Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Bisfenol-A ($C_{15}H_{16}O_2$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for bisfenol-A ($C_{15}H_{16}O_2$).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet, Statens hus,
7468 Trondheim, Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 12. desember 2011
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for bisfenol-A ($C_{15}H_{16}O_2$).

Innhold

Innhold 3

Forord 5

Innledning 6

1. Stoffets identitet 7

2. Grenseverdier 7

2.1. Nåværende administrativ norm 7

2.2. Grenseverdier fra EU 7

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner 8

2.4. Stoffets klassifisering 9

3. Fysikalske og kjemiske data 9

4. Toksikologiske data og helseeffekter 9

4.1. Toksikokinetikk 9

4.1.1. Opptak og distribusjon 9

4.1.2. Transport og metabolisme 10

4.1.3. Utskillelse 10

4.2. Toksikodynamikk 10

4.2.1. Akutt toksisitet - effekter av singel eksponering 10

4.2.2. Irritativ effekt på hud, øyne og luftveier 10

4.2.3. Effekt av gjentatte eksponeringer 11

4.2.4. Genotoksisk effekt 12

4.2.5. Kreftfremkallende effekt 12

4.2.6. Endokrin modulerende aktivitet 13

4.2.7. Reproduksjonsskadelig effekt 13

4.3. Anbefaling fra SCOEL 14

4.4. Kommentarer fra TEAN 15

5. Bruk og eksponering 17

5.1. Forekomst og bruk innen EU 17

5.2. Opplysninger fra Produktregisteret 17

5.3. Eksponering og måledokumentasjon 18

5.4. Prøvetakings- og analysemetode 19

6. Vurdering 19

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm 20

8. Ny administrativ norm 21

9. Referanser 22

Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for bisphenol-A. Innholdet bygger blant annet på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet fra mai 2004 som omhandler utarbeidelsen av yrkesrelatert grenseverdi (OEL) for inhalerbar bisfenol-A støv (inhalable dust).

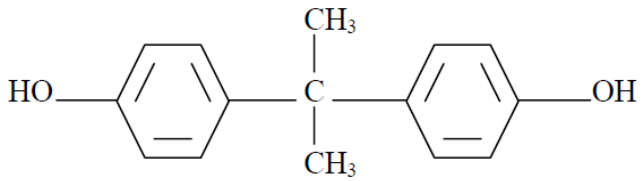
Biologisk monitorering og fastsettelse av biologisk norm eller retningsverdi av bisfenol-A (norm) omfattes ikke av denne revisjonen. For øvrig inngår bisfenol-A på Klima- og forurensingsdirektoratet (Klif') sin liste over helse og miljøfarlige stoffer som kan representere særlige problemer på nasjonalt nivå (Obs-listen).

1. Stoffets identitet

Bisfenol-A, dets strukturformel, synonymer av stoffets navn, Iupac navn (nomenklatur), stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), og i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.), samt indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS, er gitt i tabell 1 nedenfor. Strukturformel for bisfenol-A er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	BISFENOL-A
Synonymer	4,4'-isopropylidendifenol, 4,4'-(1-metyletyliden) bisfenol
IUPAC Navn	2,2-bis (4-hydroksyfenyl) propan
CAS-nr.	80-05-7
EC-nr.	201-245-8
Indeks-nr.	604-030-00-0



Figur 1. Strukturformel for bisfenol-A

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Det foreligger ikke norm for bisfenol-A i Norge.

2.2. Grenseverdier fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 10 mg/m^3, inhalerbar

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for bisfenol-A fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdi for bisfenol-A fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS2005_17[1]	-	
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007[2]	-	
Finland	HTP-värden 2007[3]	-	
Storbritannia	EH40[4]	-	
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database[5]	8 timers verdi: 5 mg/m³ respirabel fraksjon 10 mg/m³ inhalerbar fraksjon	8-timer TWA (for både resp. og inhalerbart) Norm gjelder bisfenol A og dens diglycidyleter
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	-	
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	-	
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010[7]	-	
Tyskland, Myndighetene	German Federal Institute for Occupational Safety and Health (bauA), 05/2010[8]	8 timers verdi: 5 mg/m³	EU, Overskridelsesfaktor 1(I)

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf
[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Bisfenol-A er klassifisert (EU-direktiv 67/548/EØS) Repr. Kat. 3, R62 Mulig fare for skade på forplantningsevnen; Xi, R37-41 Irriterer luftveiene. Fare for alvorligøyeskade; R43 Kan gi allergi ved hudkontakt.

3. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for stoffet.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for bisfenol-A-

Kjemisk formel	$C_{15}H_{16}O_2$
Molekylvekt	228,29
Fysisk tilstand	Hvite faste flak eller pulver*
Smeltepunkt (°C)	155-157*
Kokepunkt (°C)**	360
Løselighet i vann (mg/L)	300
Damptrykk (kPa)***	$5{,}3\times10^{-9}$
Relativ tetthet (kg/m^3)	ca 1,1-1,2 ***
Fordelingskoeffisient (Log Kow)	ca 3,3-3,5
Flammepunkt (°C)	ca 207
Selvantennelse (°C)	ca 532
Eksplosjonsgrense (i luft)	Minimum eksplosiv konsentrasjon 0,012 g/L med oksygen > 5 %
Omregningsfaktor	-

*Avhengig av produksjonsprosess
** ved 101,3 kPa, nedbrytning er også sannsynlig
***ved 25^{0}C. Temperaturen ved angitte damptrykk var ikke gitt i originale dokument fra SCOEL. Den er hentet fra EU-RAR, 2003.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

4.1.1. Opptak og distribusjon

Toksikokinetikken til BPA har blitt godt studert i rotter, både in vivo og in vitro, og i mindre grad undersøkt i mus, cynomolgus aper og mennesker (se EU RAR 2002; Domoradski ett all 2002; Kurebayashi vet all 2003; Volkel ett all 2002). I de undersøkte artene (rotter, mus, aper, mennesker), indikerer de tilgjengelige dataene at BPA absorberes raskt og effektivt (85-100 % av administrert dose) gjennom gastrointestinaltrakten etter oral administrasjon av BPA. En in vitro dermal absorpsjon studie

som bruker human hud viste begrenset (ca. 10 %) absorpsjon. Det finnes ingen data på toksikokinetikken av bisfenol-A ved inhalasjon, men det antas at en vesentlig absorpsjon skjer.

