

DTU Fødevareinstituttet



**Fødevarestyrelsen**

17. februar 2015

Vedrørende: **DTU Fødevareinstituttets vurdering af EFSA's nye sundhedsvurdering af bisphenol A, Jan. 2015**

Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet, EFSA, har d. 21. januar 2015 offentliggjort deres samlede vurdering af bisphenol A (BPA):

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978.htm>

(Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs).

Fødevarestyrelsen har samme dag bedt DTU Fødevareinstituttet (DTU) om at foretage en vurdering af EFSA's opinion og de vigtigste konklusioner i EFSA's rapport og sende et udkast senest den 10. februar 2015 og en færdig vurdering hurtigst muligt herefter.

Fødevarestyrelsen har således bedt DTU om at komme med en vurdering af EFSA's nye sundhedsvurdering af bisphenol A med henblik på at besvare følgende i et notat:

- 1. Vurdering af de vigtigste konklusioner i EFSA's rapport**
- 2. Hvis der er punkter, I ikke er fagligt enige i, bedes I begrunde uenigheden**
- 3. Hvis I ikke er enige i EFSA's fastsatte TDI værdi, bedes I komme med jeres forslag til TDI værdi for BPA.**

EFSA's samlede vurdering af BPA er delt ind i et summary (22 sider), Part 1: Exposure assessment (396 sider) og part 2: Toxicological assessment and risk characterisation (621 sider). Det er således et meget omfangsrigt EFSA dokument på i alt 1039 sider, der ligger bag konklusionerne.

DTU har fokuseret på Part 2, der giver baggrunden for EFSA's fastsættelse af en temporær-TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag. Derudover er der set på de overordnede konklusioner i forbindelse med eksponerings- og risikovurdering. Der er således ikke foretaget en specifik vurdering af EFSA's eksponeringsvurdering (dvs. Part 1). DTU har i september 2013 vurderet EFSA's udkast til denne eksponeringsvurdering af bisphenol A (BPA) (udkast til Part 1). DTU konkluderede dengang overordnet at dette udkast til en eksponeringsvurdering for BPA

Danmarks Tekniske Universitet  
**Fødevareinstituttet**

Mørkhøj Bygade 19  
2860 Søborg

Tlf. 35 88 70 00  
Dir. 35 88 70 25  
Fax 35 88 70 01

sochr@food.dtu.dk  
www.food.dtu.dk

var meget gennemarbejdet og at datagrundlaget var på et højt niveau. Dette er stadig DTU's vurdering.

### **DTU Fødevareinstituttets konklusioner**

EFSA har som noget nyt i 2015-vurderingen foretaget en usikkerhedsvurdering af sandsynligheden for effekter af BPA på effektområder som reproduktionsskader, immuneffekter, metaboliske effekter og effekter på brystvævet.

EFSA's usikkerhedsvurdering vurderes som utilstrækkelig af DTU. DTU støtter derfor ikke EFSA's valg af en ekstra usikkerhedsfaktor på 6 og deraf følgende brug af 100 µg/kg legemsvægt/dag, som udgangspunkt for EFSA's foreslåede nye temporære TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag.

DTU vurderer, at 4 µg/kg legemsvægt/dag ikke er tilstrækkeligt beskyttende mod hormonforstyrrende effekter af BPA. DTU vurderer, at TDI for BPA skal være 0,7 µg/kg legemsvægt/dag eller lavere for at være tilstrækkeligt beskyttende mod hormonforstyrrende effekter af BPA.

Højt eksponerede mennesker inkl. gravide og børn kan ifl. EFSA's eksponeringsvurdering blive udsat for mere end 0,7 µg/kg legemsvægt/dag. DTU finder, at dette giver anledning til bekymring for sundhedsrisikoen ved BPA for højteksponerede personer.

