLEDNING AF VANDKVALITETSKRITERIUM	16
6.1 VANDKVALITETSKRITERIUM (VKK)	16
6.2 KORTTIDSVANDKVALITETSKRITERIUM (KVKK)	16
6.3 KVALITETSKRITERIUM FOR SEDIMENT (SKK)	16
6.4 KVALITETSKRITERIUM FOR BIOTA, SEKUNDÆR FORGIFTNING (BKK _{SEK.FORGIFTN.})	16
6.5 KVALITETSKRITERIUM FOR HUMAN KONSUM AF VANDLEVENDE ORGANISMER (HKK)	17
6.6 VANDKVALITETSKRITERIUM BASERET PÅ BKK _{SEK.FORGIFTN.} OG HKK	17
7 KONKLUSION	19
8 REFERENCER	20

Bilag A: QSAR afsnit om biologisk nedbrydning og bioakkumulering

Bilag B: Referencer til originallitteratur fra anvendte litteraturkilder

Forord

Et kvalitetskriterium i vandmiljøet er det højeste koncentrationsniveau, ved hvilket der skønnes ikke at forekomme uacceptable negative effekter på vandøkosystemer.

Miljøstyrelsen (MST) udarbejder kvalitetskriterier for kemikalier i vandsøjlen, i sediment, i dyr og planter (biota) og for human konsum.

Miljøstyrelsen bruger kvalitetskriterierne som det faglige grundlag til at kunne fastsætte miljøkvalitetskrav, hvorved der forstås den endelige koncentration af et bestemt forurenende stof i vand, sediment eller biota, som ikke må overskrides af hensyn til beskyttelsen af miljøet og menneskers sundhed.

Metodikken, der anvendes til udarbejdelse af miljøkvalitetskrav, er harmoniseret i EU og baserer sig på vandrammedirektivet (EU 2000), EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU 2018) og Miljøstyrelsens vejledning til fastsættelse af vandkvalitetskriterier (Miljøstyrelsen, 2004). Metodikken er endvidere i overensstemmelse med EU's vejledning til risikovurdering under REACH forordningen (EU 2008).

Den sidste litteratursøgning er foretaget den 16.12.2021.

English Summary and conclusions

The derivation of environmental quality standards (EQS) for the aquatic environment follows the EU Guidance Document No. 27, Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standards (EU 2018).

Data on environmental fate, ecotoxicity and toxicity data have primarily been retrieved from reviews and summary reports such as the reports published by the Canadian government departments Environment and Health (CA Environment & Health 2008, 2015a, 2015b, 2020) and the U.S. Consumer Product Safety Commission (US CPSC 2015), the Australian assessment report on DIDP and DNOP (AU Health 2015) and the ECHA restriction review evaluation (ECHA 2010). Furthermore, data has been searched in SETAC's database (SETAC Sediment Advisory Group (SEDAG), Spiked Sediment Toxicity Database), ECOTOX knowledgebase (US EPA 2021), the Danish (Q)SAR Database and publicly available scientific literature.

Based on read-across with DEHP and (Q)SAR modelling for DNOP, it can be anticipated that DNOP is readily biodegradable under aerobic conditions, while anaerobic degradation and abiotic degradation is anticipated to be slow.

AA-EQS and MAC-EQS for water

DNOP has a low water solubility (0.5 µg/L). No toxicity tests performed at concentrations below the water solubility of DNOP have been identified. Several sources conclude that studies performed at concentrations above the water solubility of phthalates are not suitable for determining the toxicity to aquatic organisms. Therefore, neither a general water quality criterion nor a short-term water quality criterion could be derived.

QS for sediment

DNOP has a log K_{ow} and a log K_{oc} above three and hereby fulfils the criteria for determine a QS for sediment (EU 2018). No substance specific toxicity data have been identified for sediment-dwelling organisms. A few studies on sediment toxicity of medium and long chain phthalates are available. These studies conclude that high molecular weight phthalate diesters do not cause toxicity to the sediment-living species. Based on read-across it is assumed that this conclusion can also be applied to DNOP. Equilibrium Partitioning for calculating a QS for sediment cannot be performed due to the lack of valid aquatic toxicity data. Therefore, a $QS_{sediment}$ for neither the freshwater nor the saltwater compartment has been derived.

QS for secondary poisoning

DNOP tissue levels were found to decrease with increasing trophic level in a marine food-web, indicating that DNOP does not biomagnify. Based on (Q)SAR modelling for DNOP, a food-web study and read-across from other high molecular weight phthalates, it is suggested that DNOP does not bioaccumulate. Therefore, it is not relevant to derive a quality criterion for biota.

QS for human health

DNOP has no harmonized classification. With the data currently available, it cannot be ruled out that DNOP may act as a reprotoxin. Therefore, a quality criterion for biota based on human health ($QS_{\text{human health}}^1$) was calculated. An ADI of 0,368 mg/kg bw/day for effects on the liver and thyroid gland was used and an allocation factor of 20% accounting for the contribution of intake via seafood and a standard food intake of 0.00163 kg fish/kg body weight/day (kg ww/kg bw/day):

$$QS_{\text{human health}} = 0.2 \times 0.368 \text{ mg/kg bw/day} / 0.00163 \text{ kg fish/kg bw/day} = 45.2 \text{ mg/kg ww}$$

$QS_{\text{human health, water}}$ based on $QS_{\text{human health}}$

The $QS_{\text{human health}}$ has been back-calculated to a water criterion, $QS_{\text{human health, water}}$, using a BAF of 34.3 L/kg

$$QS_{\text{human health, water}} = QS_{\text{human health}} / \text{BAF} = 45.2 \text{ mg/kg ww} / 34.3 \text{ L/kg ww} = 1.3 \text{ mg/L}$$

A concentration of 1.3 mg/L exceeds water solubility of 0.0005 mg/L of DNOP and must therefore be regarded as a theoretical value. The value is therefore not proposed as a water quality criterion.

