



**WETENSCHAPPELIJK COMITÉ
VAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID
VAN DE VOEDSELKETEN**

ADVIES 26-2008

**Betreft : Carcinogene en/of genotoxische risico's in levensmiddelen: *inleiding*
(dossier Sci Com 2007/09: eigen initiatief).**

Advies gevalideerd door het Wetenschappelijk Comité op 10 oktober 2008.

Samenvatting

Het Wetenschappelijk Comité opende op eigen initiatief een dossier m.b.t. carcinogene en/of genotoxische risico's in de voeding. In dit eerste advies wordt de problematiek en worden de concepten dosis-respons, 'margin of exposure' (MOE), 'threshold of toxicological concern' (TTC) en 'as low as reasonable achievable' (ALARA) waarmee carcinogene en/of genotoxische risico's geëvalueerd kunnen worden, uiteengezet. Wanneer advies verstrekt wordt aan de risicomangers, dienen deze concepten de nodige omkadering te krijgen en gepaard te gaan met de experten opinie.

In bijlage van het advies wordt een overzicht gegeven van relevante carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding waaronder proces- en milieucontaminanten, residuen van pesticiden en farmaceutische stoffen, natuurlijk voorkomende contaminanten en migratieresiduen van contactmaterialen.

Summary

Advice 26-2008 of the Scientific Committee of the FASFC on carcinogenic and/or genotoxic risks in food: introduction

The Scientific Committee started a self tasking study on carcinogenic and/or genotoxic risks in food. In this first advice, the topic is introduced and the concepts dose-response, 'margin of exposure' (MOE), 'threshold of toxicological concern' (TTC) and 'as low as reasonable achievable' (ALARA), with which carcinogenic and/or genotoxic risks can be assessed, are presented. When advice is given to risk managers, these concepts need to be viewed in the right framework and to be accompanied by expert opinion.

In annex of the advice an overview of relevant carcinogenic and/or genotoxic substances in food is presented including process and environmental contaminants, residues of pesticides and pharmaceutical substances, naturally occurring contaminants and migration residues of contact materials.

Sleutelwoorden

Carcinogeen, genotoxisch, chemisch, MOE (margin of exposure)

1. Referentietermen

1.1. Doelstelling

De belangrijkste doelstelling van dit dossier is om te komen tot een gerangschikte lijst van relevante carcinogene en/of genotoxische risico's in levensmiddelen aan de hand waarvan eventueel voorstellen bestemd voor het controlebeleid geformuleerd kunnen worden en lacunes in wetenschappelijke gegevens aangeduid kunnen worden. Dit advies is een inleiding op het onderwerp en bevat een eerste globaal overzicht van relevante carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding.

1.2. Definities

- ADI: De 'acceptable daily intake' of 'aanvaardbare dagelijkse inname' is de hoeveelheid van een bepaalde verbinding, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die gedurende een volledige levensduur dagelijks kan ingenomen worden, zonder dat hierdoor gezondheidsproblemen ontstaan; typische formule gebruikt voor voedingsadditieven en pesticiden (in tegenstelling tot tolereerbare dagelijkse inname (TDI : tolerable daily intake) gebruikt voor contaminanten) (FAVV, 2005a).
- BMDL10: De 'benchmark dose' (BMD) is een gestandaardiseerd referentiepunt dat bekomen wordt door mathematische modellering van experimentele data uit dierproeven. De BMD schat de dosis die een lage, maar meetbare respons induceert (meestal 5 of 10% incidentie boven de controle). De 'benchmark dose low level' of BMDL is de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de BMD (EFSA, 2005b).¹
- Carcinogeen: kankerverwekkend; dat een abnormale groei van bepaalde weefsels veroorzaakt (FAVV, 2005a)
- Genotoxisch: schade veroorzakend aan het genetisch materiaal (zowel op chromosomaal (aneuploïde, breuken, ...) als op DNA niveau) (FAVV, 2005a)
- NOAEL: De "No Observed Adverse Effect Level 'of dosis zonder waarneembaar schadelijk effect (uitgedrukt in mg / kg lichaamsgewicht per dag) is de grootste concentratie of hoeveelheid van een stof gevonden via experimenten of waarneming die niet leidt tot schadelijke wijzigingen van de morfologie, de functionele capaciteit, de groei, de ontwikkeling of de levensduur van de doelorganismen onder nauwkeurig omschreven blootstellingscondities (WHO, 1994).
- Risicoanalyse: een proces bestaande uit drie samenhangende onderdelen: risico-evaluatie, risicomanagement en risicocommunicatie. Bijkomende verduidelijking is te vinden in de brochure van het FAVV (FAVV, 2005a).
- T25: chronische dagelijkse dosis per kg lichaamsgewicht die (na correctie voor spontane incidentie) bij 25% van de proefdieren binnen de standaardlevensduur van die soort tumoren op een specifieke weefsellocatie veroorzaakt (Dybing *et al.*, 1997).

TD₅₀: De 'toxische dosis' of TD₅₀ is vergelijkbaar met de 'lethale dosis' of LD₅₀ en is de dosis die een toxisch effect veroorzaakt bij 50% van de proefdieren (meer specifiek: de chronische dagelijkse dosis, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die wanneer toegediend gedurende de standaardlevensduur van de species, de probabilmiteit om tumorvrij te blijven, halveert) (EFSA, 2005b).²

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 13 april 2007, 14 juni 2007, 8 oktober 2007, 18 maart 2008 en 29 mei 2008 en de plenaire zitting van 10 oktober 2008;

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies :

¹ Een programma voor de bepaling van de BMD is gratis beschikbaar op de U.S. EPA ('U.S. Environmental Protection Agency') website (<http://www.epa.gov/NCEA/bmds/index.html>).

² TD₅₀ waarden voor een aantal chemische stoffen worden weergegeven in de 'Carcinogenic Potency Database' (<http://potency.berkeley.edu/index.html>).

2. Inleiding

Dit dossier betreft een eigen initiatief dossier van het Wetenschappelijk Comité met als thema de problematiek van carcinogene en/of genotoxische risico's in de voeding. Gezien de omvang van deze problematiek, wordt het dossier beperkt tot hoofdzakelijk chemische stoffen en de humane voeding (diervoeders worden enkel in beschouwing genomen als er transfer mogelijk is naar de mens zoals bv. het geval is voor mycotoxines in diervoeders, dioxines in vis, ...).

Dit advies behelst voornamelijk een inleiding tot de problematiek. In bijlage van dit advies wordt een lijst gegeven van relevante carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding. Het is de bedoeling om in een volgende fase te komen tot een gerangschikte lijst aan de hand waarvan eventueel suggesties geformuleerd kunnen worden voor het controleprogramma van het Agentschap en lacunes aangeduid kunnen worden in de beschikbare, wetenschappelijke kennis. Deze lijst kan eveneens een handig hulpmiddel zijn voor de operatoren in het kader van een HACCP studie ('Hazard Analysis of Critical Control Points').

3. Risicoanalyse van carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding

Carcinogene/genotoxische stoffen kunnen van nature (bv. ethylcarbamaat), als schimmeltoxine (bv. aflatoxine), of als milieucontaminant (bv. dioxines) voorkomen in levensmiddelen, of gevormd worden tijdens bereidingsprocessen zoals koken (bv. acrylamide, heterocyclische amines, polycyclische aromatische koolwaterstoffen).

Stoffen die opzettelijk aan levensmiddelen worden toegevoegd, rechtstreeks (bv. additief) of onrechtstreeks (bv. de residu's van technologische hulpstoffen, pesticiden, veterinaire geneesmiddelen of contactmaterialen) worden voordat ze op de markt gebracht worden, beoordeeld op hun genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

3.1. Lijst van relevante carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding

Op basis van de IARC classificatie³ werd een eerste (niet-exhaustieve) lijst opgesteld van relevante carcinogene (genotoxische) chemische stoffen die in levensmiddelen kunnen voorkomen. Naast de verbindingen die in IARC groep 1 (carcinogeen voor de mens), groep 2a (waarschijnlijk carcinogeen voor de mens) en groep 2b (mogelijk carcinogeen voor de mens) gecatalogeerd staan, bevat de lijst bijkomende relevante verbindingen. De lijst wordt weergegeven in **bijlage**.

De lijst werd onderverdeeld in 5 groepen, nl.:

1. procescontaminanten (verbindingen die gevormd worden bij de her- en verwerking van levensmiddelen zoals bv. verhitten, pyrolyse, ...)
2. milieucontaminanten (verbindingen die bv. door historische industriële activiteit in het milieu en aldus in de voedselketen terecht komen)
3. residuen van pesticiden en farmaceutische stoffen (deze groep bevat voornamelijk niet toegelaten pesticiden en veterinaire, farmaceutische stoffen waarvan residuen kunnen voorkomen als milieucontaminant, op geïmporteerde producten of door accidenteel of niet-geautoriseerd gebruik)
4. natuurlijk voorkomende contaminanten (verbindingen die van nature aanwezig zijn in planten of verbindingen die gevormd worden door micro-organismen zoals schimmels, cyanobacteriën, ...)
5. migratieresiduen van contactmaterialen (contaminatie van de voeding door migratie van stoffen van bv. de verpakking naar het levensmiddel)

Naast hun status volgens de IARC klassering, bevat de overzichtslijst eveneens de waarden die in het kader van de programmatie van de controles toegekend worden door het FAVV aan de ernst van de schadelijke gevolgen voor de voedselveiligheid en/of voor de dierlijke en

³ International Agency for Research on Cancer; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.ph>

plantaardige productie, die verbonden zijn aan de aanwezigheid van bepaalde parameters in de voeding. De werkmethode, de criteria bij de quotering en de resultaten van de door het Wetenschappelijk Comité uitgevoerde evaluatie van deze waarden zijn weergegeven in Sci Com advies 40-2005 (+ amendement) (FAVV, 2005b).

In de lijst met pesticiden werd naast de IARC klassering de EU classificatie weergegeven.⁴ In deze classificatie wordt voor de carcinogene verbindingen onderscheid gemaakt tussen categorie 1 (carcinogeen voor de mens, op basis van epidemiologische data), categorie 2 (vermoedelijk carcinogeen voor de mens - carcinogeen voor dieren, op basis van dierproeven) en categorie 3 (mogelijk carcinogeen - onvoldoende data). Verbindingen uit categorieën 1 en 2 krijgen de frase 'R45, kan kanker veroorzaken' (of 'R49, kan kanker veroorzaken bij inademing'). Verbindingen uit categorie 3 krijgen de frase 'R40, beperkt bewijs van carcinogeen effect' toegewezen. (In de tabel komt ook R46 voor; d.w.z. 'kan erfelijke genetische schade veroorzaken'.)

3.2. Rangschikking van carcinogene en/of genotoxische stoffen

Er zijn verschillende benaderingen om het risico van (genotoxische) carcinogenen te evalueren, afhankelijk van de hoeveelheid beschikbare gegevens. Voor de bepaling van de dosis-respons relatie en de 'margin of exposure' (MOE) dienen voldoende data voorhanden te zijn. Indien dit niet het geval is, wordt soms geopteerd voor een 'threshold of toxicological concern' (TTC).