Angående fordeling av absorbert bisfenol-A til vev etter oral dose, vil BPA raskt bli fjernet fra blodet ved "first pass" metabolisme i leveren. I voksne rotter har det blitt estimert at ikke mer enn10-20 % av administrert dose av fri BPA vil være disponibelt for andre vev. En studie i drektige mus gitt bisfenol-A subkutant detekterte fritt bisfenol-A i placenta og føtalt vev.

4.1.2. Transport og metabolisme

Når det gjelder metabolisme, så er den viktigste metabolismeveien konjugasjon av bisfenol-A til glukuronsyre i all studerte dyrearter. I tillegg til glukuronidering, indikerer in vivo og in vitro studier at Bisfenol-A i begrenset omfang kan oksideres til Bisfenol O-kinon ved cytokrom P450, samt også konjugeres til sulfat.

4.1.3. Utskillelse

Den viktigste elimineringsveien hos rotte og mus er via ekskrementene (feces). Tilgjengelige data indikerer at prosentandelen av den administrerte dosen gjenfunnet i ekskrementene (feces) er i størrelsesområdet 50 % til 83 %. Utskillelse i urin er av sekundær betydning i rotte, med 13 % til 42 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen. Over en 7 dagers postdoseringsperiode for rotte, ble 70-80 % av den administrerte dosen eliminert via ekskrementene. Elimineringen var rask; hovedandelen av dosen ble skilt av ut i løpet av 72 timer etter dosering. Hos rotter ble det også observert en kjønnsforskjell for utskillelse via urin, hvor hunnrotter skiller ut cirka dobbelt så mye radioaktivitet (24-28 %) enn hannrotter (14-16 %). Dessuten ble det observert artsforskjell i utskillelsen, hvor F344 hunnrotter skiller ut dobbelt så mye radioaktivitet i urinen som CD hunnrotter. Data fra flere studier indikerer en begrenset utskillelse av BPA i melken. Men dataene tillater ikke en kvantitativ beregning.

I motsetning til gnagere, ble det meste av den orale dosen (82-85 %) av BPA gitt til cynomolgus aper, gjenfunnet i urinen, med bare 2-3 % av dosen gjenfunnet i ekskrementene. I en begrenset studie med frivillige forsøkspersoner som ble gitt lave orale doser, ble den administrerte dosen fullstendig gjenfunnet i urinen som BPA-glukuronid. Disse artsforskjellene som gjelder for de viktigste utskillelsesveiene av BPA kan skyldes forskjellige terskelverdier for utskillelsen via galle: det bemerkes at molekylvekten av BPA-glukuronid er over terskelverdien i rotter (cirka 350 Dalton), men lavere enn terskelverdien for galleutskillelse hos mennesker (cirka 550 Dalton).

4.2. Toksikodynamikk

4.2.1. Akutt toksisitet - effekter av singel eksponering

Det finnes ingen tilgjengelig data på effekter av singel eksponering av Bisfenol-A hos mennesker. Orale LD_{50}0 verdier over 2000 mg per kg er indikert i rotte og mus, og dermal LD_{50} for kanin er over 2000 mg per kg (Hazleton-Laboratorier 1985; NTP 1982; Mellon Institute 1948 og 1965). Ved inhalasjon, ga 6-timers eksponering for 170 mg/m^3 (høyest oppnåelige konsentrasjonen) ingen dødelighet i rotter; svak og forbigående lett epitelskade i nasal trakt ble observert (Nitschke et. Al., 1985a). Disse data indikerer at bisfenol-A har lav akutt toksisitet ved alle eksponeringveier som er relevante for menneskelig helse.

4.2.2. Irritativ effekt på hud, øyne og luftveier

Begrenset informasjon med usikkert opphav, tilgjengelig som skriftlig korrespondanse innenfor industrien, indikerer at arbeidere som håndterte bisfenol-A i fortiden har opplevd irritasjon i hud, øye

og luftveier (Dow Chemicals 1957; Du Pont 1962). Det kan ikke fastslås om de rapporterte hudreaksjonene var hudsensibilisering (se nedenfor) eller irritasjon. Men en nylig og godt gjennomført dyrestudie viser tydelig at bisfenol-A ikke er hudirriterende (Leuschner 2000a), mens en annen viser at bisfenol-A er øye-irriterende. Effektene vedvarte til slutten av studien (dag 28 etter instillasjon) i 1 av 3 kaniner (Leuschner 2000b). Samlet sett, når tas det hensyn til eksisterende data fra dyr og menneske, viser bisfenol-A et potensiale til å forårsake alvorlig skade på øynene.

Lette og forbigående epitelskader i nasale luftveier ble observert hos rotter eksponert for bisfenol-A støv ved 170 mg/m^3 (høyest oppnåelige konsentrasjon) i 6 timer (Nitschke et. al, 1985a). Disse dataene indikerer at bisfenol-A har et begrenset respiratorisk irritasjonspotensial.