In summary, the following environmental quality criteria are calculated for DNOP:

AA-EQS _{freshwater}	= not possible
AA-EQS _{saltwater}	= not possible
MAC-EQS _{freshwater}	= not possible
MAC-EQS _{saltwater}	= not possible
QS _{sediment, freshwater}	= not possible
QS _{sediment, saltwater}	= not possible
QS _{sec. pois.}	= not relevant
QS _{human health}	= 45.2 mg/kg wet weight

¹ Designation of the $QS_{\text{human health}}$ in the Technical Guidance Document (EU 2018): $QS_{\text{biota, hh food}}$

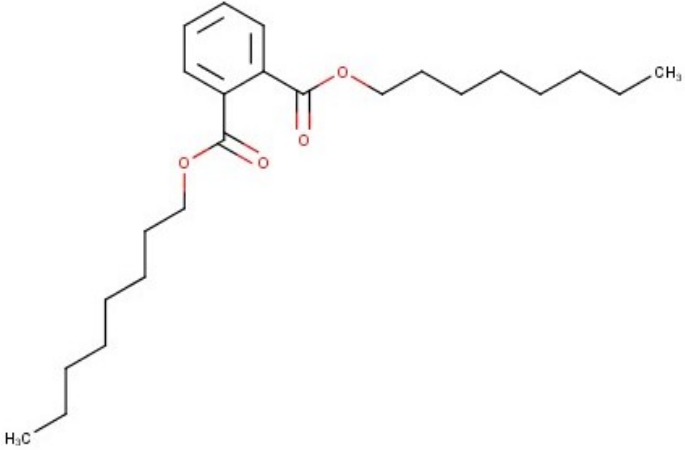
1 Indledning

DNOP er en blødgører i plastpolymerer. DNOP ser ikke ud til at blive brugt længere i EU (EC 2014; ECHA 2010). DNOP er i lighed med flere andre ftalater begrænset under REACH til ikke at overstige 0,1% i plast til legetøj og småbørnsartikler.

DNOP (di-n-octyl phthalate) er nogle gange blevet forvekslet med DOP (di-octyl phthalate), som også er et alternativt navn til DEHP (ECHA 2010, US CPSC 2015). DNOP (også forkortet DnOP eller DOP i nogle kilder) er en højmolekylær ftalatdiester med lineære C8-kæder i modsætning til DEHP, som har forgrenede C8-kæder, og DOP, som er en ikke nærmere bestemt forkortelse for lineære eller forgrenede C8-ftalat diestere.

Identiteten af DNOP fremgår af tabel 1.1.

Tabel 1.1. Identitet af DNOP (ECHA 2021, US CPSC 2010)

IUPAC navn	1,2-dioctyl benzene-1,2-dicarboxylate
Strukturformel	
CAS nr.	117-84-0
EINECS nr.	204-214-7
Kemisk formel	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
SMILES	<chem>C1(c(C(OCCCCCCCC)=O)cccc1)C(OCCCCCCCC)=O</chem>
Harmoniseret klassificering	Ingen harmoniseret klassificering
Selvklassificering	Det overvejende antal af selvklassificeringer foreslår ingen klassificering. Enkelte notifikationer foreslår Skin Sens. 1; H317 (Kan forårsage en allergisk hudreaktion) Resp. Sens. 1; H334 (Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding) Eye Irrit. 2; H319 (Forårsager alvorlig øjenirritation) Repr. 2; H361 (Mistænkt for at skade fertiliteten eller det ufødte barn) Aquatic Chronic 4; H413 (Kan forårsage langvarige skadelige virkninger på vandlevende organismer)

2 Fysisk kemiske egenskaber

De fysisk kemiske egenskaber for DNOP fremgår af tabel 2.1.
DNOP betragtes som et højmolekylært ftalat.

Tabel 2.1. Fysisk kemiske egenskaber for DNOP.

Parameter	Værdi	Reference
Molekylvægt, M_w ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	390,5	US CPSC 2015
Smeltepunkt, T_m ($^{\circ}\text{C}$)	25	US CPSC 2015
Kogepunkt, T_b ($^{\circ}\text{C}$)	242	US CPSC 2015
Vægtfylde (kg L^{-1})	0,978	US CPSC 2010
Damptryk, P_v	$5,5 \cdot 10^{-6}$ mm Hg ¹ (0,00073 Pa ¹) $1,89 \cdot 10^{-7} - 1,39 \cdot 10^{-6}$ mm Hg (0,0000252 – 0,000185 Pa ¹ , beregnet)	US CPSC 2015
Henry's konstant, H ($\text{atm}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)	$1,03 \cdot 10^{-4}$	US CPSC 2015
Vandopløselighed, S_w ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	0,0005 (0,00046-3,0) ^{1,2}	US CPSC 2010
Dissociationskonstant, pK_a	Ikke relevant	
Octanol/vand fordelingskoefficient, $\log K_{ow}$	8,10	US CPSC 2015
K_{oc} ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$)	$2 \cdot 10^6$	US CPSC 2010

¹ Ved 25 °C

² Forskellige eksperimentelle værdier er tilgængelige. Værdien af 0,0005 mg/L fremhæves i referencen.

3 Skæbne i miljøet

3.1 Nedbrydelighed

CA Environment & Health (2015) vurderer, at nedbrydning af mellemkædede ftalatdiestere er godt karakteriseret igennem undersøgelser med fokus på nogle få stoffer, mens der generelt mangler data for karakterisering af nedbrydning for bredden af de mellemkædede ftalatdiestere. Forfatterne konkluderer, at de tilgængelige data kan bruges til at karakterisere nedbrydning af de mindre undersøgte stoffer. Biotisk og abiotisk nedbrydning er godt belyst for det analoge stof DEHP (CA Environment & Health 2015).