### **1+2) Vurdering af de vigtigste konklusioner i EFSA's rapport inkl. begrundelser for faglige uenigheder**

De vigtigste konklusioner fra EFSA vurderes at være:

- EFSA sætter en ny temporær TDI for BPA på 4 µg/kg legemsvægt/dag. Denne er dermed lavere end værdien på 5 µg/kg/dag, som EFSA foreslog i januar 2014.
- Ifølge EFSA vil en TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag sammenholdt med EFSA's vurdering af den totale eksponering for BPA ikke medfører en sundhedsrisiko for mennesker.

For at kunne forholde os til disse konklusioner har DTU vurderet grundlaget for den nye temporære TDI for BPA på 4 µg/kg legemsvægt/dag indenfor de områder, der vurderes som de væsentligste.

EFSA har foretaget en farlighedsvurdering af forskellige typer effekter ud fra graden af evidens og konkluderer herefter, om effekten vurderes som "very likely", "likely", "as likely as not", "unlikely to as likely as not", "unlikely" eller "very unlikely". Nyreeffekter hos voksne dyr og effekter på brystudvikling vurderes som "Likely" og kun disse effekter går videre til EFSA's farlighedskarakterisering.

Farlighedskarakteriseringen foretages ud fra benchmark-dosis (BMD), hvilket generelt anses som den bedste metode, hvis data tillader det.

For nyreeffekter hos voksne dyr er beregnet en BMDL<sub>10</sub> (Benchmark dose low for 10% effekt) på 8.960 µg/kg for ændringer af relativ nyrevægt i et langtidsforsøg i mus over to generationer. Denne BMDL<sub>10</sub> er omregnet til en HED (human equivalent dose) på 609 µg/kg. I EFSA's vurdering i 2014 var HED 113 µg/kg legemsvægt/dag for nyreeffekter hos voksne dyr. DTU vurderede i 2014 at denne værdi syntes konservativ (meget forsigtig). DTU har indtryk af at ændringen af HED fra 113 µg/kg legemsvægt/dag til 609 µg/kg legemsvægt/dag skyldes at EFSA i 2015 har taget udgangspunkt i relativ nyrevægt i stedet for absolut nyrevægt og dette forekommer relevant. DTU er således ikke fagligt uenige i dette.

For påvirkning af brystudvikling, der også anses som en "likely" effekt, var det ikke muligt at beregne BMDL<sub>10</sub> pga. for stor variation i spredningerne på BMD.

EFSA har som noget nyt i 2015-vurderingen anvendt en ekstra usikkerhedsfaktor på ca. 6 for at tage højde for usikkerhed mht. brystudvikling, reproduktionseffekter, adfærd, immuneffekter og metaboliske effekter. Dette diskuteres senere.

### **DTU's vurdering af effekter på brystudvikling i nyt studie fra FDA**

Et væsentligt studie i EFSA's farlighedsvurdering af effekter på brystvæv er et nyt studie fra FDA. Dette studie er meget stort, dvs. inkluderer både meget lave doser (fra 2,5 µg/kg legemsvægt/dag) og højere doser af BPA samt mange dyr per hold. DTU har selv vurderet resultaterne af dette FDA studie. EFSA referer både til en detaljeret studie rapport (U.S.

FDA/NCTR, 2013) og til en publiceret artikel om studiet (Delclos *et. al.* 2014), men DTU har desværre ikke kunnet få den detaljerede studierapport ved henvendelser til EFSA og FDA. DTU's vurdering nedenfor er derfor baseret Delclos *et. al.* 2014, hvor nogle af resultaterne præsenteres.

Hos hununger før kønsmodning sås signifikante histologiske effekter på brystudviklingen først ved doser på 2700 µg/kg legemsvægt/dag og højere. I denne alder vil der dog kun være små mængder af brystvæv på de histologiske snit, hvilket begrænser følsomheden for at finde effekter. Undersøgelse af hele brystvævet (med metoden kaldet "whole mounts") forventes at være mere følsomt og foretrækkes derfor af DTU til vurdering af effekter på brystudvikling før puberteten. Resultater fra sådanne undersøgelser fra FDA studiet er ikke til rådighed på nuværende tidspunkt. DTU finder derfor, at der ikke kan drages endelige konklusioner om lavdosis-effekter af BPA på brystvævet hos hununger baseret på Delclos et al (2014).