Sensibilisering:
Med hensyn til hudsensibilisering hos mennesker, finnes det flere rapporter over pasienter med eksem som reagerer på Bisfenol-A i lappetester (se EU RAR 2002). Men det er uklart om bisfenol-A eller relaterte epoksy harpikser er den underliggende årsaken. Anekdotisk informasjon indikerer eksem hos arbeidere som håndterer bisfenol-A, men usikkerheten knyttet denne informasjonen medfører at det ikke kan trekkes noen konklusjoner om dette. Det finnes ingen utførte studier på hudsensibilisering hos forsøksdyr som tilfredsstiller gjeldende regulatoriske krav. De eksisterende studiene er negative, men studierapportene mangler detaljer og ingen pålitelige begrunnelse for valget av konsentrasjoner er gitt (Thorgeirsson og Fregert, 1977; Procter og Gamble Co. 1969).) Det er mulig at konsentrasjonene som ble brukt i de tilgjengelige studiene ikke var maksimalt høye, og at en større respons kunne ha vært oppnådd med høyere induksjon og konsentrasjoner. Basert på resultatene fra den mest robuste studien, kan bisfenol-A ha et hudsensibiliserende potensial, om enn begrenset. Bisfenol-A i nærværet av UV kan også fremkalle hudreaksjoner hos mennesker, og reproduserbare positive resultater for fotosensibilisering har blitt funnet i tester som undersøker hevelsesreaksjoner i museører (Allen og Kaid-bey 1979; Maguire 1988; Gerberick og Ryan 1990). Derfor gir en gjennomgang av de eksisterende studiene på mennesker og forsøksdyr et forholdsvis uklart bilde av hvorvidt en eller flere av de følgende egenskaper gjelder for bisfenol-A; (1) ortodoks hudsensibilisering (2) fotosensibilisering (3) bisfenol-A som fremkaller hudreaksjon hos mennesker som har blitt sensibilisert av en annen substans (f.eks. epoksy harpikser). Dermed er den eksakte mekanismen for de farlige egenskapene til bisfenol-A på hud uklar, men tydeligvis kan hudreaksjoner potensielt oppstå som følge av gjentatt hudeksponering hos mennesker. Samlet sett, dersom det tas hensyn til alle tilgjengelige data, blir bisfenol-A ansett for å være i stand til å fremkalle hudsensibiliserende reaksjoner hos mennesker. Det finnes ingen data som gjør det mulig å vurdere potensialet til bisfenol-A som sensibiliserende for luftveiene.

4.2.3. Effekt av gjentatte eksponeringer

Det finnes ikke tilgjengelig informasjon om effekter av gjentatte eksponeringer hos mennesker. Det finnes ikke data som omhandler gjentatte hudeksponeringer for forsøksdyr. Gjentatte inhalasjonsstudier er utført i rotte. (Nitschke et. al., 1985b, 1988). Den viktigste effekten var den samme som ble observert etter en enkelt eksponering – lettere betennelse i epitelet i øvre luftveier. Svært svak til svak betennelse og hyperplasi i luktepitelet ble observert etter eksponering for 50 og 150 mg/m^3 (6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 eller 13 uker; 150 mg/m^3 er nær ved den høyeste oppnåelige konsentrasjonen; den partikulære MMAD var 2-6 mikrometer), og en NOAEL på 10 mg/m^3 ble funnet for rotter i denne 13 ukers studien.

Fòrstudier med rotter resulterte i en redusert kroppsvektsøkning og mindre endringer i organvektene ved 100 mg/kg per dag og ved høyere doser i 90-dagers studier (Til et al. 1978; NTP 1982). Disse effektene er vanskelige å tolke i forhold til deres toksikologiske betydning i mangel av andre funn (f. eks histopatologiske forandringer). Inkonsekvent funn av utvidelse i en del av tykktarmen ble observert i enkelte 90 dagers studier. Denne utvidelsen ble observert ved 25 mg/kg per dag og ved høyere doser,

men uten histologiske forandringer. Slike funn ble ikke funnet i en 2 års studie med doser opp til ca. 140 mg/kg per dag, og heller ikke i en multigenerasjonsstudie ved doser opp til 500 mg/kg per dag (NTP 1982; Tyll et. al, 2002). Følgelig blir dette ikke ansett som et toksikologisk signifikant funn med relevans til mennesker. Samlet sett, har en NOAEL på 74 mg/kg per dag blitt fastsatt for rotter fra en 2 års studie.

Fòrstudier med mus indikerte konsekvent at leveren er et målorgan i denne arten med endringer i størrelse og cellekjerner i hepatocytter observert både i 2 års og 90 dagers studier (NTP 1982; Furukawa et. al., 1994). Forekomsten og alvorlighetsgraden av disse behandlingsrelaterte multinukleære gigant - hepatocyttene var markant høyere i hanner enn i hunner. Det var ikke mulig å fastslå et nivå uten effekt (NOEL) for hanner, fordi effektene ble observert ved alle anvendte dosenivåene, fra og med den laveste dosen på 120 mg/kg per dag (2-års studie). Selv ved denne laveste dosen viste en stor andel (84 %) av dyrene tegn på denne effekten. I hunner, ble et nivå uten effekt (NOEL) på 650 mg/kg per dag fastslått for disse cellulære forandringene i det samme 2-års studie. Mekanismen for disse endringene og deres signifikans for menneskelig helse er ikke klar, men kan ikke sies å være uten betydning. De eneste øvrige funn i mus var signifikant reduksjon i kroppsvektsøkning ved dosenivåer på 650 mg/kg per dag og høyere. I denne 2-årsstudien ble dermed LOAEL fastslått til 120 mg/kg per dag for multinukleære gigant - hepatocytter hos hanner, og 650 mg/kg per dag for reduksjon i kroppsvektsøkning ukjent størrelsesorden hos hunner.