Abiotisk nedbrydning af mellemkædede ftalatdiestere er langsom og af ringe betydning i miljøet.

Biotisk nedbrydning er en vigtig nedbrydningsvej for de mellemkædede ftalatdiestere. Biotiske nedbrydningsrater og mineraliseringsgraden afhænger af størrelsen og kompleksiteten af estergruppen, hvor større og komplekse molekyler har en langsommere nedbrydning (CA Environment & Health 2015).

DNOPs estergruppe er af mellem størrelse og ringe kompleksitet. DNOP forventes i lighed med DEHP at være let bionedbrydeligt i vand og jord under aerobe forhold. Nedbrydeligheden forventes at falde med faldende temperatur og reduceret ilttilgængelighed.

DNOP sorberer kraftigt til organisk materiale, som udtrykt ved en K_{oc} på $2.000.000 \text{ L kg}^{-1}$ (US CPSC 2010). Nedbrydning i nærvær af organisk materiale og sedimenter forventes derfor at være væsentlig langsommere med halveringstider op til flere måneder.

Resultater fra den danske QSAR database (Danish (Q)SAR Database 2021) understøtter ovenstående; Biowin model 1 og 2 viser "rapid" biodegradation, Biowin model 3 og 4 viser nedbrydning i løbet af hhv. uger eller timer/dage, og Biowin 5 og 6 viser "readily biodegradable" (aerob). Biowin 7, som estimerer den anaerobe nedbrydning, viser langsom nedbrydning (se 0).

3.2 Bioakkumulering

Kun tre kilder med informationer om DNOPs potentiale til at bioakkumulere er blevet identificeret. Studierne er kort sammenfattet i de efterfølgende afsnit og resultaterne er listet i nedenstående Tabel 3.1.

Et studie om et marint fødenetværk omfattende 18 arter (Mackintosh et al. 2004) viste, at vævskoncentrationen af DNOP faldt med stigende trofisk niveau af arter i fødenetværket. En BMF (betegnet FWMF, food-web magnifikationsfaktor) på 0,29 (0,13 – 0,64; 95% CI) blev beregnet, hvilket indikerer, at DNOP ikke biomagnificerer men fortyndes med stigende trofisk niveau. Dette er i overensstemmelse med fund for andre højmolekylære ftalatdiestere (di-C8 til di-C10) og tyder på, at DNOP bliver transformeret/metaboliseret i testorganismerne (Mackintosh et al. 2004).

I US EPA ECOTOX-databasen (US EPA 2021) er data fra bioakkumuleringsstudier for DNOP tilgængelige (Sanborn et al. 1975). Forsøgene blev gennemført med statiske DNOP koncentrationer i ferskvand på niveau med eller over DNOPs vandopløselighed. BCF-værdierne spænder over et stort interval, som ikke umiddelbart kan forklares på baggrund af de informationer, der er tilgængelige på ECOTOX-databasen. Originalpublikationerne er ikke tilgængelige, og det har derfor ikke været muligt at vurdere studierne kvalitets. Der lægges derfor ikke vægt på data fra disse to studier i den samlede vurdering.

(Q)SAR estimater for DNOP angiver BCF- og BAF-værdier med og uden biotransformation (Tabel 3.1). Værdier for BCF og BAF *med* biotransformation vurderes som mere relevante i forbindelse med udledning af miljøkvalitetskriterier. BCF og BAF ligger på hhv. 15 og 34 L/kg vådvægt.

Tabel 3.1. Oversigt over tilgængelige bioakkumuleringsdata for DNOP

Organisme	Værdi type	Bemærkning	Værdi	Klimisch score ¹	Reference
18 marine arter	BMF	FWMF, food-web magnifikationsfaktor)	0,29 (0,13 – 0,64)	2	Mackintosh et al. 2004
Fisk (<i>Gambusia affinis</i>)	BCF (L/kg vådvægt)		1,6 – 9.400	-	Sanborn et al. (1975) i US EPA 2021
Bløddyr (<i>Physa</i> sp.)	BCF (L/kg vådvægt)		438 – 13.600	-	Sanborn et al. (1975) i US EPA 2021
Alger (Grønalger)	BCF (L/kg vådvægt)		660 – 28.500	-	Sanborn et al. (1975) i US EPA 2021
QSAR	BCF (L/kg vådvægt)	Linear regression model	973,9	-	Danish (Q)SAR database, 2021
QSAR	BCF (L/kg vådvægt)	Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	14,89	-	Danish (Q)SAR database, 2021
QSAR	BCF (L/kg vådvægt)	BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	3.060	-	Danish (Q)SAR database, 2021
QSAR	BAF (L/kg vådvægt)	Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	34,3	-	Danish (Q)SAR database, 2021
QSAR	BAF (L/kg vådvægt)	Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	1,18E007	-	Danish (Q)SAR database, 2021

¹ Klimisch kvalitetsvurdering af studiet jf. ECHA 2019. Klimisch scores: 1-Pålidelig uden begrænsninger, 2-Pålidelig med begrænsninger, 3-Ikke pålidelig, 4-Kan ikke tildeles.

3.3 Naturlig forekomst

DNOP forventes, i lighed med andre højmolekylære ftalatdiester, ikke at forekomme naturligt.

4 Toksicitetsdata

Der er søgt efter toksicitetsdata i databaser (ECOTOX-databasen fra US EPA (2021), SETAC's Spiked Sediment Toxicity Database, SEDAG) og offentligt tilgængelige review rapporter. Derudover er der søgt efter videnskabelig litteratur. De sidste større reviews om DNOP stammer fra 2015 (AU Health 2015, CA Environment & Health 2015a, 2015b), og det antages, at litteratursøgningen til disse reviews blev afsluttet i 2014. Der er derfor foretaget en søgning på ECOTOX-databasen efter data fra 2014 – 2021.