Signifikant øget forekomst af hyperplasi blev fundet efter histologiske undersøgelser af brystvæv hos voksne hununger eksponeret for 300 mg BPA/kg og sammenholdt med effekterne ved 2700 µg/kg legemsvægt/dag hos hunungerne før pubertet konkluderer EFSA, at 2700 µg/kg legemsvægt/dag er LOAEL for BPA i dette studie.

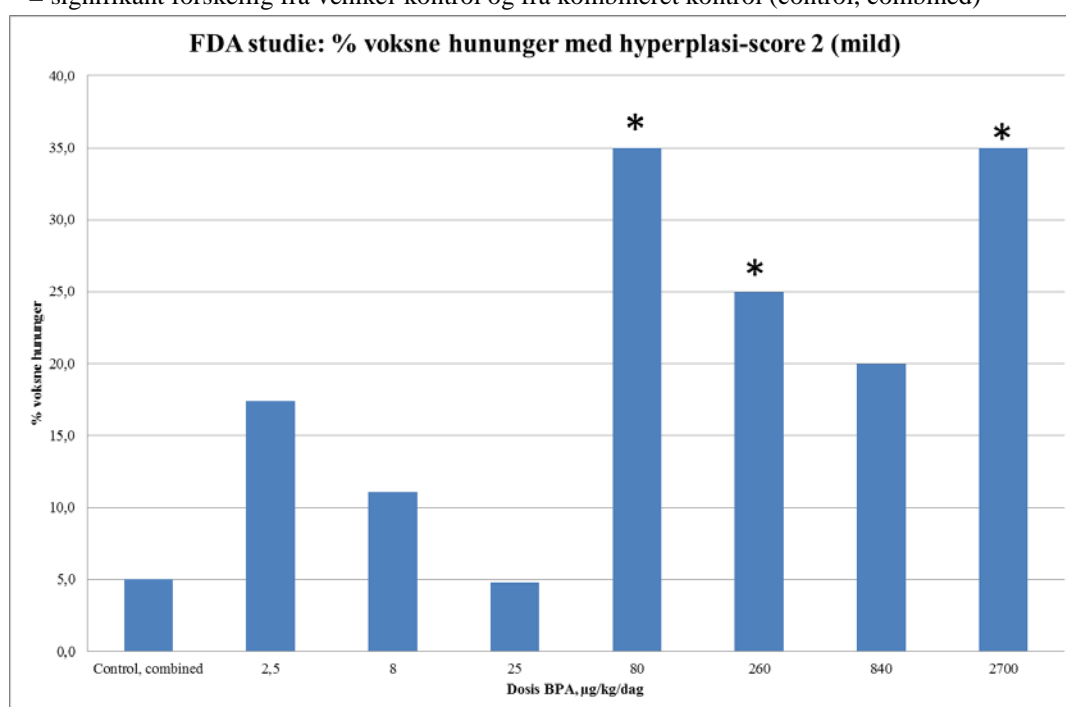
DTU har genvurderet den statistiske analyse af fundene i de histologiske studier af de voksne hunners brystvæv. Til vurderingen af brystvævet anvendes i Delclos et al. (2014) et score-system, dvs. tegn på hyperplasi betegnes som: minimal/mild/moderat/markant. Minimal hyperplasi blev fundet hos nogle kontrolhunner (vehikel kontrol og udoseret kontrol) og nogle BPA-doserede hunner og der ses ingen tegn på effekter af BPA på dette. Ved BPA doser fra 80 µg/kg legemsvægt/dag til 100 mg/kg, ses flere hunner med mere klare tegn på hyperplasi (score mild). Delclos et al. (2014) har analyseret data opdelt i to dele, dvs. grupper udsat for lave doser af BPA (2,5-2700 µg/kg legemsvægt/dag) og høje doser af BPA (100.000 og 300.000 µg/kg legemsvægt/dag). I begge tilfælde er der sammenlignet med vehikelkontrol. Delclos et al. (2014) nævner at opdelingen er foretaget for at mindske sandsynligheden for falsk-negative pga. sammenligninger af mange dosis-grupper. DTU er enig i at det er en god ide at opdele det store datamateriale, men finder opdelingen skæv, da der er 7 dosisgrupper i lavdosisgruppen, men kun 2 i højdosisgruppen. DTU finder at en mere balanceret opdeling ville være relevant og at analysen af 7 dosisgrupper samlet ikke i tilstrækkelig grad mindsker risikoen for falsk-negative.

