

# ASSESSMENT OF FOUR STUDIES ON DEVELOPMENTAL NEUROTOXICITY OF BISPHENOL A

## NORSK SAMMENDRAG

Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) har på oppdrag fra Mattilsynet vurdert fire studier der bisfenol A (BPA) er undersøkt med hensyn til nevrotoksisitet ved utvikling av nervesystemet etter lavdoseeksponering av forsøksdyr (Adriani *et al.*, 2003; Carr *et al.*, 2003; Negishi *et al.*, 2004 og Ryan & Vandenberg, 2006). Bakgrunnen for oppdraget er at forurensningstilsynene i Norge, Sverige og Danmark i en oppdatert risikovurdering fra EU har pekt på usikkerheter rundt lavdoseeksponering for BPA og mulige nevrotoksiske effekter ved utvikling av nervesystemet. VKM ble bedt om å ta stilling til hvorvidt disse studiene gir tilstrekkelig bevis for å fastsette en lavere nulleffektdose (NOAEL) i farekarakteriseringen av BPA. Videre ble VKM bedt om å gjennomføre et eksponeringsscenario for Norge basert på tilgjengelige eksponeringsdata. Vurderingen er gjort av Faggruppen for tilsetningsstoffer, aroma, matemballasje og kosmetikk (Faggruppe 4).

Bisfenol A (CAS nummer 80-05-7) blir primært brukt som en monomer i produksjonen av polykarbonat, som benyttes til å lage beholdere for mat og drikke, slik som drikkeflasker, tåteflasker, servise og oppbevaringsbokser. Stoffet blir også brukt som en forløper til visse epoksyresiner brukt i beskyttelseslag i mat- og drikkebeholdere. BPA er regulert i EU-regelverket for matkontaktmaterialer med en migrasjonsgrense (SML) på 0,6 mg/kg næringsmiddel. Denne migrasjonsgrensen har ennå til gode å bli endret i samsvar med en vurdering fra det Europeiske mattrygghetsorganet (EFSA) fra 2006, hvor det ble fastsatt en ny verdi for tolerabelt daglig inntak (TDI) på 0,05 mg BPA/kg kroppsvekt utledet fra en NOAEL på 5 mg/kg kroppsvekt/dag.

EU har nylig (april 2008) oppdatert sin risikovurdering (Risk Assessment Report (RAR)) av bisfenol A innenfor rammene av rådsforordning (EØF) nr. 793/93 om vurdering og kontroll av risikoer ved eksisterende stoffer. I den reviderte risikovurderingen har de nå vurdert en tidligere etterspurt 2-generasjonsstudie i mus (Tyl *et al.*, 2007), samt nye data på human eksponering og effekter av BPA. En NOAEL-verdien på 50 mg/kg kroppsvekt/dag er foreslått i denne vurderingen. De skandinaviske forurensningstilsynene (Norge, Sverige og Danmark) har deltatt i diskusjonen av denne reviderte risikovurderingen (EU RAR) av BPA, og de er sterkt uenige i at denne NOAEL-verdien også dekker nevrotoksiske effekter ved utvikling av nervesystemet. Med referanse til de fire ovennevnte studiene hevder de skandinaviske forurensningstilsynene at det ikke kan utelukkes effekter på læring og hukommelse i avkom ved eksponering for svært lave doser av BPA (0,1-0,25 mg/kg kroppsvekt/dag). Synspunktet til de skandinaviske forurensningstilsynene har blitt inkludert som en fotnote i den reviderte risikovurderingen fra EU.

U.S. National Toxicology Program (NTP), Health Canada og Environment Canada har i april 2008 publisert nye risikovurderinger (foreløpig utkast) hvor utviklingstoksikologiske effekter (effekter på nervesystemet og atferd) av BPA er omtalt. I konklusjonen i disse risikovurderingene uttrykkes det *noe* bekymring for effekter på nervesystemet og atferd hos foster, spedbarn og barn ved den nåværende humaneksponeringen for BPA. EU-kommisjonen har derfor bedt EFSA om å vurdere om det kan være mulige aldersavhengige toksikokinetiske

forskjeller i metabolismen av BPA hos dyr og mennesker, og eventuelt deres betydning for fare- og risikovurdering av BPA tatt i betraktning de nye opplysningene fra USA og Canada.

Denne uttalelsen fra VKMs Faggruppe 4 er basert på en vurdering av design, gjennomføring og resultater i de fire ovennevnte studiene. Studienes design har blitt vurdert i lys av internasjonale anbefalinger (OECD) gitt i relevante retningslinjer for testing av utviklingstoksikologiske effekter på nervesystemet i forsøksdyr. Den seneste utviklingen som er belyst i de nye risikovurderingene av BPA fra USA og Canada har ikke blitt vurdert nærmere i denne uttalelsen fra VKM.

Rapporten fra Tyl og medarbeiderne var sentral både i EFSA's vurdering fra 2006 og i den oppdaterte risikovurderingen (RAR) fra EU. Studien fra Tyl er en to-generasjons-reproduksjonstoksisitetsvurdering i mus utført i henhold til god laboratoriepraksis (GLP) og i overensstemmelse med den modifiserte retningslinjen OECD 416. Studien inkluderer ikke funksjonelle tester for å undersøke eventuelle nevrotoksiske effekter ved utvikling av nervesystemet.

VKM har vurdert de fire ovennevnte studiene relatert til nevrotoksitet ved utvikling av nervesystemet etter lavdoseeksponering for BPA på oppdrag fra Mattilsynet. Selv om det er vesentlige mangler og svakheter i disse studienes design og presentasjon av resultater, kan de samlede funnene medføre noe bekymring.

VKMs Faggruppe 4 mener likevel at de fire studiene ikke gir tilstrekkelig grunnlag til å fastsette en lavere NOAEL for BPA enn den nåværende NOAEL-verdien på 5 mg/kg kroppsvekt/dag fastsatt av EFSA i 2006. Faggruppen er klar over at EU-kommisjonen nylig har bedt EFSA om å revurdere den tilgjengelige informasjonen for BPA.

For å eliminere usikkerheten knyttet til mulige nevrotoksiske effekter ved utvikling av nervesystemet ved eksponering for lave doser av BPA, anbefales det å gjennomføre en GLP-studie i overensstemmelse med retningslinjen OECD 426. En slik studie bør gjennomføres i et bredt konsentrasjonsområde, fra veldig lave doser og opp til doser hvor det er observert klare effekter på mødrene.

I vurderingen er det også gjennomført et norsk eksponeringsscenario, basert på tilgjengelige eksponeringsdata for BPA fra mat og drikke, og fra miljøet. Eksponeringen for BPA i Norge er generelt lav. Estimert eksponering hos spedbarn og barn er i området 3,5 – 13,2 µg/kg kroppsvekt/dag, mens den samlede estimerte eksponeringen hos voksne er 1,5 µg/kg kroppsvekt/dag. Som et resultat av dagens bruk av BPA i matkontaktmaterialer og andre forbrukerprodukter, eksponeres spedbarn og barn for høyere nivåer av BPA per kg kroppsvekt enn resten av befolkningen.