4.1 Toksicitet over for vandlevende organismer

DNOP har en lav vandopløselighed (0,5 µg/L). Der er ikke identificeret toksicitetstest udført ved koncentrationer under DNOPs vandopløselighed.

På ECOTOX-databasen (US EPA 2021) er der identificeret tre nyere publikationer (Pu et al. 2020, Lee et al. 2019 og Chen et al. 2014), som undersøger effekter vedrørende mortalitet, fysiologi, hormoner, genetik og udvikling på to fiskearter (*Oryzias melastigma* og *Danio rerio*). Ingen statistisk signifikante NOEC-værdier kunne afledes fra disse studier ifølge US EPA (2021).

CA Environment & Health (2015a) beskriver på baggrund af et studie fra Bradlee og Thomas (2003, citeret i CA Environment & Health 2015a), at ftalater med ester-kædelængder over 6 kulstofatomer ikke udviser toksicitet over for vandlevende organismer, da den hurtige metabolisme og lave vandopløselighed forhindrer, at den kritiske kropsbyrde for toksicitet kan nås. Det bemærkes også, at højmolekylære ftalater kan danne stabile emulsioner, der fører til kunstig toksicitet i laboratorietests, f.eks. hvor dafnier bliver fanget i en overfladefilm af testsubstansen. Forfatterne konkluderer, at studier udført ved koncentrationer over ftalaternes vandopløselighed ikke er egnet til at bestemme toksiciteten for vandlevende organismer (CA Environment & Health 2015a).

Denne konklusion bliver støttet af Parkerton og Konkel (2000, citeret i CA Environment & Health 2015b), som foreslår, at ftalater med log K_{ow} større end 5,5 ikke forårsager akut eller kronisk toksicitet i vandlevende organismer, fordi de kombinerede virkninger med lav vandopløselighed og begrænset biokoncentrationspotentiale forhindrer, at vævskoncentrationen i organismerne når op til niveauer, der kan forårsage uønskede virkninger (CA Environment & Health 2015b).

4.2 Toksicitet over for sedimentlevende organismer

Der er ikke identificeret toksicitetsdata for sedimentlevende organismer og DNOP.

CA Environment & Health (2015a, 2015b) bemærker, at data for sedimenttoksicitet af mellem- og langkædede ftalater er begrænset. Call et al. (2001) undersøgte sedimenttoksiciteten for to mindre ftalater (DEP og DBP) og fem højmolekylære ftalater (DHP, DEHP, DINP, DIDP og en kommerciel blanding af C7-, C9- og C11-ftalater). Forfatterne konkluderer, at højmolekylære ftaladiestere ikke forårsager toksicitet for de sedimentlevende arter i de undersøgte tests (Call et al. 2001). DNOP er ikke specifikt nævnt i dette studie. DNOPs molekylvægt ligger indenfor intervallet

af molekylvægten af de testede højmolekylære ftalatdiesterer. Det formodes derfor, at konklusionen også kan anvendes på DNOP.

4.3 Toksicitet over for pattedyr og fugle

AU Health (2015) gennemgår tilgængelige toksicitetsdata i 'Assessment' rapporten for DIDP og DNOP. Rapporten fokuserer på human risikovurdering.

Flere studier er tilgængelige, som undersøger DNOPs effekt på nyrer, skjoldbruskkirtlen og lever i rotter og i mus, men kun i et studie kunne der afledes en NO(A)EC eller NO(A)EL.

Rotter blev eksponeret i 13 uger via fodring med doser på 0, 0,4/0,4; 3,5/4,1; 36,8/40,8 eller 350/403 mg/kg lgv/dag (hunrotter/hanrotter). Ved højeste dosis blev der observeret effekter på lever og skjoldbruskkirtlen, hvilket førte til bestemmelse af en NOAEL på 37 mg/kg lgv/dag baseret på effekter på lever og skjoldbruskkirtlen (Poon et al. 1997 i AU Health 2015).

Leveren er tilsyneladende det primære målorgan for DNOP-toksicitet (AU Health 2015).

DNOP anses ikke for at være genotoksisk. Samlet set er der ikke tilstrækkelige data til at bestemme, om DNOP kan virke kræftfremkaldende (AU Health 2015).

Effekter på fertilitet kan på baggrund af tilgængelige data ikke udelukkes. En NOAEL på 7.500 mg/kg lgv/dag (som svarer til den højeste testede dosis) blev fastsat for fertilitetseffekter i mus. Skeletvariationer blev observeret fra en dosis på 250 mg/kg lgv/dag (LOAEL) i et prænatalt udviklingsstudie med rotter, uden at der blev fundet effekter i mødre. Der udledes en NOAEL på 83 mg/kg lgv/dag for udviklingstoksicitet ved at anvende en faktor tre for ekstrapolering fra LOAEL til NOAEL (AU Health 2015).

Den US-amerikanske forbrugerprodukt kommission har i 2010 gennemført et grundigt review for DNOP (USCPS 2010). Kommissionen vurderer, at der findes tilstrækkelige data til at konkludere på DNOPs subkroniske effekter på organtoksicitet, men at datagrundlaget ikke tillader konklusioner på DNOPs kræftfremkaldende, neurotoksiske, reproduktions- eller udviklingstoksiske eller genotoksiske egenskaber. Subkroniske studier, som blev anerkendt som egnede for risikovurderingen, og som ikke allerede er medtaget under AU Health (2015), er sammenfattet i nedenstående

Tabel 4.1.

Der er ikke afledt PNEC-værdier i nogen af de nævnte referencer.

Afledte NOAEL og LOAEL er sammenfattet i nedenstående

Tabel 4.1.

Tabel 4.1 NOAEL- og LOAEL-værdier for pattedyr fra kronisk og sub-kronisk studier med oralt indtag.