DTU har derfor selv udført statistiske analyser af disse resultater. Sammenligning af doserede dyr med vehikelkontrol, som gjort i Delclos et al. (2014), er generelt den mest relevante, da dyrene er behandlet helt ens bortset fra doseringen med BPA. DTU har dog også analyseret ift. alle kontroldyr, dvs. både vehikel kontrol og udoseret kontrol. Dette skyldes, at der ikke ses nogen hunner med scoren mild for hyperplasi i vehikelkontrol, mens det ses hos 2 af de 20 udoserede kontroldyr. En sammenligning med den helt "rene" vehikelkontrol kunne således øge risikoen for falsk-positive fund og DTU har derfor analyseret ift. alle kontroldyr. Signifikant højere forekomst af hyperplasi (score mild) blev fundet ved 80 µg/kg legemsvægt/dag ( $p < 0,01$ ) og ved de højere doser, både ved sammenligning med vehikel kontrol og med alle kontroldyr (se figur 1). DTU har anvendt den statistiske analyse "Fisher exact 2x2 test", der sammenligner de enkelte dosisgrupper én ad gangen med kontrol. Denne analyse tager ikke hensyn til flere sammenligninger og kan derfor føre til falsk-positive, men da p-værdien ved 80 µg/kg legemsvægt/dag er lav, dvs. 0,004, anser DTU det ikke for sandsynligt, at den signifikante effekt er en falsk-positiv. På figur 1 ses ikke et klart dosis-responsforløb med stigende forekomst af hyperplasi med stigende BPA dosis. Dette kan dog skyldes, at der er begrænset følsomhed i studiet mht. til at finde effekter ved lave doser af BPA. DTU vurderer at disse resultater tyder på, at der sker en øget vækst af brystvævet hos hunner udsat for 80 µg/kg le-

gemsvægt/dag BPA eller højere. Sådanne ændringer peger på en øget risiko for at udvikle brystkræft senere i livet.

Som nævnt ovenfor konkluderer EFSA, at 2700  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag er LOAEL for BPA i dette studie. DTU er fagligt uenige i denne konklusion. DTU vurderer, at der kan anslås en LOAEL på 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag og en NOAEL på 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag. Disse værdier bør dog revurderes, når alle data for undersøgelser af hunungerne før puberteten, dvs. whole mount resultater, er til rådighed.

**Figur 1 Voksne hununger med hyperplasi-score 2 (mild) i FDA studiet, vist som % af antal dyr i gruppen.**  
\* = signifikant forskellig fra vehikel-kontrol og fra kombineret kontrol (control, combined)



### EFSA's vurdering af usikkerhed

EFSA har som noget nyt i 2015-vurderingen foretaget en usikkerhedsvurdering af sandsynlighed for effekter af BPA ved lave og højere doser. For en række effektområder som reproduktionsskader, immuneffekter, metaboliske effekter og effekter på brystvævet har de enkelte EFSA eksperter vurderet sandsynligheden for effekt indenfor dosisintervaller baseret på en logaritmisk skala.

