



## **Risikovurdering av migrasjon av NETSA fra ostefilm til næringsmiddelsimulant**

*Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk*

**Vurdert og behandlet av : Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk**

**Dato: 9. november 2004**

### **Sammendrag:**

Vitenskapskomiteen for mattrygghet har av Mattilsynet blitt bedt om å vurdere om nivåene av N-etyl-toluensulfonamid (NETSA) påvist migrert fra ostefilm til næringsmiddelsimulant kan utgjøre en helsefare. Saken er behandlet av Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk. Bakgrunnen for bestillingen var analyser av NETSA migrert fra trykte flerlags-pakkematerialer til olivenolje-simulant eller vann-simulant med høyeste verdier på henholdsvis 4,1 og 13 mg/kg simulant. Lite toksikologiske data om NETSA ble funnet, men NETSA er påvist å ha en svak mutagen effekt i bakterier. Ut fra de svært mangelfulle toksikologiske data som foreligger om stoffet, er det ikke mulig å utføre en fullstendig risikovurdering. Det ble derfor gjort en vurdering av de påviste mengdene i simulant etter tankegangen bak prinsippet "Threshold of Toxicological Concern" (TTC). De påviste mengdene av NETSA vil gi et estimert inntak langt over TTC-verdiene. Det ble også funnet informasjon om at en lignende forbindelse (o-toluenesulfonamid) er vurdert å ha kreftfremkallende effekt av IARC. Det kan derfor per i dag ikke utelukkes en mulig helsefare ved inntak av dette stoffet i de påviste mengdene funnet i analyser av simulant i kontakt med disse pakkematerialene. Mer toksikologiske data er nødvendig for å kunne gjøre en fullstendig risikovurdering av disse funnene, som fører fram til en verdi for tolerabelt inntak.

### **1. Bestillingen fra Mattilsynet**

Vitenskapskomiteen for mattrygghet har i brev fra Mattilsynet datert 31. mars 2004 blitt bedt om å vurdere om nivåene av N-etyl-toluensulfonamid (NETSA) påvist migrert fra ostefilm til næringsmiddelsimulant kan utgjøre en helsefare. Saken er behandlet av Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk.

### **2. Bakgrunn**

Bakgrunnen for bestillingen av risikovurderingen er notatet "Migration of N-ethyl-toluenesulfonamide (NETSA) from printed multilayer materials" hvor resultater er fremlagt fra analyser av NETSA migrert til olivenolje-simulant eller vann-simulant fra 39 trykte flerlags-pakkematerialer samlet inn hos to store matprodusenter i Norge i 2003.

Vitenskapskomiteen ble på grunnlag av de relativt høye nivåene av NETSA som ble funnet å migrere fra ostefilm til simulantene, kombinert med en rapportert svak mutagen effekt av NETSA i Salmonella mutagenisitetstest fra National Toxicology Program (NTP) i USA, bedt om å vurdere mulig helsefare av disse funnene.

### 3. Analyseresultater

Alle de 39 prøvene ble testet med olivenolje-simulant ved 70° i 120 min. NETSA ble funnet i 11 prøver. Det høyeste migrasjonsnivået som ble funnet var 1742 µg/dm<sup>2</sup>. Dette er beregnet å tilsvare 4,1 mg/kg simulant ut fra gjeldende EU-regulering og kjent areal/vekt-forhold. En prøve ble testet i vannsimulant, og migrasjonsnivået var da 1793 µg/dm<sup>2</sup>, som tilsvarer 13 mg/kg simulant.

### 4. Regulering

NETSA er ikke oppført på den ufullstendige positivlisten for plasttilsetningsstoffer for bruk i kontakt med næringsmidler. Stoffer som ikke er oppført på denne listen kan inntil videre benyttes under henvisning til Matemballasjeforskriftens §2, som sier at matemballasje, under normale eller forutsigelige bruksvilkår, ikke skal avgi stoffer til næringsmidler i en slik mengde at de kan utgjøre en helsefare eller føre til uakseptabel endring i næringsmidlenes sammensetning, herunder forringelse av deres sensoriske egenskaper (1). NETSA er listet opp i det synoptiske dokumentet for matemballasje med informasjon om at mangelfulle data foreligger, og at en TDI-verdi ennå ikke er etablert (2). NETSA er godkjent av U. S. Food and Drug Administration (FDA), USA, som indirekte tilsetningsstoff i mat, i lim og belegg (3). NETSA er listet i CEDI/ADI databasen til FDA med kumulativt estimert daglig inntak (CEDI) på 0,00035 mg/kg kroppsvekt/dag og med konsentrasjon i mat på 7 ppb (µg/kg) (4). ADI var ikke oppgitt her.