I en 90 dagers fòrstudie med hunder, ble nivået uten effekter (NOEL) bestemt til cirka 80 mg/kg per dag, med økning i relativ levervekt som det eneste funn ved cirka 270 mg/kg per dag (General Electric, 1976). Uten histopatologiske forandringer anses dette funnet å være av tvilsom toksikologisk betydning.

4.2.4. Genotoksisk effekt

Ingen data er tilgjengelig angående mutagenisitet hos mennesker. Men bisfenol-A har vist aneugenisk potensial in vitro, med positive funn i en mikrokjerne test med Chinese hamster V79-celler, og uten metabolsk aktivering, samt i en ukonvensjonelle aneuploid-test med kultiverte Syrian hamster fosterceller (Pfeiffer et al. 1997; Tsutsui et. al. 1998). I tillegg finnes det informasjon som viser at bisfenol-A forstyrrer mikrotubuli dannelsen i cellefrie og cellulære systemer (se EU RAR 2002). Bisfenol-A har vist seg å gi adduktflekker i en post-merkingstest med isolert DNA og et peroksidaseaktiveringssystem, men ser ikke ut å gi hverken genmutasjoner eller strukturelle kromosomavvik i bakterier, sopp eller pattedyrceller in vitro (se EU RAR 2002). Men det finnes enkelte mangler i utførelsen av disse studiene, og de negative resultatene kan ikke tas som helt avgjørende. Bisfenol-A ser ikke ut til å være aneugen in vivo, basert på at en nylig utført standard mus beinmarg mikrokjerne test var negativ (Shell Oil Company, 1999). I en kortfattet rapport var bisfenol-A beskrevet som negativ i en dominant dødelighetsstudie i rotter, men på grunn av de begrensede opplysningene som gis, blir dette ikke ansett som et tilstrekkelig negativt resultat. De eneste øvrige data i somatiske celler in vivo er fra en 32P-post-merkingstest, som viste at bisfenol-A er i stand til å danne DNA adduktflekker i rottelever som følge av oral administrasjon. Disse addukt-flekkene ble ikke fullstendig karakterisert.

Tatt i betraktning alle de tilgjengelige gentoksisitetsdata, og uten signifikante funn av tumorer under karsinogenstudier i dyr (se nedenfor), tyder dette på at bisfenol-A ikke har mutagent potensial in vivo.

4.2.5. Kreftfremkallende effekt

Det finnes ingen data hos mennesker som bidrar til vurderingen av hvorvidt bisfenol-A er kreftfremkallende. I dyr finnes det en fòrbasert karsinogenstudie i to arter, F344-rotter og B6C3F1 mus (NTP 1982). En liten økning i forekomst av leukemi ble observert i hann- og hunn-F344-rotter

sammen med økt frekvens av melkekjertel fibroadenomer hos hannrotter. Disse økte forekomstene var ikke statistisk signifikante, de var små og ble funnet i en stamme som er utsatt for disse svulstene. Økt forekomst av godartede Leydig cellesvulster som ble observert i hannrotter, var innen historiske kontrollgrenser. I mus ble det observert en svak økning i forekomst av lymfomer hos hanndyrene, men denne var ikke statistisk signifikant og det var ingen doserelatert tendens. Det ble ikke funnet noen økninger i svulstdannelser hos hunnmus. Samlet sett blir disse funnene av svulster i rotter og mus ikke ansett som toksikologisk signifikant. Derfor blir det konkludert i denne studien at bisfenol-A ikke er kreftfremkallende for noen av disse to artene. Det finnes ingen inhalasjon eller dermal karsinogen studie, selv om bisfenol-A i toksisitetsstudier med gjentatt eksponering ved inhalasjon ikke har vist egenskaper som skaper bekymringer for mulig karsinogenitet. Kun minimal betennelse ble observert i de øvre luftveiene ved 50 mg/m^3 i en 13-ukers studie, og alvorlighetsgraden økte ikke opp til konsentrasjoner nær den maksimalt oppnåelige konsentrasjonen i det anvendte eksperimentelle oppsettet, 150 mg/m^3. Dersom det tas hensyn til alle tilgjengelige data fra forsøksdyr, tyder disse på at bisfenol-A ikke har kreftfremkallende potensial.

4.2.6. Endokrin modulerende aktivitet

Bisfenol-A har vist seg å påvirke endokrin aktivitet i flere in vitro og in vivo screening studier (se EU RAR 2002). Graden av denne aktiviteten er, i henhold til disse studiene, 3 til 5 ganger lavere enn østradiol. De tilgjengelige data indikerer også at det er en klar forskjell i responsen til bisfenol-A i ulike rottestammer. Men det er ingen data som antyder hva som er de underliggende årsakene til slike forskjeller.

Det bør bemerkes at disse studiene som undersøker endokrin modulerende aktivitet hovedsakelig er screeningsstudier og at flere bruker protokoller som ikke er internasjonalt validert. Dessuten, har flere av in vivo studiene benyttet parenterale eksponeringsveier, med usikker relevans med hensyn til relevant eksponering av mennesker.