3.2.1. Extrapolatie van dosis-respons gegevens

De dosis-respons relatie kan gedefinieerd worden als de relatie tussen de omvang van de blootstelling (dosis) aan een chemisch, biologisch of fysisch agens en de ernst en/of frequentie van de geassocieerde gezondheidseffecten (respons) (FAVV, 2005a).

Het bepalen van de dosis-respons relatie van een (genotoxisch) carcinogeen is zeer gecompliceerd (WHO, 2004). De dosis-respons relatie hangt niet alleen af van de dosis waaraan een persoon wordt blootgesteld, maar ook van de blootstellingsduur, het gebruikte vehiculum (bv. olie of glycerol) en de wijze waarop de stof het lichaam binnen komt (via de huid, de longen, oraal of intraveneus). Het effect, of de respons, wordt bepaald m.b.v. grootschalige dierproeven. Het risico voor de mens dat verbonden is aan de verbinding, kan numeriek bekomen worden door de dosis-respons data uit de dierproeven te middelen en te extrapoleren of door lineaire extrapolatie van de TD₅₀, de T25 of de BMDL10 naar lagere dosissen of concentraties.

Het wiskundig model dat gebruikt wordt om een referentiepunt voor de extrapolatie (zoals een BMDL10 of T25) af te leiden, heeft weinig invloed op de numerieke schatting van het risico. De numerieke schatting van het risico wordt wel sterk beïnvloed door het wiskundig model dat voor de extrapolatie naar voor de mens relevante dosissen wordt geselecteerd (Barlow *et al.*, 2006). De lineaire extrapolatie van een referentiepunt is een algemeen gebruikte methode, omdat veelal verondersteld wordt dat dit resulteert in de bovengrens van het risico. (Lineaire extrapolatie van de T25 of de BMDL10 naar een risico van 1 op een miljoen bv. is equivalent aan het delen van de T25 door 250.000 en de BMDL10 door 100.000.) De output is echter eerder een bovengrens van het risico voor de geteste species en niet een mathematische schatting van het reële risico voor de mens (O'Brien *et al.*, 2006). Een lineaire extrapolatie over vele grootteordes reflecteert niet de onderliggende biologische processen of de mogelijk significante niet-lineariteit van de dosis-respons verhouding buiten het waarneembare domein.

Bij lage concentraties of dosissen is de dosis-respons relatie voor genotoxische verbindingen vermoedelijk niet lineair, onder meer omdat het potentieel genotoxisch effect afhankelijk is van de snelheid van DNA herstel en celproliferatie, welke concentratieafhankelijk zijn. Ook i.g.v. carcinogene effecten is er vermoedelijk een afwijking van de lineariteit bij lagere

⁴ Commission Directive 2001/59/EC of 6/08/2001 adapting to technical progress for the 28th time Council directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances

concentraties omdat de ontwikkeling van kanker een proces is van meerdere stappen met verschillende genetische wijzigingen die progressief kunnen leiden tot kwaadaardige tumoren. In de literatuur worden een aantal wiskundige modellen voorgesteld om het potentieel risico op kanker vanuit de dosis-respons gegevens die op basis van dierproeven verkregen werden, tot op het blootstellingsniveau van de mens te extrapoleren. Echter, de resulterende risicoschatting is afhankelijk van het gebruikte wiskundig model. Wanneer dezelfde dosis-respons gegevens gebruikt worden, maar een verschillend model, kunnen de berekende dosissen die verbonden zijn aan zeer lage risico's een aantal grootteordes van elkaar verschillen.

Een groot nadeel van extrapolatie van dosis-respons gegevens is dat dergelijk bekomen theoretische, numerische waarde vatbaar is voor misinterpretatie omdat ze beschouwd kan worden als een realistische weergave van het eigenlijke risico.

3.2.2. 'Margin of exposure' of MOE

Het Wetenschappelijk Comité van het EFSA raadt het gebruik van de 'margin of exposure' of MOE aan om het risico dat verbonden is aan (genotoxische) carcinogenen weer te geven (EFSA, 2005b). De MOE is de ratio tussen een bepaald punt op de dosis-respons curve en de blootstelling. De grootte van de MOE geeft een indicatie over de mogelijke omvang van het risico; hoe groter de MOE, hoe kleiner het risico van de blootstelling aan de betreffende verbinding. De berekening van de MOE vereist de selectie van een geschikt referentiepunt op de dosis-respons curve (bv. BMD, BMDL10, T25) en een schatting van de blootstelling. Afhankelijk van het blootstellingspercentiel of de aard van het referentiepunt waarop de MOE gebaseerd is, worden verschillende MOE waarden bekomen. Voor de interpretatie van de MOE dient bijkomende informatie gegeven te worden over de onzekerheden, de veronderstellingen en de beperkingen in de gegevens die gebruikt worden voor de berekening van de MOE ratio. Onzekerheden in de blootstellingsschatting wegen evenveel door op de MOE waarde als onzekerheden in de dosis-respons relatie. Bij de interpretatie van de MOE zouden de inter- en intraspecies verschillen, de aard van het carcinogeen proces, en het referentiepunt op de dosis-respons curve overwogen dienen te worden (O'Brien *et al.*, 2006).

Een verbinding met een MOE van 10.000 of hoger wordt, wanneer deze op de BMDL10 van dierproeven gebaseerd is, vanuit het standpunt van de volksgezondheid als weinig belangrijk beschouwd en zou van lage prioriteit zijn m.b.t. te nemen beheersmaatregelen, ofschoon een dergelijke MOE het toepassen van maatregelen om het risico te verlagen, niet mag uitsluiten. Een MOE van 10.000 of hoger wordt evenwel niet als weinig belangrijk beschouwd indien er vele onzekerheden zijn in de berekening, de MOE berekend werd op basis van de T25, of indien het toxicologisch referentiepunt gebaseerd is op een gebrekkig gegevensbestand.

Analoog met de MOE, is de 'exposure potency index' (EPI) die door Health Canada gebruikt wordt in het kader van de 'Canadian Environmental Protection Act' voor verbindingen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn (Health Canada, 1994). De EPI stelt de ratio voor van de gemiddelde blootstelling van de bevolking en de dosis die bij 5% van de proefdieren tumoren veroorzaakt. Verbindingen met een EPI waarde van 2×10^{-4} of meer worden prioritair beschouwd, met een EPI waarde tussen 2×10^{-4} en 2×10^{-6} matig prioritair en met een EPI waarde beneden 2×10^{-6} weinig prioritair. De EPI kan beschouwd worden als de reciproque van de MOE, waarbij de reciproque van de EPI overeenkomt met MOE waarden beneden 5000 (hoge prioriteit), tussen 5000 en 500.000 (gematigde prioriteit) en boven 500.000 (lage prioriteit) (O'Brien *et al.*, 2006).

3.2.3. Voorbeelden van de toepassing van de MOE in de classificatie van carcinogene en/of genotoxische stoffen

In onderstaande tabel worden een aantal MOE waarden uit de literatuur weergegeven. Voor acrylamide worden verschillende MOE waarden bekomen afhankelijk van de blootstellingsdata die bij de berekening gebruikt werden. Het verschil dat waargenomen wordt tussen de MOEs voor benzo[a]pyreen is grotendeels te wijten aan een twintigvoudig verschil van de BMDL10 waarden eerder dan aan een verschillende blootstellingsschatting. De

berekeningen van O'Brien *et al.* (2006) zijn gebaseerd op heptacellulaire tumoren in ratten die benzo[a]pyreen toegediend kregen, terwijl de JECFA (2005) BMDL10 waarde gebaseerd is op een carcinogeniteitsstudie bij muizen die een mengsel van polyaromatische koolwaterstoffen (PAKs) in koolteer dat representatief was voor de genotoxische en carcinogene PAKs in de voeding, toegediend kregen. Deze vergelijking van MOEs illustreert de afhankelijkheid van de MOE waarde van de geselecteerde data. Om een zinvolle vergelijking van MOEs uit verschillende studies te maken, een equivalente kwaliteit van de gegevens en de methodologie van de data-analyse noodzakelijk is. Evenwel dient de MOE niet zozeer geïnterpreteerd te worden volgens de exacte waarde, maar veeleer volgens de situering van de waarde in verschillende klassen van prioriteit ('low concern' – 'high concern').

Tabel. 'Margins of exposure' (MOEs) voor een aantal carcinogene (genotoxische) stoffen in de voeding

T25 (mg/kg bw/day)	BMDL10 (mg/kg bw/day)	Inname (a) (ng/kg bw/day)	MOE		Opmerkingen	Ref.		
			T25	BMDL10				
Acrylamide								
0,65	0,31	410	1600	760	gemiddelde blootstelling ♂ (Noorwegen)	(1)		
		420	1600	740	gemiddelde blootstelling ♀ (Noorwegen)	(1)		
		430	1500	720	gemiddelde blootstelling (USA)	(1)		
		920	710	340	90P blootstelling (USA)	(1)		
		2310	280	130	90P blootstelling 2-5 jarigen (USA)	(1)		
		1000 / 2 ^(e)		200 / 50	gemiddelde/hoge blootstelling	(2)		
		4000		2000 / 500		(2)		
0,3		1000 / 4000		300 / 75	gemiddelde/hoge blootstelling	(2)		
Aflatoxine B₁								
0,50 x 10 ⁻³	0,16 x 10 ⁻³	0,25	2000	640	blootstelling (Zwitserland)	(1)		
		0,3	1700	530	gemiddelde blootstelling (Europa)	(1)		
		2,0	250	80	gemiddelde blootstelling (Verre Oosten)	(1)		
Benzo[a]pyreen								
2,4	2,0	10-15	160000- 240000	130000-	T25: niet-lineaire dosis-respons relatie	(1)		
				200000	blootstelling (Zwitserland)			
	0,1	4 / 10			25000 /	gemiddelde/hoge blootstelling	(2)	
					10000	benzo[a]pyreen werd gebruikt als merker van de blootstelling voor 13 genotoxische en carcinogene PAKs ^(b)		
					17900 /	Mediane / hoge (P97,5) inname		(5)
	10800	benzo[a]pyreen						
	0,17	10,7 /	18,0	15.900 /	Mediane / hoge (P97,5) inname PAK2 ^(f)	(5)		
0,34	19,5 /	34,5	17500 /	9500	Mediane / hoge (P97,5) inname PAK4 ^(f)	(5)		
				9900				
0,49	28,8 /	51,3	17000 /	9600	Mediane / hoge (P97,5) inname PAK8 ^(f)	(5)		
1,3-dichloro-2-propanol								
	3,3	51 / 136		65000 /	gemiddelde/hoge (incl. kleine kinderen)	(3)		
				24000	blootstelling			
Dimethylnitrosamine								
0,15	0,06	14	11000	4300	blootstelling aan N-nitrosodimethylamine en N-nitrosopyrrolidine (Zwitserland)	(1)		
Ethylcarbamaat								
1,0	0,28	20	50000	14000	exclusief alcoholische dranken	(1)		
		70	14300	4000	inclusief wijn ^(c)	(1)		
		2000	500	140	inclusief cognac op basis van steenvruchten ^(c)	(1)		
		0,3	15 / 80			20000 /	gemiddelde (voeding) / hoge (voeding +	(2)
						3800	alcoholische dranken) blootstelling	
0,3		17		18000	exclusief alcoholische dranken	(4)		

		33-65		5000	inclusief alcoholische dranken	(4)
		558		600	bij hoge consumptie van cognac en tequila	(4)
PhIP (phenyl imidazopyridine)						
2,0	1,25	4,8 – 7,6	260000- 420000	170000- 260000	gemiddelde blootstelling (USA)	(1)

^(a) geschatte blootstelling via de voeding

^(b) Volgende PAKs werden als duidelijk genotoxisch en carcinogeen beschouwd door het JECFA: benz[*a*]anthraceen, benzo[*b*]fluorantheen, benzo[*j*]fluorantheen, benzo[*k*]fluorantheen, benzo[*a*]pyreen, chryseen, dibenz[*a,h*]anthraceen, dibenzo[*a,e*]pyreen, dibenzo[*a,h*]pyreen, dibenzo[*a,l*]pyreen, dibenzo[*a,l*]pyreen, indeno[1,2,3-*cd*]pyreen en 5-methylchryseen.