Dyr	Varighed	Effekt	Effekt-koncentration	Bemærkning	Reference ¹
Rotte	13 uger	Effekter på lever og skjoldbruskkirtlen	NOAEL 37 mg/kg lgv/dag	Dosering i grupper med 0, 0,4/0,4; 3,5/4,1; 36,8/40,8 eller 350/403 mg/kg lgv/dag	Poon et al. 1997 i AU Health 2015
Mus	14 uger	Effekter på lever, reproduktion og udvikling	NOAEL 7.500 mg/kg lgv/dag	Dosering i grupper med 0, 1.800, 3.600, and 7.500 mg/kg lgv/dag	Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989 i AU Health 2015
Rotte	14 dage	Skeletvariationer i afkom	NOAEL 83 mg/kg lgv/dag	Eksposering på drægtighedsdag 6-20. Dosering i grupper med 0, 250, 500 or 1.000 mg/kg/dag. Faktor på 3 anvendt til ekstrapolering fra LOAEL til NOAEL	Saillenfait et al. 2011 i AU Health 2015
Rotte	14 dage	Effekter på lever	LOAEL 1.000 mg/kg-day	Resultat fra to studier med hanrotter, der eksponeres via sonde i 14 dage.	Lake et al., 1984, 1986 i US CPSC 2010
Rotte	45 eller 90 dage	Effekter på lymfeknuder og thymus	LOAEL 600 mg/kg lgv/dag; NOAEL 300 mg/kg lgv/dag	Dosering fem dage om ugen i 45 eller 90 dage, i grupper eksponeret for 100, 300, 600 mg/kg lgv/dag	Dogra et al., 1985 i US CPSC 2010
Rotte	45 eller 90 dage	Effekter på milt	LOAEL 100 mg/kg lgv/dag	Dosering fem dage om ugen i 45 eller 90 dage, i grupper eksponeret for 100, 300, 600 mg/kg lgv/dag	Dogra et al., 1985 i US CPSC 2010

¹ Referencer fra anvendte reviews m.m. er listet i 0

4.4 Toksicitet over for mennesker

Tilgængelige data vedr. giftighed over for mennesker blev gennemgået i ECHAs review af begrænsningsrapporten, herunder toksicitet ved gentagen dosering, mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og immuneffekter (ECHA 2010). ECHA (2010) konkluderer, at yderligere dataevaluering ville være nødvendig for at kunne beregne en DNEL eller DMEL for DNOP.

AU Health (2015) har beregnet en MOE (Margin Of Exposure, $MOE = NOAEL/\text{estimated human dose}$) i deres risikovurdering og taget udgangspunkt i NOAEL på 37 mg/kg lgv/dag som kritisk effekt.

US CPCS (2010) valgte en NOAEL på 36,8 mg/kg lgv/dag baseret på effekter på lever og skjoldbruskkirtlen og en usikkerhedsfaktor på 100 (10 for variation mellem arter og 10 for variation inden for arten og sensitive populationer) for at beregne et acceptabelt dagligt indtag (ADI). Den subkroniske orale ADI blev beregnet til 0,368 mg/kg lgv/dag.

Beregningsgrundlaget er i overensstemmelse med MRLs (Minimum Risk Levels) beregnet af ATSDR (2021) i 1997, som udledte en subkronisk MRL på 0,4 mg/kg lgv/dag.

5 Andre effekter

Den canadiske miljømyndighed og sundhedsmyndighed (CA Environment og Health 2020) har offentliggjort en samlet sundheds- og miljøvurdering af 14 ftalater (DNOP er ikke inkluderet) samt taget yderligere 14 ftalater (heriblandt DNOP) i betragtning for deres potentiale til at bidrage til den kumulative risiko ved eksponering for ftalater. For de 14 yderlige ftalater foreligger der dog ingen individuelle vurderinger.

Forfatterne referer til *in silico* studier, som undersøger ftalaternes bindingsaffinitet til østrogen receptorer (ER) og androgen receptorer (AR) samt undersøger sammenhængen mellem $\log K_{ow}$ og østrogenreceptor (ER) bindingsaffinitet. Hverken DNOP eller dens metabolitter viste potentiale til at binde til ER eller AR i regnbueørred eller gnavere. Der blev fundet en lineær stigende sammenhæng mellem bindingsaffiniteten til ER og $\log K_{ow}$ for ftalatdiesterer med $\log K_{ow}$ 1,6 – 4,6, mens ftalatdiesterer med en $\log K_{ow} > 6,6$ (herunder DNOP) ikke binder til ER.

6 Udledning af vandkvalitetskriterium

6.1 Vandkvalitetskriterium (VKK)

Der foreligger ikke kroniske toksicitetsdata for DNOP, hvorudfra der kan bestemmes en NOEC eller EC_{10} og dermed udledes en PNEC-værdi, og det er dermed ikke muligt at fastsætte et VKK for DNOP baseret på effektkoncentrationer.

Vandkvalitetskriteriet for DNOP for både ferskvand og saltvand kan fastsættes på baggrund af menneskers sundhed ved konsum af fiskeprodukter jf. afsnit 6.6: $HKK_{\text{vand}} = 1,3 \text{ mg/L}$.

En koncentration på 1,3 mg/L overstiger DNOPs vandopløselighed på 0,0005 mg/L og må derfor siges at være af teoretisk karakter. Værdien foreslås derfor ikke som vandkvalitetskriterie.

6.2 Korttidsvandkvalitetskriterium (KVKK)

Der foreligger ikke akutte toksicitetsdata for DNOP, hvorudfra der kan bestemmes en valid EC_{50} eller LC_{50} , og det er dermed ikke muligt at fastsætte et KVKK for DNOP.

6.3 Kvalitetskriterium for sediment (SKK)

Log K_{ow} og log K_{oc} for DNOP er større end 3, hvilket som udgangspunkt betyder, at det er relevant at beregne et kvalitetskriterium for sediment jf. EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier (EU 2018).