4.2.7. Reproduksjonsskadelig effekt

Effekter av bisfenol-A på fruktbarhet og reproduksjonsevnen har blitt undersøkt i tre gode kvalitetsstudier: to-generasjons- og multigenerasjonsstudier i rotte, samt en kontinuerlig avlstudie i mus. I multigenerasjonsstudien, ble det funnet en effekt på fruktbarheten (reduksjon i kullstørrelse) i alle tre generasjoner ved toppdosen på 500 mg/kg (Tyl et al. 2002). Selv om denne effekten kun ble sett ved en dose som ga foreldretoksisitet (en reduksjon i kroppsvektsøkning (> 13 %) i begge kjønn og nyretubulær degenerasjon i hunner), er det ikke klart hvorvidt dette kunne være sekundært til foreldretoksisitet, eller hvorvidt det er en direkte effekt av bisfenol-A. I lys av denne usikkerheten, og gitt at en negativ effekt på fruktbarheten har blitt observert i mus, er det rimelig å anta at bisfenol-A kan ha en direkte effekt på fruktbarheten i denne studien. Ingen effekt på fruktbarhet ble sett ved 50 mg/kg. Den kontinuerlige avlstudien i mus gir noen indikasjoner på at bisfenol-A kan forårsake skadelige effekter på fruktbarheten (NTP 1985b). I F0-generasjonen ble det ikke funnet noen effekter på fruktbarheten ved 300 mg/kg per dag, men ved doser på cirka 600 mg/kg per dag og høyere, ble det funnet reduksjon i antall kull, kullstørrelse, samt redusert antall levende unger per kull i hvert av de 4-5 kullene som ble dannet. Disse effektene ble observert uten tydelig foreldretoksisitet. I kontrast til dette ble ingen skadelige effekter på fruktbarheten observert i det ene kullet fra F1-generasjon som ble undersøkt ved hvert dosenivå. En liten, men statistisk signifikant og doserelatert nedgang i epididymal vekt ble sett ved alle doser i F1 -generasjonen, men betydningen av dette funnet er usikker fordi en tilsvarende effekt ikke ble sett i F0 - mus. Fordi epididymis (bitestiklene) er knyttet til transport og lagring av spermie, gir enhver reduksjon i vekten av dette organet grunn til bekymring, til tross for denne usikkerheten. Med hensyn til risikokarakteriseringen, blir denne studien ikke ansett som egnet pga. de lave dosenivåene som ble brukt (0,2-200 µg/kg per dag), til tross for at det ikke ble funnet

effekter i to-generasjonssstudien med rotte (Chemical Compound Safety Research Institute, 2000). Men disse dataene kombinert med data fra multigenerasjonsstudien gir et omfattende doserespons område for effekter på fertilitet hos rotte. Dessuten, ved å sammenligne data fra rotte og mus, kan det sees at tilsvarende toksikologiske profiler ble observert for effekter på fertilitet; effekter ble sett i begge arter ved omtrentlig samme dosenivå (dvs. reduksjoner i kull størrelse ved 500 mg/kg per dag i rotte og ved 600 mg/kg per dag i mus). Derfor blir det antatt at NOAEL-verdien på 50 mg/kg per dag som ble funnet i rotte multigenerasjonsstudien, heller ikke vil gi skadelige effekter i mus, hvor en kun har en LOAEL på 300 mg/kg per dag (for en liten men statistisk signifikant nedgang i epididymal vekt i F1-hanner). Derfor vil NOAEL på 50 mg/kg per dag fra multigenerasjonsstudien bli brukt for risikokarakterisering med hensyn til effekter på fruktbarhet.

Det er ikke funnet noen holdepunkter for at bisfenol-A er toksisk for fosterutviklingen i standard utviklingsstudier i rotter og mus. I rotter er det funnet en maternal LOAEL og føtal NOAEL på henholdsvis 160 og 640 mg/kg per dag (NTP 1985c; Morrisey et. al., 987). I mus er maternal og føtal NOAEL henholdsvis 250 og 1000 mg/kg per dag (NTP 1985a). I en rotte multigenerasjonsstudie ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvektsøkning hos rottefostre, ledsaget av forsinkelser i utviklingsmessige landmerker (åpning av vagina og separasjon av forhud [vaginal patency and preputial separation]) ved 500 mg/kg på dagene 7-21 etter nedkomst i hanner og hunner gjennom alle generasjonene (F1-F3) (Tyl et. al., 2002). Disse nedgangene i kroppsvektsøkning hos avkommet og forsinkelser i utviklingen ble funnet samtidig med maternal toksisitet. Ingen maternal toksisitet og ingen behandlingsrelaterte effekter ble rapportert i avkom av dyr som ble eksponert for 50 mg/kg. Men i tillegg har enkelte studier undersøkt potensialet til bisfenol-A for å påvirke utviklingen av hannlig kjønnsorgan i rotter og mus. Motstridende resultater har blitt rapportert i disse studiene for begge artene.

I mus har det blitt rapportert skadelige effekter på utvikling av hannlige kjønnsorganer (økt vekt av prostata i to studier og reduksjon i epididymis (bitestiklene) vekt i en studie) ved doser i området 2-50 µg/kg (Nagel et. al., 1997; vom Saal et. al., 1998; Gupta, 2000). Men disse resultatene har ikke latt seg reprodusere i to andre studier, hvor den ene studien inkluderte flere dosenivåer og større grupper enn det som ble brukt i begge de studiene som viste effekter (Cagen et. al., 1999; Ashby et. al., 1999). Det ble heller ikke observert noen funksjonelle endringer i reproduksjonsparametere eller utvikling av kjønnsorganer i en nylig utført rotte to-generasjonsstudie som brukte tilsvarende dosenivåer (Chemical Compound Safety Research Institute, 2000). Årsakene til forskjellene i disse resultatene er uklare. Holdepunkter fra en nyere studie indikerer at det er forskjeller i følsomheten hos ulike musestammer for effekter av østrogen, som kan relateres til valget av stammer for store kullstørrelser (Spearow et. al., 1999). Denne forskjellen i følsomheten kan delvis forklare noen av forskjellene i den aktuelle databasen, selv om relevansen av disse forskjellene hos gnagerstammer fortsatt er uklar angående menneskelig helse.

Samlet sett finnes det ingen klare holdepunkter fra standard reproduksjonsstudier med gnagere for at bisfenol-A har toksiske effekter på reproduksjonen. Men de eksisterende og tydelig motstridende data fra studier som har anvendt lave doser (i mikrogram/kg området) har skapt usikkerheter.