^(c) er dient opgemerkt te worden dat de concentraties van ethylcarbamaat in alcoholische dranken, en in het bijzonder in cognac, tegenwoordig veel lager zijn waardoor deze schattingen de huidige blootstelling niet weergeven.

^(e) De berekening van de MOE is gebaseerd op een NOEL waarde i.p.v. op een BMDL10.

^(f) PAK2 = benzo[*a*]pyreen en chryseen; PAK4 = benzo[*a*]pyreen, chryseen, benz[*a*]anthraceen en benzo[*b*]fluorantheen; PAK8 = benzo[*a*]pyreen, benz[*a*]anthraceen, benzo[*b*]fluorantheen, benzo[*k*]fluorantheen, benzo[*ghi*]peryleen, chryseen, dibenz[*a, h*]anthraceen en indeno[1,2,3-*cd*]pyreen

(1) O'Brien *et al.* (2006)

(2) JECFA (2005)

(3) JECFA (2006)

(4) EFSA (2007)

(5) EFSA (2008)

Op basis van de afgeleide MOE waarden kan een zekere rangschikking gemaakt worden van de carcinogene en/of genotoxische stoffen. Hoge MOE waarden worden geobserveerd voor PhIP en benzo[*a*]pyreen, terwijl de MOE waarden voor aflatoxine B1 en acrylamide drie ordes van grootte kleiner zijn. Aldus lijkt in het kader van de voedselveiligheid acrylamide bv. prioritair t.o.v. de PAKs (benzo[*a*]pyreen). Er dient evenwel opgemerkt te worden dat de MOE waarden die vermeld worden, enkel betrekking hebben op blootstelling via de voeding. Voor verschillende stoffen (bv. de PAKs, nitrosamines, ...) zijn er ook andere bronnen van blootstelling waar rekening mee gehouden dient te worden indien een rangschikking in het kader van de volksgezondheid gemaakt dient te worden.

3.2.4. 'Threshold of toxicological concern' of TTC

De 'threshold of toxicological concern' (TTC) is een pragmatisch hulpmiddel voor de bepaling van het risico dat gebaseerd is op het principe om een blootstellingsdrempelwaarde voor alle chemische verbindingen vast te leggen, waaronder het risico voor de volksgezondheid weinig waarschijnlijk is (Kroes *et al.*, 2004). Het TTC principe breidt het ADI (aanvaardbare dagelijkse inname) concept uit door, wanneer toxicologische data ontbreken, een 'virtueel veilige' waarde voor te stellen die gebaseerd is op de toxiciteit van verbindingen met gelijkaardige chemische, structurele kenmerken. Een beslissingsboom werd ontworpen als leidraad bij de toepassing van het concept. Via een aantal vragen m.b.t. de geschiktheid van het TTC concept voor de betreffende verbinding, de aan-/afwezigheid van structurele indicaties van genotoxiciteit en de structuur van de verbinding, wordt nagegaan hoe een blootstellingsdrempel gerelateerd is t.o.v. het relevante blootstellingsniveau van de mens. De beslissingsboom is enkel toepasbaar op chemische verbindingen met gekende structuur en lage moleculaire massa (bv. niet voor polymeren of stoffen die kunnen accumuleren in het lichaam zoals dioxines en zware metalen) (Barlow, 2005; Kroes *et al.*, 2004). Voorgestelde blootstellingsdrempels of TTC waarden zijn 0,15; 1,5; 18; 90; 540 of 1800 µg/persoon per dag. Aldus wordt in deze benadering een blootstelling beneden 0,15 µg/dag (of 0,0025 µg/kg lichaamsgewicht per dag) als een verwaarloosbaar risico beschouwd wanneer een stof genotoxisch is of wanneer de structuur van de stof wijst op een genotoxisch potentieel effect, en wanneer de stof niet behoort tot de groep van structuren die geïdentificeerd werden als waarschijnlijk de meest krachtige genotoxische carcinogenen (aflatoxine-achtige verbindingen, azoxy- en nitrosoverbindingen) (Barlow *et al.*, 2006).

Het TTC concept is een praktische en gematigde benadering om het risico te formuleren wanneer de blootstelling zeer laag is en adequate toxicologische gegevens ontbreken. Een grote beperking van het concept is de onzekerheid die voortkomt uit de extrapolatie van de

toxiciteit van een stof met gekende chemische structuur op basis van toxicologische informatie van gelijkaardige chemische stoffen.

3.3. Beheersmaatregelen m.b.t. carcinogene en/of genotoxische stoffen in voeding – het ALARA principe

De moeilijkheid om het risico van carcinogene en/of genotoxische stoffen in levensmiddelen te karakteriseren en te evalueren, is dat er algemeen wordt aangenomen dat zelfs een verwaarloosbaar kleine dosis van deze stoffen een effect heeft. Algemeen beschouwd, is de MOE de meest aangewezen manier om (genotoxische) carcinogene risico's te classificeren met het oog op eventueel te nemen beheersmaatregelen. Het is echter de taak van de risicomangers om de risico's af te wegen tegen andere belangrijke factoren en uit te maken of verdere actie haalbaar, vereist en/of prioritair is om het gehalte aan de carcinogene (genotoxische) stof verder te reduceren of de stof te elimineren uit de voeding. Hierbij dient opgemerkt te worden dat eenzelfde MOE waarde voor verschillende stoffen niet noodzakelijk identieke risico's vertegenwoordigt. Bovendien is zoals onder punt 3.2.3. geïllustreerd werd, een duidelijke beschrijving van de schattingsmethode en bijbehorende veronderstellingen en onzekerheden een essentieel onderdeel van het advies dat aan risicomangers voorgelegd wordt.

Ofschoon de MOE een geschikt hulpmiddel is om prioriteiten vast te stellen m.b.t. het wetenschappelijk onderzoek en de te nemen maatregelen om de blootstelling te reduceren, mag bv. een hoge MOE waarde niet aangewend worden om een verlaging van de normen te rechtvaardigen noch om het ALARA principe ('as low as reasonable achievable') niet toe te passen. Indien de blootstelling aan een genotoxisch carcinogeen op eenvoudige wijze gereduceerd kan worden, dient dit overwogen te worden, ongeacht de berekende MOE (EFSA, 2005b).

Het ALARA principe ('as low as reasonable achievable') is een beheersmaatregel die gebaseerd is op het zo laag mogelijk houden van de blootstelling aan genotoxische carcinogenen. Gelijkaardig aan ALARA is het ALARP principe ('as low as reasonably practicable') dat erkent dat er economische kosten verbonden kunnen zijn aan de reductie van het risico.

De ALARA benadering heeft als voordeel dat enkel bevestiging nodig is van de (*in vivo*) carcinogeniciteit (genotoxiciteit) van een verbinding. Een kwantitatieve evaluatie van de dosis-respons relatie of blootstelling is niet vereist. De benadering is zuiver kwalitatief en eenvoudig te interpreteren (Barlow *et al.*, 2006).

De belangrijkste nadelen van ALARA zijn dat de beschikbare gegevens niet optimaal benut worden en dat de benadering niet bruikbaar is om te komen tot een ordening van de risico's. ALARA maakt geen onderscheid tussen verbindingen met een sterk en zwak carcinogeen potentieel, noch koppelt deze benadering het potentiële gevaar met het niveau van blootstelling of wordt er een raming van het risico gegeven. De benadering levert de risicomanager onvoldoende informatie om de graad van urgentie, de nodige prioritaire acties en de vereiste omvang van de te nemen maatregelen om het risico te reduceren, te beoordelen. Op basis van ALARA wordt eenzelfde advies gegeven, ongeacht het potentiële risico (Barlow *et al.*, 2006).

4. Conclusie

In dit advies werden een aantal concepten om carcinogene (genotoxische) risico's te evalueren, kort toegelicht. De voorgestelde concepten zijn een hulpmiddel en dienen enkel gebruikt te worden in combinatie met experten opinie en de nodige omkadering te krijgen wanneer advies verstrekt wordt aan de risicomangers.

De MOE is een interessante methode om (genotoxische) carcinogene risico's te karakteriseren omdat de MOE informatie over zowel de potentiële toxiciteit als de blootstelling combineert. Echter, de interpretatie van de MOE is complex en bovendien dient er rekening gehouden te worden met de aard en de kwaliteit van de toxiciteitsgegevens alsook met de blootstellingsschatting.

In bijlage van dit advies wordt een lijst van relevante carcinogene en/of genotoxische stoffen in de voeding weergegeven. Uit de ermee gepaard gaande literatuurstudie blijkt dat er gebrek is aan toxicologische gegevens (bv. epidemiologische studies) en representatieve blootstellingsstudies (contaminatie- en consumptiedata) wat de evaluatie van het risico (alsook de bepaling van een MOE waarde) bemoeilijkt. In een volgend advies m.b.t. dit onderwerp, zullen deze lacunes geïllustreerd worden.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert
Voorzitter

Brussel, 15 oktober 2008

Referenties

Barlow, S. Renwick, A., Kleiner, J., Bridges, J., Busk, L., Dybing, E., Edler, L., Eisenbrand, G., Fink-Gremmels, J., Knaap, A., Kroes, R., Liem, D., Müller, D., Page, S., Rolland, V., Schlatter, J., Tritscher, A., Teuting, W. & Würtzen, G. (2006) Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic – Report of an international conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1636-1650.

Barlow S. (2005) Threshold of Toxicological Concern (TTC) – A Tool for Assessing Substances of Unknown Toxicity Present at Low Levels in the Diet. *ILSI Europe Concise Monographs Series*, 1-31.