Der er dog ingen data, der viser toksicitet af DNOP over for sedimentlevende organismer, og det er derfor ikke muligt at fastsætte et SKK på baggrund af effektkoncentrationer. EqP-metoden til beregning af SKK kan ikke anvendes, da VKK baseret på effektkoncentrationer ikke kan bestemmes.

6.4 Kvalitetskriterium for biota, sekundær forgiftning ($BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$)

Kvalitetskriterier for biota skal jf. vejledningen (EU 2018) beregnes, hvis forekomsten af stoffet medfører en risiko for rovdyr igennem sekundær forgiftning ($BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$).

Et BKK skal beregnes ved $BCF > 100$ og/eller $BMF \text{ (FWMF)} > 1$. Ifølge vejledningen (EU 2018) lægges der vægt på de mest troværdige studier fremfor worst-case værdierne. Det vurderes, at $BMF \text{ (FWMF)}$ på 0,29 (Mackintosh et al. 2004) er den mest anvendelige værdi (Tabel 3.1). Værdien bliver støttet af $BCF < 100$ fra (Q)SAR beregninger, som tager hensyn til biotransformation. Det er derfor ikke relevant at udlede et BKK.

6.5 Kvalitetskriterium for human konsum af vandlevende organismer (HKK)

Kvalitetskriterier for human konsum skal jf. vejledningen (EU 2018) beregnes, hvis forekomsten af stoffet medfører en sundhedsrisiko for mennesker igennem konsum af vandlevende organismer.

Der findes ingen harmoniseret klassificering af DNOP. DNOP blev oprindeligt optaget på restriktionslisten under REACH på trods af, at der manglede videnskabelige oplysninger om sundhedseffekter, eller at de foreliggende oplysninger var modstridende. Det kunne dog udelukkes, at stoffet udgør en potentiel risiko, hvis det anvendes i legetøj og børnepasningsartikler, som per definition er beregnet til børn². ECHA vurderede i 2010 restriktionsgrundlaget ved at tage nye videnskabelige oplysninger om sundhedseffekter i betragtning. Der kunne dog ikke etableres nye konklusioner mht. mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og genotoksicitet på baggrund af reviewet (ECHA 2010).

På baggrund af ECHA (2015) og AU (2015, udviklingsstudie af Saillenfait et al. 2011) vurderes det, at reproduktionstoksiske effekter ikke kan udelukkes, og at det derfor er relevant at udarbejde et HKK.

Til udledning af kvalitetskriterium for human konsum vælges den af US CPCS (2010) fastsatte ADI-værdi på 0,368 mg/kg lgv/dag. Da der ikke foreligger et datagrundlag til en vurdering af koncentrationsindtaget af DNOP via fisk, anvendes der jf. vejledningen (EU 2018) en standard allokeringsfaktor på 20 %, da det antages at 20 % af ADI er fra fisk og skaldyr. Det antages at en gennemsnitsborger på 70 kg indtager 115 g fisk og skaldyr pr. dag, svarende til et standardfødeindtag på 0,00163 kg fisk/kg lgv/dag (EU 2018) og HKK kan dermed beregnes som følgende:

$$\text{HKK} = 0,2 \times 0,368 \text{ mg/kg lgv/dag} / 0,00163 \text{ kg fiskeriprodukt/kg lgv/dag} = 45,2 \text{ mg/kg vådvægt}$$

6.6 Vandkvalitetskriterium baseret på $\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$ og HKK

HKK kan konverteres til et VKK vha. en passende bioakkumuleringsfaktor (BAF). Som udgangspunkt gøres dette for at have en værdi til sammenligning med VKK afledt fra akvatiske toksicitetsdata og for at vurdere, om VKK baseret på toksicitetsdata også sikrer beskyttelse af biota og mennesker.

Jf. vejledningen (EU 2018) er anvendelse af BAF mere relevant end anvendelsen af BCF til udledning af et vandkvalitetskriterium baseret på HKK. Det bemærkes dog også, at BAF-værdier vil være på nogenlunde samme niveau som BCF-værdier for stoffer, som ikke biomagnificerer. Studiet af fødenetværket med 18 marine arter, som omtalt i afsnit 3.2, indikerer, at DNOP ikke biomagnificerer.

Der vælges BAF-værdien, som tager højde for biotransformation, på 34,3 fra den danske (Q)SAR database til udledning af et vandkvalitetskriterium baseret på HKK. HKK_{vand} kan således udledes til:

$$\text{HKK}_{\text{vand}} = \text{HKK} / \text{BAF} = 45,2 \text{ mg/kg vådvægt} / 34,3 \text{ L/kg vådvægt} = 1,3 \text{ mg/L}$$

² Direktiv 2005/84/EF [LexUriServ.do \(europa.eu\)](http://LexUriServ.do(europa.eu))

En koncentration på 1,3 mg/L overstiger DNOPs vandopløselighed på 0,0005 mg/L og må derfor siges at være af teoretisk karakter. Værdien foreslås derfor ikke som vandkvalitetskriterie.

7 Konklusion

På grund af mangel på specifikke, valide effektkoncentrationer for DNOP er det ikke muligt at fastlægge hverken et generelt vandkvalitetskriterium, et korttidsvandkvalitetskriterium eller et sedimentkvalitetskriterium.

DNOP ser ikke ud til at bioakkumulere og/eller biomagnificere i væsentlig grad, hvorfor risikoen for sekundær forgiftning af rovdyr ikke er givet. Det er derfor ikke relevant at udlede et kvalitetskriterium for biota.

På baggrund af ECHA (2015) og AU Health (2015) vurderes det, at reproduktionstoksiske effekter ikke kan udelukkes, og at det derfor er relevant at udarbejde et HKK. Ud fra en ADI baseret på effekter på lever og skjoldbruskkirtlen har der kunnet udledes et kvalitetskriterium for risikoen for sundhedseffekter på mennesker ved indtagelse af vandlevende organismer (HKK).