4.3. Anbefaling fra SCOEL

I forhold til det å etablere en anbefalt grenseverdi for yrkeseksponering (OEL), startet SCOEL med å vurdere de tilgjengelige data for eksponering ved innånding. For rotter eksponert daglig for luftbåren bisfenol-A i 13 uker, var det en klar NOAEL på 10 mg/m^3, med mild betennelse og hyperplasia i

luktepitelet ved 50 og 150 mg/m^3. Det var ingen tegn på systemisk toksisitet i denne studien, og hvis det antas at all inhalert bisfenol-A ble tatt opp og absorbert, så ville en eksponering for 150 mg/m^3, en konsentrasjon uten observerte systemiske effekter, tilsvare et kroppsinntak hos rotte på ca 34 mg/kg per dag.

Hvis man deretter vurderer de tilstøtende toksikologiske data, hvor de fleste data kommer fra perorale studier med gnagere, så er det ingen funn som utelukker anbefaling av en helsebasert yrkeseksponeringsgrense. I langtids repetert perorale studier er det funnet NOAEL-verdier på 74 mg/kg per dag for rotte og 80 mg/kg per dag for hund; i mus ble det funnet levertoksisitet ved 120 mg/kg per dag, som var den laveste dosen som ble brukt. Anvendelsen av disse resultatene for å utlede doserespons egenskaper for inhalasjonseksponering, ved ekstrapolering fra en eksponeringsvei til en annen, blir vanskeliggjort av den kunnskapen at etter oral dosering er det en utstrakt first-pass metabolisme av bisfenol-A, som har blitt absorbert og transportert direkte til leveren. Likevel, tilgjengelige data fra perorale studier, støtter påstanden om at ingen systemisk toksisitet oppstår i forsøksdyr ved inhalasjonseksponeringer i området rundt 10 mg/m^3.

Dramatisk motstridende resultater har blitt rapportert fra ulike laboratorier som utfører standardiserte og ikke-standardiserte studier på utviklingstoksisitet i rotter og mus. Dette har vært et område med mye uenighet, sentrert rundt den påståtte endokrinmodulerende potensen som bisfenol-A har. Selv om ytterligere studier blir gjennomført for å forsøke å avklare situasjonen, er SCOEL's vurdering å betrakte NOAEL-verdien på 50 mg/kg per dag, som ble etablert i en standardisert multigenerasjon studie i rotter, som den mest passende verdi i forhold til OEL. Satt opp imot analysen ovenfor, indikerer dette ingen reproduksjonstoksisitet hos forsøksdyr med eksponeringer i området rundt 10 mg/m^3.

For å vende tilbake til NOAEL-verdien på 10 mg/m^3 for repetert inhalasjon i rotter, og hvor mild betennelse oppstår i nasal luktepitel ved 50 mg/m^3, samt vurdering av eventuell ekstrapolering av disse funnene til mennesker, ville man kunne komme til at mennesker kan være mindre sensitiv for denne enn rotter. Dette baserer seg på forståelsen av de generelle forskjellene i inhalert partikkel avsetning mellom de to artene. SCOEL kom dermed til en konklusjon at gjentatt inhalasjonseksponering for 10 mg/m^3 bisfenol-A (som inhalerbart støv) ikke utgjør noen bekymring for lokal eller systemisk toksisitet og anbefalte derfor en 8 timers TWA OEL ved denne konsentrasjonen. Hos mennesker som inhalerer 10 m^3 luft, og hvis det blir antatt at all inhalert bisfenol-A blir tatt opp og absorbert (worst case scenarie), ville dette resultere i en kroppsbyrde så vidt over 1 mg/kg per dag.

Det er ikke toksikologisk grunnlag for å anbefale en ekstra spesifikk korttids OEL. Det anses heller ikke å være hensiktsmessig med anmerkninger for hud "H" eller allergi/sensibiliserende "A".

En hensiktsmessig metode er tilgjengelig til å måle luftbåren bisfenol-A i relasjon til den foreslåtte yrkeseksponeringsgrenseverdien (NIOSH 1980).

4.4. Kommentarer fra TEAN

Dette dokumentet fra 2004 omhandler utarbeidelsen av yrkesrelatert grenseverdi (OEL) for inhalerbar bisfenol-A støv (inhalable dust). SCOEL starter med å vurdere de tilgjengelige data for eksponering ved innånding. Videre vurderer SCOEL tilstøtende toksikologiske data, hvor de fleste studiene består av oral eksponering av gnagere. På grunn av bekymringer og usikkerheter knyttet til helseskadelige effekter av bisfenol-A ved forbrukeranvendelser som matemballasjer og plastgjenstander som kan resultere i

oral eksponering, er det gjort en rekke undersøkelser og studier i tiden etter dette dokumentet ble skrevet. Det er også pågående studier som er relatert til helseeffekter av bisfenol-A.

EU ved EU-RAR utarbeidet et kriteriedokument for bisfenol-A i 2002, som ble finalisert i 2003, og som er brukt som et av flere grunnlag i dette SCOEL dokumentet. Denne EU-RAR ble oppdatert i 2008 og publisert februar 2010. Her er vurderingene som SCOEL har gjort i dette dokumentet sitert ordrett uten ytterligere kommentarer.

Det er nylig utført undersøkelser i forbindelse med yrkesrelatert eksponering for bisfenol-A ved fabrikker i Kina, som enten fremstiller bisfenol-A eller produserer epoksyharpiks som inneholder bisfenol-A. Forfatterne har undersøkt eksponering for bisfenol-A i luft samt målt bisfenol-A i urinen, og undersøkt hvorvidt det foreligger en sammenheng mellom eksponering for bisfenol-A og effekter på seksualfunksjonaliteten (Li et.al., 2010a og b, editorkommentar fra Sharpe 2010, He et. al., 2009). Disse resultatene baserer seg på selvrapporterte symptomer for seksualfunksjonen. En klar begrensning i disse studiene, er graden av sensitiviteten i spørsmålene som inngår i selvrapporteringen, og meget lav deltagelse i undersøkelsen med fare for seleksjonsbias. Sharpe, R.M., vurderer disse artiklene i en editorkommentar, der det blant annet henvises til behov for 'gjentagelse' av studien.