<http://europe.ilsa.org/NR/rdonlyres/1E2734D3-4E51-4EA7-B062-EA085475BD7C/0/CMThresholdToxicologicalConcern.pdf>

Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D. & Tennant, R.W. (1997). T25: A simplified carcinogenic potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol. Toxicol.* 80, 272-279.

EFSA (2008) Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-136) http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902034842.htm

EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages[1] - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants. (Question number: EFSA-Q-2006-076). http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178655060600.htm

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Committee related to uncertainties in dietary exposure assessment (Request No EFSA-Q-2004-019). *The EFSA Journal* 438, 1-54 http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/sc_committee/sc_opinions/uncertainty_exp.Par.0001.File.dat/sc_op_uncertainty%20exp_en.pdf

EFSA (2005a) EFSA/WHO international conference with support of ILSI Europe on risk assessment of compounds that are both genotoxic and carcinogenic – Summary report. Brussels, 16-18 November 2005. http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/press_room/publications/scientific/1497.Par.0023.File.dat/EFSA_Gentox.pdf

EFSA (2005b) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020). *The EFSA Journal* 280, 1-31. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763354.htm

FAVV (2005a) Wetenschappelijk Comité van het FAVV, Brochure "Terminologie inzake gevaren- en risicoanalyse volgens de Codex alimentarius". http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/doc/thema/SciCom_Term_Nl.pdf

FAVV (2005b) Wetenschappelijk Comité van het FAVV, Advies 40-2005 & amendement: Evaluatie van de waarden die worden toegekend aan de ernst van de schadelijke gevolgen die verbonden zijn aan de aanwezigheid van gevaren m.b.t. voedselveiligheid en/of dierlijke en plantaardige productie (dossier Sci Com 2005/24). http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/avis05_nl.asp

Health Canada (1994) Canadian Environmental Protection Act - Human health risk assessment for priority substances. Environmental Health Directorate. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/existsub/approach/approach_e.pdf

JECFA (2006) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (7 July 2006). Rome, 20-29 June 2006. <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>

JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf

Kroes, R., Renwick, A., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J. & Würtzen, G. (2004) Structure-based thresholds of concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42, 65-83. <http://europe.ilsa.org/NR/rdonlyres/CA0C0F2A-790F-4F92-B3A9-70811961A1BF/0/FCT004201p65.pdf>

O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.

WHO (2004) The International Programme on Chemical Safety (IPCS) - draft document on "Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals" http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/dose_response/en/index.html

WHO (1994) Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental health criteria 170. World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

V. Baeten, D. Berkvens, C. Bragard, J.-P. Buts, P. Daenens, G. Daube, J. Debevere, P. Delahaut, K. Dewettinck, K. Dierick, R. Ducatelle, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, J. Lammertyn, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, J. Van Hoof, C. Van Peteghem

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt het wetenschappelijk secretariaat en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerp advies. De werkgroep was samengesteld uit:

Leden Wetenschappelijk Comité	A. Huyghebaert (verslaggever), V. Baeten, P. Daenens, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier
Externe experts	B. De Meulenaer, J. Tytgat, C. Vleminckx

Wettelijk kader van het advies

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 27 maart 2006.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.

ANNEXE: LIST OF RELEVANT CARCINOGENIC AND/OR GENOTOXIC SUBSTANCES IN FOOD

PROCESS CONTAMINANTS	IARC ^a group	Quot. ^b FASFC	Exposure / Occurrence / Formation	Remarks	Ref.
Acrylamide (AA) CAS 79-06-1	2A	3	AA can be formed in baked, fried and roasted food containing carbohydrates and amino acids (potato products, cereal product, coffee and coffee substitutes, chocolate, black olives...). Smoking, and to a lesser extent AA in drinking water and in cosmetics, can contribute to the total exposure. Different formation mechanisms are reported, but the main route is the Maillard reaction between asparagine and a reducing sugar or different Maillard reaction precursors (such as N-glucosides of asparagine and α -dicarbonyl compounds).	<i>The Sci Com is performing an exposure assessment of the Belgian population to AA (Sci Com dossier 2007/37).</i> Glycidamide, the epoxide derivative of acrylamide, is known as an intermediate in the detoxification process. It has recently been detected in foods (8)	1,3, 14
Benzene CAS 71-43-1	1		The most common exposure to benzene is by means of inhalation within a professional context or due to its presence in the environment. Oral exposure is also possible. Remark that benzene can be formed in soft drinks due to reaction between benzoic acid and ascorbic acid, a reaction that is influenced by pH, heat, ultraviolet light and the presence of certain metallic ions (see <i>Sci Com Advice 21-2006</i>). Benzene can also be categorised as an environmental contaminant (mainly of the air, also of water).		1,2
Chloropropanols 3-Monochloro-propane-1,2-diol (3-MCPD) CAS 96-24-2	x	3	Chloropropanols are thought to occur as a result of processing (acid treatment or presence of HVPs), storage conditions or less frequently from migration from certain food contact materials (packaging treated with epichlorohydrin-based resins) 3-MCPD has been detected in cereal products, soups, meat products, dairy products, baked goods, bread and cooked/cured meat/fish. Soy sauce and related products such as liquid seasoning condiments (e.g. fish sauce, oyster sauce, meat seasoning sauces) are the predominant contributors to dietary exposure to 3-MCPD. 3-MCPD is a by-product in soy sauce and in hydrolysed vegetable protein produced through acid hydrolysis (chlorination of components of fats and oils at high temperature). Although the formation mechanism for 3-MCPD in other foods is not fully understood it is thought that it can be formed via a number of pathways (reactions between naturally present components of food, reactions between component parts of food and chemicals used in the manufacture/packaging of food, reactions resulting from the application of heat to food during processing).	3-MCPD can be also be present as a contaminant in some food additives, in epichlorohydrin / amine copolymers used as flocculants or coagulant aids in water treatment, and may be present in drinking water. 3-MCPD esters have recently been detected in	10,18 11

1,3-Dichloro-2-propanol (1,3-DCP) CAS 96-23-1	x		Available evidence suggests that 1,3-DCP is associated with high concentrations of 3-MCPD in foods. Regulatory control of the latter would therefore obviate the need for specific controls on 1,3-DCP. However, in some cases, 1,3-DCP was detected in absence of 3-MCPD, indicating that 1,3-DCP may be formed independently from 3-MCPD.	refined oils (77).	
Epoxide, epoxy-compounds	x		Epoxy-compounds may be formed through the oxidation of fat. Unsaturated, particularly polyunsaturated such as long chain ω -3 fatty acids, oils are very sensitive to oxidation. The extend of oxidation determines the amount of epoxy-compounds formed as part of a broad range of reaction products. Epoxy-compounds are highly reactive and are suspected carcinogens.	The tendency to include more long-chain poly-unsaturates in food underlines the importance epoxies formed during oxidation.	82, 83
Ethyl carbamate (EC) (urethane, ester of carbamic acid) CAS 51-79-6	2A	3	EC can naturally occur in fermented food and alcoholic beverages, such as spirits (particularly stone-fruit brandies), wine, beer, bread, soy sauce and yoghurt. EC has been found mainly as a by-product of fermentation, through which it is formed from various precursors. The precursors are notably urea (resulting from the degradation of arginine in yeast), hydrocyanic acid (hydrogen cyanide, hydrogen cyanate), citrulline and other N-carbamyl compounds. They react with ethanol during food processing and storage in a reaction promoted by heat. Cyanate is probably the ultimate precursor in most cases, reacting with ethanol to form a carbamate ester.		1,9, 14
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	4	Formaldehyde can be present in Italian cheeses, dried food and fish as a preservative, but it can also be formed during smoking of food. Formaldehyde can also be categorised as a pesticide (some authorised biocides contain formaldehyde). <i>In this respect, the Sci Com is currently treating a dossier concerning the presence of formaldehyde in cultivated mushrooms (Sci Com dossier 2008/16).</i>	Formaldehyde is carcinogenic through inhalation (contaminant of the air). Formaldehyde is cytotoxic. Present EU classification: R40; proposed to be classified as R49.	1,5
Furan CAS 110-00-9	2B	3	Furan is found in a number of foodstuffs that undergo thermal treatment, particularly canned and jarred food. Proposed formation mechanisms are: heating of polyunsaturated fatty acids such as linoleic and linolenic acid, degradation of amino acids (serine and cysteine), degradation of carbohydrates, from ascorbic acid.		1,6
Heterocyclic amines (HAs)	2A 2B		HAs occur in grilled beef and fish, in tobacco smoke. IQ (2-amino-3methylimidazo[4'5-f]quinoline) A- α -C (2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole), Glu-P-2 (2-aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), Glu-P-1 (2-amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), MeA- α -C		1

			(2-amino-3-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>b</i>]indole), MeIQ (2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5- <i>f</i>]quinoline), MeIQx (2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5- <i>f</i>]quinoxaline), PhIP (2-amino-1methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i>]pyridine), Trp-P-1 (3-amino-1,4-dimethyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indole), Trp-P-2 (3-amino-1-methyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indole)		
nitro-PAH	2B 2B 2B 2B 3 3		PAHs can undergo atmospheric reactions with nitrogen oxides to form nitro derivatives. Nitrated PAHs are also directly emitted by diesel and petrol engines, and can be present in cigarette tar, environmental sources. 1-nitropyrene, 2-nitrofluorene 5-nitroacenaphthene 4-nitropyrene 7 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,g</i>]carbazole 1-nitronaphthalene 2-nitronaphthalene	genotoxic genotoxic <i>in vitro</i> (inconclusive <i>in vivo</i>) genotoxic <i>in vitro</i> (not determined <i>in vivo</i>) genotoxic genotoxic <i>in vitro</i> (inconclusive <i>in vivo</i>)	1,13
N-nitrosamines	2A 2B		Nitrosamines are often found in salted, pickled, and/or fermented foods (vegetables, fruits, cheeses, meats, fish products, alcoholic beverages, malt and beer). Nitrosamines may be formed in foods during preservation. Formation can occur under strong acidic conditions, including that of the human stomach (so-called endogenous nitrosation), but also at high temperatures (frying food). They may be formed in certain foods from naturally occurring amines present in food. These amines are nitrosated by agents derived from added nitrite or nitrogen oxides. The latter may be formed by combustion of ambient nitrogen and thus be present in the drying air. <i>N</i> -nitrosodiethylamine (NDEA), <i>N</i> -nitrosodimethylamine (NDMA) <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butylamine, <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -propylamine, <i>N</i> -nitrosomethylvinylamine, <i>N</i> -nitrosopiperidine (NPIP), <i>N</i> -nitrosopyrrolidine (NPYR), <i>N</i> -nitrososarcosine	Note that curing and preservation practices have changed over time, resulting in a marked decrease in the concentration of nitrosocompounds in foods, particularly in Western countries.	1
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)	1 2A 2B	3	Exposure to PAHs usually occurs by breathing air contaminated by wild fires or coal tar, or by eating foods that have been grilled, smoked or direct fire dried. PAHs are mainly a problem for food supplements (Regulation 1881/2006 gives no max. limit for food supplements). benzo[<i>a</i>]pyrene dibenzo[<i>a,l</i>]pyrene, cyclopenta[<i>cd</i>]pyrene, dibenz[<i>a,h</i>]anthracene benz[<i>a</i>]anthracene, benzo[<i>b</i>]fluoranthene, benzo[<i>j</i>]fluoranthene, benzo[<i>k</i>]fluoranthene, dibenzo[<i>a,h</i>]pyrene, dibenzo[<i>a,i</i>]pyrene, chrysene, indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pyrene, 5-methylchrysene	genotoxic genotoxic genotoxic	1,12, 14, 78