EFSA vurderer ud fra dette, at en dosis på 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag (HED) tager højde for usikkerhed mht. brystudvikling, reproduktionseffekter, adfærd, immuneffekter og metaboliske effekter. EFSA tilføjer derfor en ekstra usikkerhedsfaktor på ca. 6 til den HED på 609  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag, der var fundet for effekter på nyrerne hos voksen dyr. Dette betyder, at der

tages udgangspunkt i 100 µg/kg legemsvægt/dag (609/ca. 6) og EFSA når frem til en TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag ved brug af en faktor på 25. Denne faktor inkluderer en faktor 10 for forskelle mellem mennesker (intraspecies), 2,5 for toksikodynamik og 1 for toksikokinetik, da der allerede er taget højde for toksikokinetik ved brugen af HED.

For at kunne vurdere om de 100 µg/kg legemsvægt/dag tager tilstrækkeligt højde for usikkerhed mht. effekter på brystudvikling har DTU foretaget en vurdering af EFSA's usikkerhedsvurdering. Årsagen til at DTU fokuserer på effekter på brystudvikling er at EFSA vurderer dette som en "likely" effekt. Derudover vurderer EFSA's eksperter at effekter på brystudvikling i forsøgsdyr er relevant for mennesker og størsteparten af eksperterne (7 ud af 10) vurderer også, at effekter på brystudvikling hos mennesker er en alvorlig effekt.

Det præcise spørgsmål hver EFSA ekspert skulle overveje for hver dosisinterval var:

*"Hvad er sandsynligheden for, at BPA har evnen til at forårsage proliferative ændringer i brystvævet i dette dosisinterval, for en eller flere dyrearter, eksponeringsvarighed og tid for målingen? Hvis der var store, velgennemførte forsøg for de samme arter med en række forskellige eksponeringsvarigheder og tid, hvad er så sandsynligheden for, at en eller flere af de former for proliferative ændringer i brystvævet ville blive fundet i dette dosisinterval?"* (Oversat af DTU, proliferative ændringer er et klinisk udtryk for unormal vækst af brystvæv)

Den anvendte terminologi samt forkortelser er vist i tabel 1, som svarer til tabel 58 i EFSA's vurdering. I tabel 2 (tabel 71 i EFSA's rapport) ses de individuelle vurderinger fra de 6 EFSA eksperter, der vurderede sandsynligheden for at BPA forårsager proliferative ændringer af brystvæv, samt den samlede vurdering fra gruppen. Her ses at vurderingerne fra de 6 EFSA eksperter fordeler sig ligeligt i to grupper med forskellig vurdering. På baggrund af dette vurderer EFSA at der kan tages udgangspunkt i 100 µg/kg legemsvægt/dag ved fastsættelsen af TDI.

**Tabel 1: Terminologi og forkortelser anvendt af EFSA til at udtrykke sandsynlighed for effekt i usikkerhedsanalysen i farekarakteriseringen (hazard characterisation), tabel 58 i EFSA's rapport.**

Virtually certain (VC)	99 - 100% probability
Very likely (VL)	90 - 100% probability
Likely (L)	66 - 100% probability
About as likely as not (ALAN)	33 to 66% probability
Unlikely (U)	0 - 33% probability
Very unlikely (VU)	0 - 10% probability
Exceptionally unlikely (EU)	0 - 1% probability