Baseret på HKK og viden om DNOPs bioakkumulering kunne et vandkvalitetskriterie beregnes. HKK_{vand} overstiger dog DNOPs vandopløselighed og foreslås derfor ikke som vandkvalitetskriterie.

Sammenfattende er følgende miljøkvalitetskriterier beregnet for DNOP:

$VKK_{\text{ferskvand}}$	= ikke muligt
VKK_{saltvand}	= ikke muligt
$KVKK_{\text{ferskvand}}$	= ikke muligt
$KVKK_{\text{saltvand}}$	= ikke muligt
$SKK_{\text{ferskvand}}$	= ikke muligt
SKK_{saltvand}	= ikke muligt
$BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$	= ikke relevant
HKK	= 45,2 mg/kg vådvægt

8 Referencer

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2021). Minimal Risk Levels (MRLs). July 2021.

AU Health (2015). Diisodecyl phthalate, Di-n-octyl phthalate. Priority Existing Chemical Assessment Report 39. Australian Government, Department of Health.

CA Environment & Health (2008). Priority Substances List Assessment Report - Di-n-Octyl Phthalate. Environment Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/canadian-environmental-protection-act-priority-substances-list-assessment-report-octyl-phthalate.html> Tilgået 16.12.2021.

CA Environment & Health (2015a). State of the Science Report Phthalate Substance Grouping Medium-Chain Phthalate Esters. Chemical Abstracts Service Registry Numbers 84-61-7; 84-64-0; 84-69-5; 523-31-9; 5334-09-8; 16883-83-3; 27215-22-1; 27987-25-3; 68515-40-2; 71888-89-6. Environment Canada. https://www.ec.gc.ca/ese-ees/4D845198-761D-428B-A519-75481B25B3E5/SoS_Phthalates%20%28Medium-chain%29_EN.pdf Tilgået 16.12.2021.

CA Environment & Health (2015b). State of the Science Report Phthalates Substance Grouping Long-chain Phthalate Esters 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisodecyl ester (diisodecyl phthalate; DIDP) and 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diundecyl ester (diundecyl phthalate; DUP). Environment Canada. <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=D3FB0F30-1> Tilgået 16.12.2021.

CA Environment & Health (2015b). Screening Assessment Phthalate Substance Grouping. Environment Canada. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/screening-assessment-phthalate-substance-grouping.html> Tilgået 16.12.2021.

Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, <http://qsar.food.dtu.dk>. (Q)SAR predicted profile for 117-84-0.

EC (European Commission, 2014). Phthalates entry 52 - Commission conclusions on the review clause and next steps. Ref. Ares (2015)4340306 - 16/10/2015.

ECHA (European Chemicals Agency, 2010). Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to Regulation (EC) no 1907/2006 (REACH) - review of new available information for Di-n-octyl phthalate (DNOP).

ECHA (European Chemicals Agency, 2019). Registreringsdossier for DEHP, CAS 117-81-7. <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15358>

ECHA (European Chemicals Agency, 2021). Substance Infocard, CAS no.: 117-84-0.
<https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.003.832>

EU (2000). Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv 2000/60/EF om fastsættelse af en ramme for fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger af 23. oktober 2000.

EU (2008). ECHA: Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
(https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69)

EU (2018). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standards.
(<https://circabc.europa.eu/sd/a/ba6810cd-e611-4f72-9902-f0d8867a2a6b/Guidance%20No%2027%20-%20Deriving%20Environmental%20Quality%20Standards%20-%20version%202018.pdf>)

Mackintosh, C.E., Maldonado, J., Hongwu, J., Hoover, N., Chong, A., Ikonomou, M.G. and Gobas, F.A.P.C. (2004). Distribution of phthalate esters in a marine aquatic food web: comparison to polychlorinated biphenyls. Environ. Sci. Technol. **38**, 2011-2020.

Miljøstyrelsen (2004). Principper for fastsættelse af vandkvalitetskriterier for stoffer i overfladevand. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 4, 2004.

Miljøstyrelsen (2021). Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet. Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), CAS nr. 117-81-7.

US CPSC (US Consumer Product Safety Commission), 2010. Exposure Assessment: Composition, Production, And Use of Phthalates. Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) University of Cincinnati.

US CPSC (US Consumer Product Safety Commission), 2015. Toxicity review of Di-n-octyl phthalate. <https://www.cpsc.gov/s3fs-public/toxicityDNOP>. Tilgået 24.06.2021.

US EPA (2021). ECOTOX knowledgebase. <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm> (DNOP, 117-84-0). Tilgået december 2021.

Bilag A

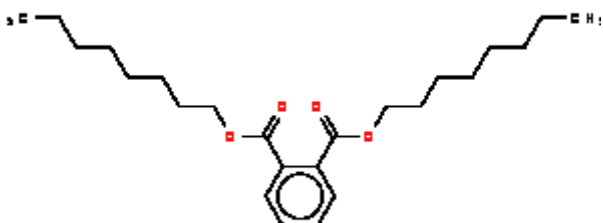
QSAR afsnit om biologisk nedbrydning og bioakkumulering

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

Date: 10-12-2021

(Q)SAR predicted profile - extract

Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): C(=O)(c1c(C(=O)OCCCCCCCC)cccc1)OCCCCCCCC

ID

REACH EC Number (pre-registration, by 2013)	204-214-7	REACH EC Number (registration, by Dec. 2019)	
Registry Number	117-84-0	PubChem CID	
EU CLP Harmonized Classification*		DK-EPA / DTU QSAR-based CLP Advisory Classification	Repr. 2
REACH registration cumulated minimum annual tonnage		US TSCA (Oct. 2021)	Yes
Tox21 (2019)	Yes	ToxCast (Oct. 2021)	Yes
Molecular Formula	C24 H38 O4	Molecular weight (g/mole)	390.57
Chemical Name	dioctyl phthalate		