	2B 2B 3 x x		benzo[c]phenanthrene benz[<i>jk</i>]aceanthrylene, dibenz[<i>a, h</i>]acridine, dibenz[<i>a, j</i>]acridine benzo[<i>ghi</i>]perylene, dibenzo[<i>a, e</i>]pyrene acenaphtylene fluoranthene	limited evidence for genotoxicity genotoxic genotoxicity: inadequate data carcinogenicity: no studies genotoxicity: equivocal carcinogenicity: positive?	
Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7	3	2	SEM has been found to occur in different types of food and the source of SEM varies: - SEM can be formed from the dough-improver azodicarbonamide. - It is also a reaction product of the action of hypochlorite on food additives such as carrageenan and on foods such as egg white powder. - SEM can be formed at low levels when some foods are dried, and may also be derived from as yet unidentified sources. - SEM is used as a marker for the fraudulent use of nitrofurans for shrimp culture (<i>Sci Com advice 08-2008</i>). - SEM can migrate from sealing gaskets used in the metal lids of jars and bottles - SEM can be formed during cleaning (from hypochlorite).		7
ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Arsenic & arsenic compounds CAS 7440-38-2	1	3	The highest levels of arsenic (in all forms) are detected in seafood, rice, rice cereal, mushrooms and poultry. Trace levels of arsenic have been reported in the tissue of livestock that were administered arsenic drugs or feed additives. Potential exposure to arsenic also occurs through the consumption of drinking water contaminated with arsenical pesticides, natural mineral deposits, or arsenical chemicals that were disposed of improperly.	Organic species (i.e. Arsenobetaine, Arsenocholine) are considered less toxic than the mineral species Arsenate (V) and Arsenite (III).	1
Benzene CAS 71-43-2	1		See "process contaminants"		
Cadmium & cadmium compounds CAS 7440-43-9	1	3	The commodity groups that contribute significantly to the total intake of cadmium include rice, wheat, root, tuber, leafy, and other vegetables, and molluscs. Cadmium (compounds) is (are) also present in food supplements	Cadmium is neurotoxic	1,14
Dioxins & furans PCCDs & PCDFs	1/3	4	Dioxins are mainly unwanted by-products of industrial processes (smelting, chlorine bleaching of paper pulp and the manufacturing of some herbicides and pesticides), but can also result from natural processes, such as forest fires. In terms of dioxin release into the environment, waste incinerators (solid waste and	<i>Following Sci Com advices concerning dioxins are published: 2002/30 (feed), 2002/35 (eggs), 12-2006 (exposition consumers),</i>	1,16,18

	1 3		<p>hospital waste) are often the worst culprits, due to incomplete burning.</p> <p>Although formation of dioxins is local, environmental distribution is global. Dioxins are found throughout the world in practically all media. The highest levels of these compounds are found in some soils, sediments and food, especially dairy products, meat, fish and shellfish. Very low levels are found in plants, water and air.</p> <p>TCCD (tetrachlorodibenzo-para-dioxin), CAS 1764-01-6 TCDF (2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran), CAS 51207-31-9</p>	<p>20-2007 (cattle), 21-2007 (cattle), 16-2008 (cattle), 18-2008 (equivalence factors, exposition). The Sci Com is currently also preparing an advice in which results obtained by the Calux method are compared with those obtained by GC-HRMS (dossier 2007-30).</p>	
Haloforms & derived acids	2A 2B		<p>Haloforms enter the environment from chemical companies (production of vinyl chloride, as a solvent) and paper mills. They are also found in waste water from sewage treatment plants and in drinking water to which chlorine has been added.</p> <p>trichloroethylene, trichloropropane chloroform, dichloroacetic acid, 1,2-dichloroethane, dichloromethane (methylene chloride)</p>	<p>Haloforms are not only a contaminant of the water, but also in the air.</p>	1 19, 20
Lead compounds (inorganic) (lead) CAS 7439-92-1	2A (2B)	3	<p>People are most likely to be exposed to lead by consuming contaminated food and drinking water. (Exposure can also occur by inadvertently ingesting contaminated soil, dust, or lead-based paint.)</p>	<p>Lead can also be present in food due to migration from contact materials.</p>	1
Methylmercury compounds	2B	3 (Hg)	<p>Mercury compounds (mainly methylmercury) are present in fish and seafood products. Mercury is neurotoxic.</p>	<p>Methylmercury is more toxic than the mineral forms of mercury (Hg⁺ and Hg²⁺).</p>	15
2-nitroanisole CAS 91-23-6	2B		<p>Human exposure might be associated with its widespread use in the manufacture of azo dyes; o-Nitroanisole may be released into the environment through various waste streams by dyes and pharmaceutical manufacturing facilities. o-Nitroanisole has been found in drinking water.</p>		1
Nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons (nitro-PAH)	2B-3		<p>Polycyclic aromatic hydrocarbons can undergo atmospheric reactions with nitrogen oxides to form nitro derivatives. Nitrated PAHs are also directly emitted by diesel and petrol engines, and can be present in cigarette tar, environmental sources.</p>	<p>See "process contaminants"</p>	1,13
Perfluorchemicals			<p>Perfluorchemicals are persistent and bioaccumulative.</p>	<p>See "contact materials"</p>	38,39
Polybrominated biphenyls (PBB)	2B	2	<p>PBBs are flame retardants added to a wide variety of consumer/commercial products (e.g. plastics, polyurethane foam, textiles) in order to improve their fire resistance. PBDEs (polybrominated diphenylethers)</p>		1,14

Polychlorinated biphenyls (PCBs) CAS 1336-36-3	2A	3	PCBs were used in transformer cooling liquids, heat-transfer and hydraulic fluids, vacuum pump fluids, lubricants, plasticizers, fillers in investment casting waxes, surface coatings and sealants, pesticide extenders, and carbonless copy paper. Although the manufacture, processing and distribution of PCBs has been prohibited in almost all industrial countries since the late 1980s, their entry into the environment still occurs, especially due to improper disposal practices or leaks in electrical equipment and hydraulic systems still in use. PCBs are highly persistent and are globally circulated by atmospheric transport and thus are present in all environmental media.	PCBs cover a group of 209 different PCB congeners which can be divided into two groups according to their toxicological properties. One group, consisting of 12 congeners, show toxicological properties similar to dioxins, is therefore termed "dioxin-like PCB" (DL-PCB). The other PCBs are referred to as "non dioxin-like PCBs" (NDL-PCB).	1,17
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	1-2A-2B-3	3	Exposure to PAH usually occurs by breathing air contaminated by wild fires or coal tar, or by eating foods that have been grilled, smoked or direct fire dried.	See "process contaminants"	1,12,14,78
RESIDUES of PESTICIDES & PHARMACEUTICALS	IARC group	EU^c classif.	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Anabolic steroids	1-2A-2B	(Quot. FASFC: 2-3)	Estrogens and derivatives (diethylstilboesterol), androgenic (anabolic) steroids, hormones (e.g. medroxyprogesterone acetate)	Not authorized	
Aramite CAS 140-57-8	2B		Aramite has been used as an acaricide, such as in the control of mites in citrus fruits. However, its use has been discontinued.	Not authorized (not relevant for Belgium)	44
Bromodichloromethane CAS 75-27-4	2B		Bromodichloromethane is formed as a by-product when chlorine is added to drinking water to kill bacteria.	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1,45
Carbon tetrachloride CAS 56-23-5	2B	R40	Fumigant of cereals	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1
Captafol CAS 2425-06-1	2A	R45	Fungicide (phthalimide)	Not authorized (but can occur on imported foodstuffs)	40
Chloramphenicol CAS 56-75-7	2A	(Quot. FASFC: 4)	Chloramphenicol is a veterinary medicine (antibiotica) and its use is not authorized in Belgium. The substance can however, be found in imported foodstuffs.	Chloramphenicol is also genotoxic.	1
Chlordane	2B	R40	Insecticide (organochlorine, cyclodiene). Exposure to chlordane occurs mostly from	Not authorized	46,50

CAS 57-74-9			eating contaminated food, such as root crops, meats, fish, and shellfish, or from touching contaminated soil. (Food of marine animal origin is the main source of human exposure to chlordane.) Chlordane has been banned for use in the EU since 1981, but can occur on imported foodstuffs.	organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant) PTDI=0,0005 (JMPR)	
Chlordecone (Kepone) CAS 143-50-0	2B	R40	Insecticide	Not authorized (not relevant for Belgium); Chlordecone can occur on imported foodstuffs (e.g. bananas)	1
<i>para</i> -chloroaniline CAS 106-47-8	2B	R45	<i>Para</i> -chloroaniline is used as an intermediate in the manufacture of dyes, pigments, agricultural chemicals and pharmaceuticals. It is a persistent environmental degradation product of some herbicides and fungicides.		47
3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5 <i>H</i>)-furanone (MX) CAS 77439-76-0	2B		The compound has been found in chlorinated drinking water	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	
Chlorothalonil 1897-45-6	2B	R40	Chlorothalonil is a broad-spectrum fungicide (phthalimide) and is authorized in Belgium (vegetables, wheat, potatoes)	ADI=ARfD (eu)=0,015 mg/kg/d	49
Chlorophenoxy herbicides	2B	2,4-D: no	The chlorophenoxy herbicides are used singly or in combination with other active ingredients to control broadleaf weeds in turf grass, pasture, corn, soybean (preplant only), small grains.	only 2,4-D (on grass, turf) ADI (eu)=0,05 mg/kg/d	48
1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) CAS 96-12-8	2B	R45-46	DBCP was used in the past as a soil fumigant and nematocide on crops	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	52,53
2,3-dibromopropan-1-ol (DBP) CAS 96-13-9	2B	R45	The major use of DBP is as an intermediate in the production of flame retardants, insecticides, and pharmaceuticals.		1
<i>para</i> -dichlorobenzene CAS 106-46-7	2B	R40	fumigants, insecticides	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1
DDT (p,p'-DDT) (dichloor-diphenyl-trichloorethaan) CAS 50-29-3	2B	R40	DDT was commercially introduced as an insecticide (organochlorine) and is banned since 1986 in the EU, but can occur on imported foodstuffs and in marine products.	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant.	51