I den samme arbeidstakergruppen, er det helt nylig publisert data som viser en mulig sammenheng mellom urinkonsentrasjonen av bisfenol-A og parametere for sædkvalitet (Li et al. 2010c). Det er ikke gjort målinger i denne studien som viser en sammenheng mellom konsentrasjon av bisfenol-A i luft og bisfenol-A i urinen hos mennesker. Bisphenol A har en biologisk halveringstid på ca 4 timer (Chapin RE et. al. 2008).

I flere studier der en ser på effekter av bisfenol A har en bare eksponeringsdata i form av bisphenol A i urin. Det foreligger studier av sammenhengen mellom bisphenol A i luft og bisphenol A i urin. MAK kommisjonen har satt en BLW (Biologische Leit Wert) som kan oversettes med (biological guidance value) biologisk retningsverdi. Dette innebærer at de vurderer sammenhengen mellom effekt og urinverdier som mindre god. (MAK verdi 5 mg/m^3 og BLW 80 mg/L). Det er en sammenheng og den gir muligheter til å bruke urin bisphenol-A data som eksponeringsindikator.

Ut fra en samlet vurdering, og til tross for begrensningene i disse studiene, indikeres det her en mulig sammenheng mellom bisfenol-A konsentrasjon i luft og i urin samt endringer i sædkvalitet og seksualfunksjonen. Disse studiene må følges opp med ytterligere undersøkelser før klare konklusjoner kan trekkes og før de kan benyttes i forbindelse med fastsettelse av administrative normer. På grunn av usikkerheten knyttet til bisfenol-A, er det et behov for å følge med ny litteratur og eventuelt foreta en ny evaluering når ytterligere resultater foreligger.

SCOEL finner ingen toksikologisk grunnlag for å anbefale en korttidsverdi.

5. Bruk og eksponering

Bisfenol-A blir produsert fra fenol og aceton ved en syre eller base katalysert kondensasjonsreaksjon.

5.1. Forekomst og bruk innen EU

Fire virksomheter innenfor EU produserer bisfenol-A. Det er til sammen seks produksjonssteder i Tyskland, Nederland, Belgia og Spania. Total mengde bisfenol-A produsert innen EU, basert på produsentenes innrapportering til CEFIC, estimeres til cirka 700.000 tonn per år. Ifølge EU-statistikk for 1997 var den samlede importen av bisfenol-A til EU 8010 tonn per år (EU-RAR 2002). Bruken i EU er vist i tabell 4 nedenfor (EU-RAR 2002):

Tabell 4. Forekomst og bruk av bisfenol A i EU

Bruksområde	**Tonn per år**	**Prosentdel av EU-forbruk**
Polykarbonat produksjon	486.880	71,1
Epoksy harpiks produksjon	171.095	25,0
Fenoplast harpikser	8800	1,3
Produksjon av umettet polyester harpiks	3000	0,4
Produksjon av belegg (Boks, kanner)	2460	0,4
PVC produksjon og bearbeiding	2250	0,3
Produksjon av alkyloksylert bisfenol-A	2020	0,3
Produksjon av termisk papir	1400	0,2
Polyoler/polyuretan produksjon	950	0,1
Modifisert polyamid produksjon	150	<
Dekk produksjon	110	<
Bremsevæske	45	<
Bruk til mindre forbruk	5990	0,9
EU Forbruk	684.650	

Nedenfor følger opplysninger om bruk og forekomst i Norge, basert på opplysninger fra produktregisteret.

5.2. Opplysninger fra Produktregisteret

Produktregisteret inneholder opplysninger om mengde og bruk av bisfenol-A i Norge. Data fra produktregisteret fra 2009 viser at bisfenol-A (4,4'-(1-metyletyliden) bisfenol) inngår i 83 deklarasjoner, med til sammen 29,2 tonn.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og til hvilke produkter bisfenol-A brukes ut over det som er gitt i tabellene nedenfor. I tabell 5 nedenfor er vist en oversikt over bransjer hvor bisfenol-A benyttes i mengder over 0,4 tonn. Total mengde rapportert over denne mengden er 27,9 tonn.

Tabell 5. Oversikt over bransjer hvor bisfenol A benyttes.

Bransjekode	Brukerkode	Maksimal mengde (tonn)
Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	20	2,1
Produksjon av maling og lakk, trykkfarger og tetningsmidler	20.3	5,9
Produksjon av kjemiske produkter ikke nevnt annet sted	20.59	12,1
Produksjon av plastprodukter	22.2	0,4
Støping av metaller	24.5	6,1
Støping av jern	24.51	7,0
Støping av andre ikke-jernholdige metaller	24.54	2,1
Overflatebehandling av metaller	25.51	0,4
oppføring av bygninger	41	0,4
Spesialisert bygge- og anleggsvirksomhet	43	0,5
Gulvlegging og tapetsering	43.33	0,4
Maler- og glassarbeid	43.34	0,5
Totalt		**27,9**

Tabell 6 viser produkter med innhold av bisfenol-A registrert i Produktregisteret.

Tabell 6. Oversikt over produkttyper som inneholder bisfenol- A.