(Annex VI to CLP up to and including the 9th ATP, and including Nordic Council of Minister SPIN list for group entries)

Biodegradation

Biowin1 (linear model) Probability of Rapid	1.1268
Biowin2 (non-linear model) Probability of Rapid	0.9999
Biowin3 Expert Survey Ultimate Biodegradation	3.2132
Biowin3 Expert Survey Ultimate Timeframe	weeks
Biowin4 Expert Survey Primary Biodegradation	4.2803
Biowin4 Exp. Survey Primary Timeframe	hours-days
Biowin5 (MITI linear model) Biodegradation	0.9632
Biowin6 (MITI non-linear model) Biodegradation	0.9355
Biowin7 (Anaerobic Linear) Biodegradation	0.3673
Petroleum Hydrocarbon Biodegradation Half-Life	

EPI BIOWIN models

SkinBiowin1 and Biowin2: ≥ 0.5 : "Rapid" < 0.5 : "Slow"

Biowin3 and Biowin4: 5 ~ hours; 4 ~ days; 3 ~ weeks; 2 ~ months; 1 ~ years.

Biowin5 and Biowin6: ≥ 0.5 : "Readily", < 0.5 : "Not readily".

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Not Ready Biodegradability (POS=Not Ready)		POS_OUT	POS_IN	NEG_OUT	INC_OUT

DTU-developed models

Bioaccumulation

BCF (L/kg wet-wt)	973.9
Log BCF (L/kg wet-wt)	2.989
Whole Body Primary Biotransformation Fish Half-Life (days)	0.9219
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation	14.89
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation	3060
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation	34.3
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation	1.18E007

EPI BCFBAF models

BCF: Bioconcentration factor, BAF: Bioaccumulation factor

Source: "Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, <http://qsar.food.dtu.dk>.

Bilag B

Referencer til originallitteratur fra anvendte litteraturkilder

Kilde	Originallitteratur
AU Health 2015	Gulati DK, Chambers R, Shaver S, Sabehrwal PS & Lamb JC 1985. Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. <i>Research Triangle Park: US National Toxicology Program</i>
	Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR & Lamb JCI 1989. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. <i>Fundamental and Applied Toxicology</i> , 12:508–518.
	Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Proctor BG & Chu I 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. <i>Food and Chemical Toxicology</i> , 35(2):225–239.
	Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F & Sabaté JP 2011. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di n octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. <i>Reproductive Toxicology</i> , 32:268–276.
CA Environment & Health 2015a	Bradlee CA, Thomas P. 2003. Aquatic toxicity of phthalate esters. In: Staples CA, editor. <i>The Handbook of Environmental Chemistry: Phthalate Esters</i> . Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Volume 3. Part Q. pp. 263–98.
	Call DJ, Cox DA, Geiger DL, Genisot KI, Markee TP, Brooke LT, Polkinghorne CN, VandeVenter FA, Gorusuch JW, Robillard KA, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, Mount DDR. 2001b. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 2. Sediment Exposures. <i>Environ Toxicol Chem</i> 20(8):1805–15.
CA Environment & Health 2015b	Call DJ, Cox DA, Geiger DL, Genisot KI, Markee TP, Brooke LT, Polkinghorne CN, VandeVenter FA, Gorsuch JW, Robillard KA, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, Mount DR. 2001. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 2. Sediment exposures. <i>Environ Toxicol Chem</i> 20(8):1805-1815.
	Parkerton TF, Konkel WJ. 2000. Application of quantitative structure-activity relationships for assessing the aquatic toxicity of phthalate esters. <i>Ecotox Environ Saf</i> 45:61-78.
ECOTOX-database (US EPA 2021)	Chen, X., S. Xu, T. Tan, S. T. Lee, S. H. Cheng, F. W. F. Lee, S. J. L. Xu, and K. C. Ho. Toxicity and Estrogenic Endocrine Disrupting Activity of Phthalates and Their Mixtures. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> 11(3): 3156-3168, 2014.
	Lee, H., J. Lee, K. Choi, and K. T. Kim. Comparative Analysis of Endocrine Disrupting Effects of Major Phthalates in Employed Two Cell Lines (MVLN and H295R) and Embryonic Zebrafish Assay. <i>Environ. Res.</i> 172:319-325, 2019.
	Pu, S. Y., N. Hamid, Y. W. Ren, and D. S. Pei. Effects of Phthalate Acid Esters on Zebrafish Larvae: Development and Skeletal Morphogenesis. <i>Chemosphere</i> 246:8p., 2020
	Sanborn, J. R., R. L. Metcalf, C. C. Yu, and P. Y. Lu. Plasticizers in the Environment: The Fate of Di-N-Octyl Phthalate (DOP) in Two Model Ecosystems and Uptake and Metabolism of DOP by Aquatic Organisms. <i>Arch. Environ. Contam. Toxicol.</i> 3(2): 244-255, 1975.
US CPSC 2010	Dogra, R. K. S., Khanna, S., Nagale, S. L., Shukla, L. J., Srivastava, S. N., Bhatnagar, M. C., Gupta, P. K., and R. Shanker. 1985. Effect of dioctyl phthalate on immune system of rat. <i>Indian Journal of Experimental Biology</i> . 23(6): 315-319.
	Lake, B. G., Rijcken, W. R., Gray, T. J., Foster, J. R., and S. D. Gangolli. 1984. Comparative studies of the hepatic effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the rat. <i>Acta Pharmacol. et Toxicol.</i> 54(3): 167-76.
	Lake, B. G., Gray, T. J., and S. D. Gangolli. 1986. Hepatic effects of phthalate esters and related compounds - in vivo and in vitro correlations. <i>Environmental Health Perspectives</i> . 67: 283-290.