				PTDI= 0,01 mg/kg/d	
1,3-dichloropropene CAS 542-75-6	2B	no	It is used for soil treatment (fumigant) for orchards and vegetables	ADI (eu)=0,0125 mg/kg/d; ARfD (eu)=0,2 mg/kg/d. Not more authorized from March 2008	54
Dichlorvos CAS 62-73-7	2B	no	insecticide (storage areas, vegetable crops)	Not authorized (from 2007) Tentative ADI=0,00008 mg/kg/d; ARfD=0,002 mg/kg/d.	55
1,2-dimethylhydrazine CAS 540-73-8	2A	R45 (not genotoxic)	plant growth control agent 1,2-dimethylhydrazine is a contaminant and metabolite of daminozide, which is authorized in Belgium only for ornamental plants. It can however, occur on imported foodstuffs. (rapid environmental degradation)	not genotoxic	42
Ethylene dibromide CAS 106-93-4	2A	R45	Ethylene dibromide is used for fumigation of fresh fruit and stored cereals, millets and pulses and as a soil fumigant.	Not authorized (not relevant for Belgium)	43
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	R40 (proposal to be classified R49)	Some authorised pesticides and biocides contain formaldehyde.	See "process contaminants".	1,5
Griseofulvin CAS 126-07-8	2B		Griseofulvin is a medicine (antifungal drug or agent), used both in animals and humans.		4
Heptachlor CAS 76-44-8	2B	R40	Insecticide (organochlorine). Heptachlor was used for agricultural purposes, soil and seed treatment, wood protection and termite- and household insect control. It has been banned for use in the European Union since 1984	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant) PTDI (JMPR)=0,0001 mg/kg/d	56
Hexachlorobenzene (HCB) CAS 118-74-1	2B	R45	Fungicide (organochlorine).	Not authorized (but can enter the food chain as an environmental contaminant) health based guidance value=170 ng/kg/d	57
Hexachloro- cyclohexanes	2B	lindane: no classification for carcino- genicity	Lindane or γ -HCH, insecticide (organochlorine) (BHC/HCB (benzene hexachloride/hexachloride benzene)). In Belgium the agricultural uses have been banned in the nineties.	Not more authorized as agricultural insecticide (but can enter the food chain as an environmental	

				contaminant).	
Hexachloroethane CAS 67-72-1	2B		Hexachloroethane may be present as an ingredient in some fungicides, insecticides, lubricants, and plastics.		68
Mirex CAS 2385-85-5	2B	R40	insecticide	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant)	1
Nitrofen CAS 1836-75-5	2B	R45	herbicide	Not authorized (incident in Germany; adulteration of cereal products)	1
Polychlorophenols and their salts (mixed exposures)	2B	R40	Insecticide, fungicide and herbicide (organochlorine). 2,4-Dichlorophenol ; 2,4,5-Trichlorophenol ; 2,4,6-Trichlorophenol ; 2,3,4,6-Tetrachlorophenol; Pentachlorophenol	Not authorized biocides (but can enter the food chain as an environmental contaminant)	58
Propylene oxide (PPO) CAS 75-56-9	2B	R45-R46	PPO is a registered fumigant in the US for reduction of bacteria, yeasts, and mold on raw nut, meats, etc., and PPO fumigation has been used by the nut industry for insect and microbial control.	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1,59
(Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7)	3	(Quot. FASFC: 2)	SEM has been found to occur in different types of food as a process contaminant. SEM is however, also used as a marker for the fraudulent use of nitrofurans for shrimp culture (<i>Sci Com advice 08-2008</i>).	See "process contaminants"	7
Sodium ortho-phenylphenate (SOPP) = 2-phenylphenol Na salt CAS 132-27-4	2B	no	SOPP is a fungicide to control postharvest diseases of citrus fruits.	Not authorized (post harvest protection of citrus fruits but residues are not allowed in Belgium) ADI (JMPR)=0,4 mg/kg/d (orto-phenylphenate is frequently detected and is considered as an additive in legislation)	60
Sulfallate CAS 95-06-7	2B	R45	herbicide	Not authorized (not relevant for Belgium)	1
Toxaphene (polychlorinated camphenes) (mixture) CAS 8001-35-2	2B	R40	Toxaphene accumulates in fish and mammals. Toxaphene is an insecticide (organochlorine) containing over 670 chemicals and is also known as camphechlor, chlorocamphene, polychlorocamphene, and chlorinated camphene.	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant).	67

NATURAL CONTAMINANTS	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Botanical Aristolochic acids (naturally mixtures of) (<i>Aristolochia</i> species)	2A (1)		Aristolochic acids can occur in botanical products (herbal remedies, chinese spice mixes).		22
5-methoxypsoralen CAS 484-20-8	2A		5-methoxypsoralen are found in a variety of plant species, including parsnips and celery, in bergamot and lime oils, and in derivative products.		23
Cyanotoxins			Cynotoxins are produced by cyanobacteria, which can occur in surface waters, and can cause poisoning of zooplankton, fish, birds and mammals, including man.	Cyanotoxins are generally not associated with carcinogenicity	24
Mycrocystin-LR CAS 101043-37-2	2B		Mycrocystin-LR is considered in the WHO Guidelines for Drinking-water Quality.		1,25
Mycotoxins (& metabolites)	1 2B 2B 2B ~	4 3 3	Aflatoxin (mix) Aflatoxin B1 Aflatoxin M1, Ochratoxin A, Fumonisin B1, B2 and fusarin C Sterigmatocystin toxins derived from <i>Fusarium moniliforme</i> Ergot alkaloids	<i>The issue of mycotoxins is elaborated in Sci Com Advice 35-2007, that focuses on emerging mycotoxins which are a subject of research in</i>	1,21
Natural estrogens Pro-estrogens	1		Estrogens can occur naturally in plants (ex.: phytoestrogen in soya). Currently, more than 360 plants have been identified that have estrogenic activity. A few plants contain the principal estrogens found in mammals, estradiol and estrone. Meat, milk and eggs also may contain estrogens. Illegal use of steroidal estrogens (to promote growth and treat illnesses) can increase estrogens in tissues of food-producing animals to above their normal levels. The veterinary use of estradiol is now forbidden in food-producing animals. Depending on the composition of intestinal flora, pro-estrogens can be transformed into estrogens (Ex.: xanthohumol (hop)).	<i>Natural estrogens are also considered in Sci Com dossier 2007/07 ("emerging chemical risks").</i>	1, 80, 81
Pyrrrolizidine alkaloids (PAs)			PAs, which may find their way into human and animal food, are derived mainly from the plants <i>Heliotropium europaeum</i> , <i>Echium plantagineum</i> , <i>Symphytum</i> spp. and <i>Crotalaria retusa</i> . The <i>Symphytum</i> spp. (comfrey) are deliberately ingested while the remaining species are weeds in various grain crops. Toxicity in livestock is caused by grazing on PA containing plants. There have also been a number of outbreaks of human poisoning as a result of ingestion of contaminated grain as well as case reports of poisoning caused by intentional ingestion of herbal medicines containing PAs.		26
Monocrotaline CAS 315-22-0	2B		Monocrotaline is a toxic plant (<i>Crotalaria spectabilis</i>) constituent that poisons livestock and humans through the ingestion of contaminated grains and other foods (e.g. herbal remedies).		69

Riddelliine CAS 23246-96-0	2B		Riddelliine is isolated from plants of the genera <i>Crotalaria</i> , <i>Amsinckia</i> and <i>Senecio</i> .		27
CONTACT MATERIALS (migration residues)	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Acrylonitrile CAS 107-13-1	2B		Acrylonitrile is used a lot in the US, but not relevant for the EU. It was used in plastics, surface coatings, nitrile elastomers, barrier resins, and adhesives. Acrylonitrile is also a chemical intermediate in the synthesis of various antioxidants, pharmaceuticals, dyes, and surface-active agents. Formerly, acrylonitrile was used as a fumigant for food commodities, flour milling, and bakery food processing equipment.	Acrylonitrile can be considered as having a low priority in the classification of carcinogenic/genotoxic risks.	1
Antimony trioxide CAS 1309-64-4	2B		Antimony trioxide is a polymerisation catalyst used in the PET resin manufacture.		28
Benzofuran CAS 271-89-6	2B		2,3-Benzofuran is not used for any commercial purposes. Rather, the part of the coal oil that contains 2,3-benzofuran is made into a plastic called coumarone-indene resin. This resin provides water resistance and is used in coatings on paper products and fabrics. It is used as an adhesive in food containers.		29,30
Bisphenol A CAS 80-05-7	3	3	Bisphenol A used in the production of polycarbonate and epoxy-phenolic resins. Polycarbonate is a plastic widely used in articles such as infant feeding bottles, tableware (plates, mugs, jugs, beakers), microwave ovenware, storage containers, returnable water and milk bottles, and refillable water containers. Epoxy-phenolic resins are used as an internal protective lining for food and beverage cans and as a coating on metal lids for glass jars and bottles.	<i>Bisphenol A is considered in Sci Com dossier 2007/07 ("emerging chemical risks")</i> .	36, 79
1,3-butadiene CAS 106-99-0	2A		1,3-butadiene is mainly used in synthetic rubber products.		1
Butylated hydroxyanisole (BHA) CAS 25013-16-5	2B			See "additives".	1,62
Butylated hydroxytoluene (BHT) CAS 128-37-0	3			See "additives".	
Chloropropanols			Chloropropanols are thought to occur as a result of processing (acid treatment or presence of HVPs), storage conditions or less frequently from migration from certain food contact materials (packaging treated with epichlorohydrin-based resins).	See "process contaminants"	10,18, 11
Cobalt and cobalt compounds CAS 7440-48-4	2B		Cobalt compounds are used to colour glass, ceramics and paints, and used as a drier for porcelain enamel and paints. Co is also applied in coating as catalyst for the oxygen scavenger in PET.		1,28, 31