### 5. Toksikologi

NETSA opptrer under flere CAS-numre; 8047-99-2 gjelder for blandinger av de tre isomerene N-etyl-o-toluensulfonamid med to ulike CAS-nr. 1077-56-1 og 80-37-2 oppgitt i forskjellige kilder, N-etyl-p-toluensulfonamid CAS-nr. 80-39-7 og N-etyl-m-toluensulfonamid CAS-nr. 66898-18-8. Det ble søkt etter toksikologiske data for alle disse CAS-numrene, men få opplysninger ble funnet.

#### ***Følgende opplysninger om toksiske effekter ble funnet:***

- kan være irriterende for hud og luftveier og mildt irriterende i øyne (5).
- er oppgitt som "non-sensitizer" i "dermal sensitization guinea pig maximization assay", dvs. skal ikke gi allergisk kontakt-dermatitt (6).
- blandingen av isomerer (CAS-nr. 8047-99-2) ble av NTP etter totalvurdering bedømt som svakt positivt mutagen basert på positive funn i Ames test i *Salmonella typhimurium* stamme TA1535 uten metabolsk aktivering (7). CAS-nr. 80-39-7 (N-etyl-p-toluensulfonamid) ble vurdert som negativ i denne NTP-databasen. CAS-nr. 1077-56-1 og 80-37-2 ble ikke funnet i denne databasen.
- lite akutt toksisk; letal dose 50 (LD50) var 2,25 g/kg kroppsvekt i rotter ved oral eksponering med effektene gastritt og blødning (5). Laveste letale dose i kanin ved oral eksponering var 2 g/kg med gastritt og normocytisk anemi. Letal dose ved eksponering via hud hos kanin var >10 g/kg.
- NETSA er ikke funnet oppført i databaser over stoffer med kreftfremkallende effekt; IARC, NTP, ACGIH, OSHA.

På grunnlag av de svært mangelfulle toksikologiske opplysningene som foreligger om NETSA er det ikke mulig å gjøre en fullstendig risikovurdering som fører fram til en verdi for tolerabelt inntak, som kan sammenholdes med de påviste funnene av NETSA utlekket fra ostefilm.

## 6. Eksponeringsberegning

Begrepet "Threshold of Toxicological Concern" (TTC) er et prinsipp som refererer til muligheten for å etablere en terskelverdi for human eksponering for alle kjemikalier, som er slik at eksponering under denne terskelverdien ikke utgjør en signifikant helserisiko (8). U.S. Food and Drug Administration (FDA) etablerte i 1995 dette begrepet som basis for sin regulering av indirekte tilsetningsstoffer til mat, bl.a. kjemikalier utlekket fra emballasje. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) har adoptert dette prinsippet i sine evalueringer av aromastoffer, og en eksponering for et kjemikalie på under 1,5 µg/person/dag ble der foreslått som en TTC-terskelverdi. The European Commission's Scientific Committee on Food (SCF) har også vurdert anvendelsen av dette prinsippet.

TTC-prinsippet ble vurdert videre av en ekspertgruppe under The International Life Sciences Institute (ILSI) i Europa i 2003, og framgangsmåten for anvendelsen av prinsippet ble da mer differensiert etter grad av toksisitet (9). De konkluderte med at TTC-prinsippet kan anvendes for kjemikalier som fins i lave mengder i mat og som det mangler toksisitetsdata for, forutsatt at det foreligger et godt inntaks-estimat. Det vil da være mulig å bestemme en grenseverdi for inntak for mange kjemikalier selv uten fullstendige toksikologiske data, basert på deres kjemiske struktur og kjent toksisitet av kjemikalier med liknende struktur. Stoffene gjennomgår en vurdering i flere trinn. For stoffer uten en struktur som antyder mulig gentoksisk effekt regnes et estimert inntak på 1,5 µg/person/dag som TTC-verdi. Stoffe som er gentoksiske, men som ikke ut fra sin struktur er høy-potente karsinogener, har fått en TTC-verdi på 0,15 µg/person/dag. Det betyr at inntak under denne verdien skal utgjøre en neglisjerbar helserisiko (lav sannsynlighet for livstids-kreftrisiko over 1 per 10<sup>6</sup>).