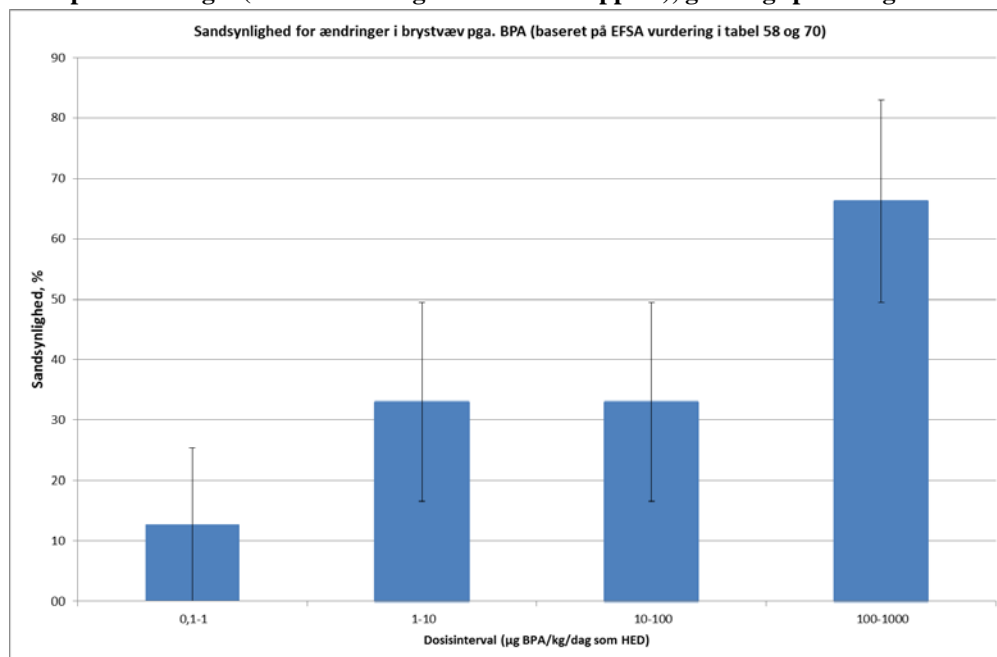
**Tabel 2 Sandsynlighed for at BPA forårsager proliferative ændringer af brystvæv, individuelle vurderinger fra 6 EFSA eksperter samt den samlede vurdering fra gruppen, tabel 71 i EFSA's rapport**

Dose interval ( $\mu\text{g}$ BPA/kg bw/day)	$<10^{-1}$	$10^{-1}$ - $10^0$	$10^0$ - $10^1$	$10^1$ - $10^2$	$10^2$ - $10^3$	$10^3$ - $10^4$	$10^4$ - $10^5$	$10^5$ - $10^6$
Expert 1	VU	VU	U	U	ALAN	ALAN	ALAN	ALAN
Expert 2	VU	VU	U	U	ALAN	ALAN	ALAN	ALAN
Expert 3	VU	U	ALAN	ALAN	L	L	L	L
Expert 4	VU	U	ALAN	ALAN	L	L	ALAN	ALAN
Expert 5	VU	U	ALAN	ALAN	L	L	ALAN	ALAN
Expert 6	VU	U	U	U	ALAN	ALAN	ALAN	ALAN
<b>Overall group assessment</b>	<b>VU</b>	<b>VU*</b>	<b>U/ALAN</b>	<b>U/ALAN</b>	<b>ALAN/L</b>	<b>ALAN/L</b>	<b>ALAN/L</b>	<b>ALAN/L</b>

\* DTU note: Skal formentligt være VU/U, men står kun som VU i EFSA rapporten.

I figur 2 har DTU vist sandsynligheden for at BPA forårsager proliferative ændringer af brystvæv. Figuren er baseret på tabel 1 og 2 (dvs. tabel 58 og 71 i EFSA's rapport), samt et beregnet gennemsnit og spredning for de 6 EFSA eksperter. Figuren viser et dosis-responsforløb, hvor sandsynligheden for effekt stiger med stigende BPA-dosis. En lav sandsynlighed for effekt, der også inkluderer 0% sandsynlighed, ses kun ved doser under 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  legemsvægt/dag.

**Figur 2 Sandsynlighed for at BPA forårsager proliferative ændringer i brystvæv hos forsøgsdyr, figur baseret på tabel 1 og 2 (dvs. tabel 58 og 70 i EFSA's rapport), gens. og spredning for de 6 EFSA eksperter**



DTU finder, at der er en række problemer med EFSA's usikkerhedsvurdering:

- Det forekommer usædvanligt og uhensigtsmæssigt, at EFSA anvender en logaritmisk skala for dosisintervallerne, da f.eks. et dosisinterval på 10-100 µg/kg legemsvægt/dag udgør et langt mindre dosis-span end et dosisinterval på 100-1000 µg/kg legemsvægt/dag. Derudover vurderer DTU at det er væsentligt for usikkerhedsvurderingen, om der er sandsynlighed for effekt ved f.eks. 200 eller 800 µg/kg legemsvægt/dag.
- Den dosis på 100 µg/kg legemsvægt/dag, som EFSA vælger som udgangspunkt for TDI-beregningen, indgår både i intervallet 10-100 og 100-1000 µg/kg legemsvægt/dag. Sandsynligheden for effekt i dosisintervallet 100-1000 µg/kg legemsvægt/dag vurderes af EFSA eksperterne til 33-66% (3 eksperter) eller 66-100% (3 eksperter). Dette peger på, at EFSA eksperterne anser 100-1000 µg/kg legemsvægt/dag for at være et dosisniveau, hvor BPA sandsynligvis kan give effekter, dvs. svarende til et LOAEL. DTU er enig i dette. Ved fastsættelse af TDI tages normalt udgangspunkt i et NOAEL og hvis et sådant ikke findes tilføjes en ekstra usikkerhedsfaktor. DTU finder det derfor utilstrækkeligt at EFSA ved TDI-fastsættelsen tager udgangspunkt i den nedre grænse for en LOAEL-lignende værdi uden at tilføje en ekstra usikkerhedsfaktor, dvs. omregne til en NOAEL-lignende værdi.
- I dosisintervallerne 1-10 og 10-100 µg/kg legemsvægt/dag vurderes sandsynligheden for effekt af EFSA eksperterne til 33-66% (3 eksperter) eller 0-33% (3 eksperter). Ud fra dette vurderer DTU, at disse dosisintervaller ikke svarer til et klart NOAEL for BPA, men at der er en vis usikkerhed mht. effekter af BPA ved disse doser.

EFSA's usikkerhedsvurdering vurderes således som utilstrækkelig af DTU. DTU støtter derfor ikke EFSA's valg af en ekstra usikkerhedsfaktor på 6 og deraf følgende brug af 100 µg/kg legemsvægt/dag, som udgangspunkt for TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag.

### **3. DTU's forslag til TDI værdi for BPA.**

DTU anser EFSA's TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag som utilstrækkelig til at beskytte mod hormonforstyrrende effekter af BPA på brystvæv. DTU finder det derfor relevant at foretage en "klassisk" farlighedskarakterisering af BPA, dvs. vurdering af NOAEL og LOAEL, for at estimere en tilstrækkelig beskyttende TDI.

For effekter på brystudvikling har DTU ovenfor vurderet, at der baseret på Delclos et al (2014) kan anslås en LOAEL på 80 µg/kg legemsvægt/dag og en NOAEL på 25 µg/kg legemsvægt/dag. DTU vurderer, at den nye TDI også skal tage højde for data i tre andre forsøg med rotter, der alle viser effekt ved 250 µg/kg legemsvægt/dag, og et forsøg med Rhesus aber, hvor der ses effekt ved 400 µg/kg legemsvægt/dag. Disse studier har nogle begrænsninger, men støtter også hinanden, da omregning af doser til human ækvivalente doser (HED) fører til næsten de samme doser hos rotter og aber, dvs. HED på 180 µg/kg legemsvægt/dag hos rotter og HED på 168 µg/kg legemsvægt/dag hos aber. De to af studierne i rotter samt det i aber un-



dersøger ikke doser, der peger på et NOAEL, mens det tredje ikke finder effekt ved 25 µg/kg legemsvægt/dag, svarende til det NOAEL, som DTU anslår for Delclos-studiet.

Anvendelse af dette NOAEL på 25 µg/kg legemsvægt/dag, EFSA's omregningsfaktor (HEDF) fra rotte- til menneskedoser på 0,72 og en faktor 25 som anvendes af EFSA ifm. effekter på nyrevægt fører til 0,7 µg/kg legemsvægt/dag. DTU vurderer derfor at TDI for BPA skal være 0,7 µg/kg legemsvægt/dag eller lavere for at beskytte mod hormonforstyrrende effekter af BPA på brystvævet udvikling.