Epichlorohydrin CAS 106-89-8	2A		Epichlorohydrin is used as a building block in the manufacture of plastics, epoxy resins, phenoxy resins and other polymers. It used as a solvent for cellulose, resins and paints and it has found use as an insect fumigant.		1,37
Lead compounds (inorganic) (lead)	2A (2B)	3	Lead can be present in food due to migration from contact materials (ceramics).	See “environmental contaminants”	1
2-nitropropane CAS 79-46-9	2B		2-Nitropropane is used principally as a solvent and chemical intermediate. As a solvent, it is used in inks, paints, adhesives, varnishes, polymers, and synthetic materials. It is a feedstock for the manufacture of 2-nitro-2-methyl-1-propanol and 2-amino-2-methyl-1-propanol. Use of the compound in food packaging includes printing inks for flexible food packages, a solvent for coating beer and beverage cans, and a solvent for film laminating adhesives.		1
N-nitrosamines	2A-2B		Nitrosamines can be generated from the antioxidants or by other amine compounds used in contact materials (elastomer, rubber, rubber latex, elastic rubber nettings).	See “process contaminants”	1
Perfluorchemicals perfluorooctane sulfonate (PFOS) perfluorooctanoic acid (PFOA)			Perfluorochemicals are widely used in the manufacturing and processing of a vast array of consumer goods, including electrical wiring, clothing, household and automotive products. Relatively small quantities of perfluorochemicals are also used in the manufacturing of food contact substances that represent potential sources of oral exposure to these chemicals. The most recognizable products to consumers are the uses of perfluorochemicals in non-stick coatings (polytetrafluoroethylene (PTFE)) for cookware and also their use in paper coatings for oil and moisture resistance.	Perfluorchemicals can also be considered as environmental contaminants	38,39
Phthalates		3	Contamination of food by phthalates (e.g. bis(2-ethylhexyl)phthalate or DEHP) can occur during processing, handling, transportation and packaging of food and via “secondary” food storage articles. During processing, food may be contaminated from PVC tubing and other process equipment containing phthalates.	<i>Phthalates are considered in Sci Com dossier 2007/07 (“emerging chemical risks”).</i>	34,35
Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7	3	2	SEM can occur in food due to migration from sealing gaskets used in the metal lids of jars and bottles.	See “process contaminants”	7
Styrene CAS 100-42-5	2B		Styrene is used in disposable plates, trays for fruit and meat, packages of dairy products.		32
Tetrafluoroethylene (TFE) CAS 116-14-3	2B		TFE is used primarily in the synthesis of polytetrafluoroethylene (Teflon). It is also used to produce copolymers with monomers such as hexafluoropropylene and ethylene.		1
Vinyl acetate CAS 108-05-4	2B		Vinyl acetate is used to make other industrial chemicals. These chemicals are used mainly to make glues for the packaging and building industries. They are also used to make paints, textiles, and paper. Vinyl acetate is also used as a coating in plastic films for food packaging and as a modifier of food starch.		33
Vinyl chloride CAS 75-01-4	1		Vinyl chloride is used almost exclusively by the plastics industry to produce polyvinyl chloride (PVC) and copolymers.	Vinyl chloride is not so relevant anymore with	1

ADDITIVES	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	respect to food Remarks	Ref.
AF-2 CAS 3688-53-7	2B		AF-2 (2(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide) was used as a food preservative in Japan before 1975 in tofu, ham, sausage, fish ham, fish sausage and fish paste.	Not so relevant anymore	63
Butylated hydroxyanisole (BHA) CAS 25013-16-5	2B		BHA (E320) exists as the 2- and 3-isomers of tertiary-butyl-4-hydroxyanisole, with the 3-isomer predominating. BHA is used as an antioxidant, i.e. to prevent oxidative rancidity in lipids and lipid-containing foods. Accordingly, it preserves food odor, color and flavor. Although BHA demonstrates little antimicrobial activity in foods at concentrations permitted by regulatory agencies, it may contribute to the overall antimicrobial system. It is permitted for use in margarine and fats for the industrial production of chips, snacks etc, in certain rancidity-prone but low-fat foods (dehydrated potato products, dry breakfast cereals, ...) and as a de-foaming agent in active dry yeast. It is not allowed in margarine for daily use nor in butter. Food products can also be packed in BHA containing films.		1,62
Butylated hydroxytoluene (BHT) CAS 128-37-0	3		BHT (E321), like BHA, also prevents oxidative rancidity of fats. It is often used in combination with BHA in shortenings, cereals and other foods containing fats and oils. Many packaging materials incorporate BHT.		
Citrus Red no. 2 CAS 6358-53-8	2B		Some tree-ripened oranges are often sprayed with Citrus Red No.2 to correct the natural orangy-brown or mottled green colour of their peels masking inferior quality. (The dye does not seep through the orange skin into the pulp.)	1-(2,5-dimethoxyphenylazo)-2-naphthol	62
Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts CAS 7440-48-4	2B		Cobalt sulfate is used as a colouring agent in ceramics, enamels, glazes, and porcelain. Past uses include addition to beers to improve the stability of the foam.	See "contact materials"	1,28, 31
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	4	Formaldehyde is a processing-aid during the manufacture of carrageenan and alginates from seaweed and can therefore be detected in some gelling additives. It is used as a preservative (Italian cheeses, dried food & fish).	See "process contaminants".	1,5
Nitrites (nitrates)			Nitrites (nitrates) inhibit the growth of bacteria, which can cause the deterioration of foodstuffs, as well as that of pathogenic bacteria such as <i>Clostridium botulinum</i> , which causes botulism. However, in meat products, a proportion of nitrites (nitrates) may be transformed into nitrosamines, which are recognised carcinogens.	sodium and potassium nitrite: E249 and E250 (sodium and potassium nitrate: E251 and E252)	61
Titanium dioxide (E171) CAS 13463-67-7	2B		White colouring agent.	Titanium dioxide (E171) is listed in Annex I of Directive 94/36/EEC as a permitted colour in foodstuffs (purity criteria are defined in Directive	65,66

				95/45/EC).	
Illegal dyes					
Acid Red 73	~		CAS 5413-75-2 sodium 6-hydroxy-5-(4-phenylazophenylazo)naphthalene-2,4-disulphonate Synonyms: Crocein Scarlet 3B, Brilliant Crocein ... 1,3-Naphthalenedisulfonic acid, 7-hydroxy-8-[[4-(phenylazo)phenyl]azo]-, disodium salt		64 64
Auramine	2B		CAS 492-80-8 4,4'-(imidocarbonyl)bis(N,N-Dimethylaniline) Synonym : basic yellow 2		64, 70
Butter Yellow	2B		CAS 60-11-7 (CI n° 11020) 4-dimethylaminoazobenzene synonyms: methyl yellow; solvent yellow 2		64, 71
Congo Red	~		CAS 573-58-0 benzidinediazo-bis-1-naphtylamine-4-sulfonic acid, sodium salt synonym: Direct Red 28 Non-branded chili powder in Calcutta has been found to be mixed with Congo Red, another harmful coloring material that affects the brain and eyes.		64, 72
Leucomalachite Green	~	3	CAS 129-73-7 (see application Malachite Green – aquaculture)		64
Malachite Green hydrochloride (MG)	~	3	CAS 569-64-2 (malachite green oxalate, CAS 569-64-4) Synonym: Basic Green 4 MG is also used as a veterinary drug applied as topical antiseptic or to treat parasites, fungal infections, and bacterial infections in fish and fish eggs. The use of MG in aquacultures is no longer authorized. <i>See Sci Com Advice 22-2007 and 08-2008.</i>		64
Metanil Yellow	~		CAS 587-98-4 3-(4-Anilinophenylazo)benzenesulfonic acid sodium salt Synonym: C.I. Acid Yellow 36 Is being used extensively in various foodstuffs such as turmeric powder, parboiled rice (colouring for golden appearance). It is also added to ice-creams, byriana, ... to give them a look as if saffron has been mixed.		64
Naphthol Yellow	~		CAS 483-84-1 (Naphthol yellow S, C.I. n° (1956) 10316) 8-hydroxy-5,7-dinitro-2-naphthalenesulfonic acid sodium salt (CAS 846-70-8) Synonym: acid yellow1	Withdrawn in 1984	64, 73
Oil Orange SS	2B		CAS 2646-17-5 1-[(2-methylphenyl)azo]-2-naphthalenol Synonyms: Acid Yellow 36, C.I. Solvent Orange 2		64, 71, 74

Ponceau MX	2B		Has been used in rice bran oil and in other oils. CAS 3761-53-3 4-[(2,4-Dimethylphenyl)azo]-3-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid, disodium salt Synonyms: Xylidine Ponceau 2R, Acid Red 26		64, 71
Ponceau 3R	2B		CAS 3564-09-8 3-Hydroxy-4-[(2,4,5-trimethylphenyl)azo]-2,7-naphthalenedisulfonic acid, disodium salt		64, 71
Solvent Red I	~		CAS 1229-55-6 (CI n° 12150) 1-[(2-methoxyphenyl)azo]-2-naphthalenol Synonyms: Sudan Red G, Resinol Red G, Brilliant Fat Scarlet R, ...		64
Sudan I	3		CAS 842-07-9 1-(Phenylazo)-2-naphthalenol Sudan I through Sudan IV in chilli powder, curry, tumeric, sumac, palm oil and processed products thereof. Sudan IV in various brands of palm oil. In response to the adulteration, the EU issued Decision 2003/460/EC requiring as a condition of import that all hot chilli and hot chilli products be tested for Sudan I - Decision 2004/92/EC to include Sudan II, III and IV - Decision 2005/402/EC to include turmeric and palm oil.	<i>Sci Com Advice 16-2005, deals with the exposure of consumers to Sudan I (contamination of Worcestershire sauce with Sudan I)</i>	75, 76
Sudan II	3		CAS 3118-97-6 1-[(2,4-Dimethylphenyl)azo]-2-naphthalenol		
Sudan III	3		CAS 85-86-9 1-[[4-(Phenylazo)phenyl]azo]-2-naphthalenol		
Sudan IV	3		CAS 85-83-6 1-[[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)azo]phenyl]azo]-2-naphthalenol		
Sudan Red 7B	~	3	CAS 6368-72-5 N-Ethyl-1-[4-(phenylazo)phenylazo]-2-naphthylamine Synonyms: Solvent Red 19, Fat Red 7B, ...		64

^a: IARC group 1: carcinogenic to humans, group 2a: probably carcinogenic to humans, group 2b: possibly carcinogenic to humans, group 3: not classifiable as to carcinogenicity to humans, group 4: probably not carcinogenic to humans

^b: score 1: no or weakly grave, score 2: probably grave, taken as a standard score when specific indications lack, score 3: grave, score 4: very grave.