Selv om TTC-prinsippet ikke er formelt vedtatt i EU ennå, vil vi anvende denne tankegangen på en vurdering av de påviste mengdene av NETSA i ostefilm. Hvis man antar at ost er pakket i flerlagspakkemateriale som har en migrasjonsverdi på 13 mg NETSA per kg, hvilket var den høyeste målte verdien som ble funnet i vannsimulant fra ostefilm i analyseprosjektet, kan en person spise maksimalt 0,12 g av denne osten per dag før han/hun overskrider TTC-verdien på 1,5 µg/person/dag. Ifølge den nasjonale kostholdsundersøkelsen NORKOST (*n*=2672) (10) blir det blant den voksne befolkningen spist i gjennomsnitt 34 g ost per dag, mens høykonsumentene av ost (95 persentilen) spiser 84 g ost per dag (bare blant de som spiser ost). Tallene inkluderer alle typer av ost, dvs. gulost og brunost, samt myke smørbare oster. Et slikt konsum vil med en migrasjon på 13 mg NETSA per kg ost, føre til at gjennomsnittlig og høyt daglig inntak av NETSA, blir henholdsvis 0,4 mg og 1,1 mg. Dette er 267, respektive 733, ganger TTC-verdien på 1,5 µg/person/dag. Hvis man baserer beregningene på migrasjonsverdien på 4,1 mg NETSA per kg ost, som var den høyeste målte verdien som ble funnet i fettsimulant (korrigert for lavere fettinnhold i ost sammenliknet med simulant) i analyseprosjektet, vil gjennomsnittlig og høyt inntak av det aktuelle stoffet bli henholdsvis 0,1 mg og 0,3 mg. Dette er 67, respektive 200, ganger TTC-verdien på 1,5 µg/person/dag.

Resultatene fra beregningene viser dermed at mange i befolkningen vil kunne overskride TTC-verdien kun ved å spise ost. Hvis verdien for gentoksiske stoffer (0,15 µg/person/dag) skal legges til grunn blir overskridelsene av TTC-verdien 10 ganger høyere. Det er derfor et klart behov for mer grundige toksikologiske vurderinger av dette stoffet i de påviste utlekkede mengdene fra ostefilm.

Som nevnt ovenfor bygger TTC-prinsippet på vurdering av et kjemikalie ut fra strukturlikhet med andre kjemikalier hvor man har mer toksikologiske data. Det er derfor verdt å nevne her

at o-toluensulfonamid, som mangler N-etyl-gruppen, CAS-nr. 88-19-7, er av International Agency for Research on Cancer (IARC) klassifisert i gruppe 2B: "possibly carcinogenic to humans" på grunnlag av begrensede data i dyr (5). Dette underbygger også behovet for mer toksikologiske data om NETSA.

## 7. Konklusjon

Blandingen av isomerer av NETSA er vist å ha en mutagen effekt, om enn svak og kun påvist i bakterier. Det kan derfor per i dag ikke utelukkes en mulig helsefare ved inntak av dette stoffet i de påviste mengdene funnet i analyser av simulert i kontakt med disse pakkematerialene. Mer toksikologiske data er nødvendig for å kunne gjøre en fullstendig risikovurdering som fører fram til en verdi for tolerabelt inntak, som kan sammenholdes med de påviste funnene av NETSA utlekket fra ostefilm.

## 8. Referanser

1. Forskrift om materialer og gjenstander i kontakt med næringsmidler (matemballasjeforskriften), FOR-1993-12-21-1381, 01.01.1994. <http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdata/for/sf/hd/hd-19931221-1381.html&dep=alle&titt=matemballasje&>.
2. The synoptic document. Provisional list of monomers and additives notified to European Commission as substances which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs (updated to 25 July 2003). [http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/foodcontact/synoptic\\_doc\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/foodcontact/synoptic_doc_en.pdf).
3. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>.
4. U.S. Food and Drug Administration, CFSAN/Office of Food Additive Safety, CEDI/ADI Table. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-tedi.html>.
5. The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS (R)), from U.S. Government Public Health Service, through MDL Information Systems, Inc., San Leandro, CA, USA.
6. Enslein, K., Gombar V.K., Blake, B.W., Maibach, H.I., Hostynek, J.J., Sigman, C.C. and Bagheri, D. A quantitative structure-toxicity relationships model for the dermal sensitization guinea pig maximization assay. Food Chem. Toxicol., **35**, 1091-1098, 1997.
7. The National Toxicology Program (NTP) Database Search, [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm).
8. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet. Report of a workshop held on 5-6 October 1999 in Paris, France. ILSI Europe Report Series, ILSI Europe, 2000.
9. Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G., and Würtzen, G. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food Chem. Toxicol., **42**, 65-83, 2004.
10. Solvoll, K., og Johansson, L. NORKOST 1997. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alder 16-79 år.