Udover dette vurderer DTU, at EFSA ikke har taget tilstrækkeligt højde for resultater fra orale studier, der peger på effekter på hanlig kønsudvikling ved doser på 250 og 260 µg/kg legemsvægt/dag (forkortet anogenitalafstand i Christiansen et al. 2014, forsinket nedstigning af testikler i U.S. FDA/NTCR 2013). Anvendelse af disse LOAELs på 250-260 µg/kg legemsvægt/dag, en faktor 5 for at kompensere for LOAEL i stedet for NOAEL<sup>1</sup>, EFSA's omregningsfaktor (HEDF) fra rotte- til menneskedoser på 0,72 og en faktor 25 som anvendt af EFSA ifm. effekter på nyrevægt fører til 1,4-1,5 µg/kg legemsvægt/dag, dvs. en lavere værdi end den foreslåede TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag.

Studier tyder på at der er en mulig risiko for effekter på hjernens udvikling og funktion (developmental neurotoxicity) efter eksponering for BPA i doser på 100-250 µg/kg legemsvægt/dag. Anvendelse af disse LOAELs på 100-250 µg/kg legemsvægt/dag, en faktor på 5 for at kompensere for LOAEL i stedet for NOAEL<sup>1</sup>, EFSA's omregningsfaktor (HEDF) fra rotte- til menneskedoser på 0,72 og en faktor 25 som anvendt af EFSA ifm. effekter på nyrevægt fører til 0,6-1,4 µg/kg legemsvægt/dag, dvs. en klart lavere værdi end den foreslåede TDI.

På baggrund af ovenstående vurderer DTU at TDI for at være tilstrækkeligt beskyttende mod hormonforstyrrende effekter af BPA skal være 0,7 mg/kg eller lavere.

### **Risikovurdering**

Højt eksponerede grupper estimeres i EFSA's eksponeringsvurdering til at være udsat for 1,01-1,06 µg/kg legemsvægt/dag for mænd og kvinder og 1,26-1,45 µg/kg legemsvægt/dag for børn (3-10 år) og teenagere. Disse eksponeringsværdier er ca. 3-4 gange lavere end EFSA's t-TDI på 4 µg/kg legemsvægt/dag og EFSA vurderer derfor at den totale eksponering for BPA ikke medfører en sundhedsrisiko for mennesker.

DTU vurderer, at TDI for BPA skal være 0,7 µg/kg legemsvægt/dag eller lavere for at være tilstrækkeligt beskyttende mod hormonforstyrrende effekter af BPA. Højt eksponerede men-

<sup>1</sup> Der anvendes en ekstra usikkerhedsfaktor fra 3-10, når der tages udgangspunkt i et LOAEL i stedet for et NOAEL. Værdien vælges ud fra studierne kvalitet og følsomhed og DTU har vurderet en faktor 5 som mest passende ud fra dette.

nesker inkl. gravide og børn kan ifl. EFSA blive udsat for ca. 1,4-2 gange mere end 0,7 µg/kg legemsvægt/dag BPA. DTU finder, at dette giver anledning til bekymring for sundhedsrisikoen ved BPA for højteksponerede personer.

EFSA's og DTU's risikovurdering tager ikke hensyn til eventuelle kombinationseffekter som følge af eksponering for andre miljøkemikalier med samme typer af effekter som BPA. Dette betyder at risikoen kan være undervurderet.

Med venlig hilsen

Sofie Christiansen og Ulla Hass  
DTU Fødevareinstituttet

#### **Referencer**

Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U (2014). Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction*, 147(4):477-87

Delclos KB1, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, Latendresse JR, Olson GR, Davis KJ, Patton RE, da Costa GG, Woodling KA, Bryant MS, Chidambaram M, Trbojevich R, Juliar BE, Felton RP, Thorn BT. Toxicity Evaluation of Bisphenol A Administered by Gavage to Sprague Dawley Rats From Gestation Day 6 Through Postnatal Day 90. *Toxicol Sci*. 2014 Feb 24.