^c: EU classification: R40: limited evidence of a carcinogenic effect, R45: may cause cancer, R46: may cause heritable genetic damage, R49: may cause cancer by inhalation

REFERENCES

1. Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Internet (accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>
2. Health Canada (2006) Health risk assessment: benzene in beverages. Internet (accessed April 2008): http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers_e.html
3. EFSA (2008) Acrylamide in food. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/KeyTopics/efsa_locale-1178620753812_acrylamide.htm
4. IARC (2001) Summaries & Evaluations, Griseofulvin (Group 2B), Vol. 79 (p. 291) Internet (accessed April 2008): <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/pharm76/iarc978.htm>
5. WHO (2002) Formaldehyde. Internet (Accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>
6. EFSA (2004) Report of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on provisional findings on furan in food (Question N° EFSA-Q-2004-109) The EFSA Journal 137, 1-20. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam_documents/760.Par.0001.File.dat/contam_furan_report_7-11-051.pdf
7. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to semicarbazide in food. (Question number: EFSA-Q-2003-235). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_opinions/1005.Par.0001.File.dat/afc_op_ej219_semicarbazide_en2.pdf
8. Granvogel M., Koehler P., Latzer L. & Schieberle P. (2008) Development of a stable isotope dilution assay for the quantitation of glycidamide and its application to foods and model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 6087-6092.
9. EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages[1] - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants. (Question number: EFSA-Q-2006-076). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/Contam_ej551_ethyl%20carbamate_en.pdf
10. FAO/WHO (2005) Discussion paper on chloropropanols. Internet (accessed April 2008): http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/intactivit/fa37_32_e.pdf
11. EC Health & Consumer Protection Directorate-General (2001) Opinion of the Scientific Committee on food on 3-monochloro-propane-1,2-diol. Internet (accessed April 2008): http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out91_en.pdf
12. SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food. (SCF/CS/CNTM/PAH/29 Final). Internet (accessed April 2008): http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out153_en.pdf

13. WHO (2003) Selected nitro- and nitro-oxy-polycyclic aromatic hydrocarbons. Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc229.htm>
14. JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf
15. EFSA opinion (2004) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food (Request N° EFSA-Q-2003-030). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam_opinions/259.html
16. EFSA (2004) The EFSA's 1st Scientific Colloquium Report – Dioxins. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Document/efsa_dioxins1,0.pdf
17. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. (Question number: EFSA-Q-2003-114); Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620803980.htm
18. WHO (2002) Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Internet (accessed April 2008): http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf
19. ATSDR (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane (fact sheet). Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts38.html>
20. ATSDR (2000) Toxicological profile for ethylene chloride. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts14.html>
21. Magan N. & Olsen M. (eds.) (2004) Mycotoxins in food – Detection and control. Woodhead Publishing in Food Science and Technology, Cambridge, England.
22. IARC (2002) Summaries & Evaluations, *Aristolochia* species and aristolochic acids - Herbal remedies containing plant species of the genus *Aristolochia* (Group 1) – naturally occurring mixtures of aristolochic acids (Group 2A), Vol. 82 (p. 69) Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol82/82-01.html>
23. IARC (1986) Summaries & Evaluations, 5-methoxypsoralen, Vol. 40 (p. 327) Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol40/5-methoxypsoralen.html>
24. WHO (1999) Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management. Chorus I. & Bartram J. (eds.). Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/water_sanitation_health/resourcesquality/toxiccyanbact/en/index.html
25. WHO (2003) Chemical hazards in drinking-water - microcystin-LR. Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/microcystin/en/
26. Australia New Zealand Food Authority (2001) Pyrrolizidine alkaloids in food. A Toxicological Review and Risk Assessment. Technical Report series no.2. Internet (accessed April 2008): <http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/TR2.pdf>
27. National Toxicology Program (2003) Toxicology and carcinogenesis Studies of Riddelliine (CAS No. 23246-96-0) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Gavage Studies). Internet (accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=070B380A-D5C2-A046-3A9B3E5DCDE31E40>
28. ILSI Europe (2000) Packaging materials. 1. Polyethylene terephthalate (PET) for food packaging applications. Internet (accessed April 2008): <http://www.ilsi.org/file/ILSIPET.pdf>
29. ATSDR (1995) ToxFAQs for 2,3-benzofuran. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts25.html>
30. National Toxicology Program (1989) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Benzofuran (CAS No. 271-89-6) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies). accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=0708D7E2-C1B8-411A-11002E9DA2BB3116>
31. ATSDR (2004) ToxFAQs for cobalt. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts33.html>
32. ATSDR (2007) ToxFAQs for styrene. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts53.html>

33. ATSDR (1995) ToxFAQs for vinyl acetate. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts59.html>
34. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials (Question number: EFSA-Q-2003-191). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620770530.htm
35. EFSA (2004) Statement on the re-classification of some phthalates for consistency with the new SCF guidelines for food contact materials by the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762989.htm
36. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Question number: EFSA-Q-2005-100). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620772817.htm
37. EPA. Consumer factsheet on: epichlorohydrin. Internet (accessed April 2008): http://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/epichlor.html
38. Begley T., White, K., Honigfort P., Twaroski M., Neches R. & Walker R. (2005) Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging. *Food Additives and Contaminants* 22, 1023-1031.
39. MIRA (2005) Milieurapport Vlaanderen, Achtergronddocument 2005, Verspreiding van perfluorverbindingen. K. Van de Vijver, H. Van Hooste, Vlaamse Milieumaatschappij. Internet (accessed April 2008): http://www.milieurapport.be/upload/main/miradata/MIRA-T/02_themas/02_02/AG2005_2.2_PFOS_def_website.pdf
40. IARC (1991) Summaries & evaluations, Captafol (Group 2A). Vol. 53 (p. 353). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol53/09-captafol.html>
41. IARC (1999) Summaries & evaluations, 1,2-dimethylhydrazine (Group 2A). Vol. 71 (p. 947). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/036-dimhydr.html>
42. ATSDR (1997) Toxicological profile for hydrazines. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp100.pdf>
43. Extension Toxicology Network (extoxnet) (1996) Pesticide information profiles – ethylene dibromide. Internet (accessed April 2008): <http://extoxnet.orst.edu/pips/edb.htm>
44. PAN pesticide database Aramite - Identification, toxicity, use, water pollution potential, ecological toxicity and regulatory information. Internet (accessed April 2008): http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC33708
45. ATSDR (1999) ToxFAQs for bromodichloromethane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts129.html>
46. ATSDR (1995) ToxFAQs for chlordane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts31.html>
47. IARC (1993) Summaries & evaluations, *para*-chloroaniline (Group 2B). Vol. 57 (p. 305). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol57/16-chan.html>
48. IARC (1987) Summaries & evaluations, chlorophenoxy herbicides (Group 2B). Suppl. 7 (p. 156). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/chlorophenoxyherbicides.html>
49. Extension Toxicology Network (extoxnet) (1994) Pesticide information profile – Chlorothalonil. Internet (accessed April 2008): <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/carbaryl-dicrotophos/chlorothalonil-ext.html>
50. EFSA (2007) Chlordane as undesirable substance in animal feed - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question number: EFSA-Q-2005-181). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178661055358.htm

51. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to DDT as an undesirable substance in animal feed (Question number: EFSA-Q-2005-182). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762040.htm
52. ATSDR (1995) ToxFAQs for 1,2-dibromo-3-chloropropane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts36.html>
53. U.S. EPA (2000) 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP). Internet (accessed April 2008): <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/dibromo-.html>
54. EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1,3 dichloropropene. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763732.htm
55. EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorvos. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620764142.htm
56. EFSA (2007) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related heptachlor as an undesirable substance in animal feed (Question number: 2005-184). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178621166921.htm
57. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to Hexachlorobenzene as undesirable substance in animal feed (Question number: EFSA-Q-2005-185). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762091.htm
58. IARC (1999) Summaries & evaluations, Polychlorophenols and their sodium salts (Group 2B). Vol. 71 (p. 769). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/028-polychloroph.html>
59. Almond Board of California (2007) Guidelines for validation of propylene oxide pasteurization. Internet (accessed April 2008): <http://www.almondboard.com/files/PPO%20Pasteurization%20Validation%20Guidelines%20and%20SOPs.pdf>
60. Johnson G. (2001) Orthophenylphenol and phenylhydroquinone residues in citrus fruit and processed citrus products after postharvest fungicidal treatments with sodium orthophenylphenate in California and Florida . *J.Agric. Food Chem.*, 49 (5), 2497 –2502.
61. EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the request from the Commission related to the effects of Nitrites/Nitrates on the Microbiological Safety of Meat Products. (Question N° EFSA-Q-2003-026). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/opinion_biohaz_04_en1,2.pdf
62. FDA. Food and Color Additives Program. Internet (accessed April 2008): <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-addi.html>
63. Tazima Y. (1979) Consequences of the AF-23 incident in Japan. *Environmental Health Perspectives* 29, 183-187.
64. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) to review the toxicology of a number of dyes illegally present in food in the EU (Question number: EFSA-2005-082) http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_opinions/1127.Par.0001.File.dat/afc_op_ej263_illegaldyes_en1.pdf
65. EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on Titanium dioxide (Question number: EFSA-Q-2004-103). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762898.htm
66. IARC (2006) Summaries & evaluations, Titanium dioxide (Group 2B). Vol. 93. Internet (accessed April 2008): <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/93-titaniumdioxide.pdf>
67. ATSDR (1997) ToxFAQs for toxaphene. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts94.html>
68. ATSDR (1997) ToxFAQs for hexachloroethane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts97.html>

69. Copple B., Banes A., Ganey P. & Roth R. (2002) Endothelial cell injury and fibrin deposition in rat liver after monocrotaline exposure. *Toxicological Sciences* 65, 309-318. Internet (accessed August 2008): <http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/65/2/309#HUXTABLE-1989>
70. IARC (1987) International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations: Auramine (technical-grade) (group 2B) and manufacture of auramine (Group 1). Suppl. 7, p. 118 <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/auramine.html>
71. IARC (1987) International Agency for Research on Cancer - Some aromatic azo compounds - Summary of data reported and evaluation - Volume 8. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol8/volume8.pdf>
72. The Telegraph, Calcutta, India (2005) Sudan, Congo & toxic mix. http://www.telegraphindia.com/1050324/asp/calcutta/story_4493505.asp
73. JECFA (2001) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1682.htm
74. IARC (1987) Summaries & Evaluations, Oil Orange SS. Suppl. 7, p. 69. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol08/oilorangess.html>
75. FSA (2008) Sudan dyes. <http://www.food.gov.uk/safereating/chemsafe/sudani/>
76. Hoenicke K. (2006) Detection of Low Amounts of Sudan Dyes and other Illegal Dyes in Food and Oleoresins - Analytical Artefact or Cross-Contamination? Presentation, AOAC Europe Section - International Workshop 'Foods to Dye for'. <http://www.aoaceurope.com/katrinhoenicke.pdf>
77. Weisshaar R. (2008b) 3-MCPD-Ester in raffinierten Speisefetten und Speiseölen – aktualisierter Bericht. http://www.cvuas.de/pub/beitrag.asp?ID=745&subid=1&Thema_ID=2&Pdf=False&Aktuell=False
78. EFSA (2008) Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-136) http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902034842.htm
79. Vandenberg L., Hauser R., Marcus M., Olea N. & Welshon W. (2007) Human exposure to bisphenol A. *Reproductive Toxicology* 24, 139-177.
80. Scippo M.-L. & Maghuin-Rogister G. (2007) Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation humaine impact potentiel sur la santé. *Ann. Méd. Vét.* 151, 44-54.
81. Maghuin-Rogister G. (1995) Actualités en matière de résidus de substances à effet hormonal ou anti-hormonal. *Ann. Méd. Vét.* 139, 319-323.
82. Lawson J., Kim S., Powell W., FitzGerald G. & Rokach J. (2008) Oxidized derivatives of ω -3 fatty acids; identification of IPF_{3 α} -VI in human urine. *Journal of Lipid Research* [Downloaded from www.jlr.org on October 2, 2008]
83. Yin H., Brooks J., Gao L., Porter N. & Morrow J. (2007) Identification of novel autoxidation products of the ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid in vitro and in vivo. *The Journal of Biological Chemistry* 282, 29890-2990.