Produkttype kode	Produkttype	Maksimal mengde (tonn)
G30100	Fugefrie gulv	1,0
B20100	Bindemidler til maling, lim, etc	1,4
R30990	Råvarer	12,1
S60200	Stabilisatorer	0,4
M05541	Maling og lakk pulverlakk dekorativ/beskyttelse interiør	0,4
U05350	Herdere til fyllingsmidler	0,4
H15500	Andre herdere	13,2
Totalt		**28,9**

5.3. Eksponering og måledokumentasjon

Det foreligger ikke måledata for bisfenol-A i Norge.

I TEAN's kriteriedokument er det henvist til en del referanser for yrkeseksponering (jf deres vurderinger og anbefalinger ovenfor i kapittel 4.3). Det vises blant annet til at det i flere studier, der en ser på effekter av bisfenol-A, har en bare eksponeringsdata i form av bisphenol-A i urin.

5.4. Prøvetakings- og analysemetode

Det foretas ikke biologisk monitorering av bisfenol-A i Norge. Metoder for prøvetaking og analyser som blir benyttet er gitt i tabell 7.

Tabell 7. Metoder for prøvetaking og analyse av bisfenol-A (inhalerbar)

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kassett for inhalerbar fraksjon med glassfiberfilter	Væskekromatografi m/ELCD[1]	Peltonen & Pukkila 1988
Kassett for inhalerbar fraksjon med glassfiberfilter	Væskeromatografi m/ESI-MS/MS[2]	Sabatini et al. 2005

[1] ELCD: Electrochemical detector (Elektrokjemisk detektor)
[2] ESI: Electrospray Ionization (Elektrospray ionisering), MS: Mass Spectrometry (Massespektrometri)

STAMI angir at referansen som er gitt for måling av luftbåren bisfenol-A i SCOEL-dokumentet, baseres på en eldre metodikk og bør vurderes mot nyere arbeider som er gjengitt under.

6. Vurdering

Data indikerer at bisfenol-A har lav akutt toksisitet ved alle eksponeringveier som er relevante for menneskelig helse. Påviste lette og forbigående epitelskader i nasale luftveier indikerer at bisfenol-A kun har et begrenset respiratorisk irritasjonspotensial.

Bisfenol-A er ansett for å være i stand til å fremkalle hudsensibiliserende reaksjoner hos mennesker, men det finnes ingen data som gjør det mulig å vurdere potensialet til bisfenol-A som sensibiliserende for luftveiene. Den eksakte mekanismen for de farlige egenskapene til bisfenol-A på hud er uklar, men hudreaksjoner kan oppstå som følge av gjentatt hudeksponering hos mennesker. Effekter av gjentatt langvarig hudpåvirkning finnes det imidlertid ikke tilgjengelig informasjon om, men dette er studert når det gjelder inhalasjon. Den viktigste effekten var lettere betennelse i epitelet i øvre luftveier, og svært svak til svak betennelse og hyperplasi i luktepitelet ble også observert. En NOEL ble bestemt til 10 mg/m^3 for rotter i en 13 ukers studie.

Fòrstudier har konsekvent indikert at leveren er et målorgan i mus, med endringer i størrelse og cellekjerner i hepatocytter, samt vektøkning ved gjentatt langvarig påvirkning (kroniske effekter på målorgan). Bisfenol-A har også vist seg å påvirke endokrin aktivitet i flere in vitro og in vivo screening studier (se EU RAR 2002), men det er også usikkerheter knyttet til data som ligger til grunn for denne påviste effekt.

Bisfenol-A anses ikke å ha mutagent potensial in vivo, tatt i betraktning alle de tilgjengelige gentoksisitetsdata, og uten signifikante funn av tumorer under karsinogenstudier i dyr (jf avsnitt 4.2.5 og 4.2.6). Tilgjengelige data fra forsøksdyr tyder for øvrig på at bisfenol-A ikke har kreftfremkallende potensial.

Samlet sett finnes det heller ingen klare holdepunkter (fra standard reproduksjonsstudier med gnagere) for at bisfenol-A har toksiske effekter på reproduksjonen, men eksisterende og motstridende data fra studier som har anvendt lave doser (i mikrogram/kg området), har skapt usikkerheter. Det tas også i betraktning at bisfenol-A er satt på miljømyndighetens Obs-liste ut fra stoffets fosterskadelige og mulige hormonforstyrrende effekter.

TEAN vurderer i tråd med SCOEL, at den anbefalte NOAEL-verdien på 50 mg/kg per dag (etablert i en standardisert multigenerasjon fòrstudie i rotter), er en passende verdi for en OEL, og ikke vil representere reproduksjonstoksisitet hos forsøksdyr ved eksponeringer under 10 mg/m^3.

Berørte bransjer er som vist under kapittel 5, spesielt industri som produserer kjemikalier og kjemiske produkter (kjemisk industri), støperivirksomhet (jern og stål, og ikke jernholdig metall), samt i bygg og anleggsbransjen (malere, gulvleggere) hvor stoffet og kjemiske produkter med bisfenol-A brukes. Bisfenol-A benyttes mest som råvare og herder i produksjonen av blant annet metaller, maling, bindemidler og andre kjemiske produkter. Videre mangler måledata for å kunne vurdere tekniske og økonomiske konsekvenser for berørte bransjer og virksomheter av ny norm for bisfenol-A.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene som er beskrevet i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5.

Norm for bisfenol A anses å kunne fastsettes på grunnlag av toksikologiske vurderingene, og en NOAEL for oralt inntak på på 50 mg/kg per dag (OEL). NOEL for oralt inntak anses å kunne overholdes ved norm for bisfenol-A ved innånding på 10 mg/m^3.

Data angir at bisfenol-A kan gi sensibilisering av hud, men ikke av luftveier. Målorgan er i dyrestudier vist seg å være lever. I tillegg til mulig reproduksjonsskadelig effekt, kan det heller ikke utelukkes effekter på endokrin modulerende aktivitet. Faren for reproduksjonsskade og allergi må anmerkes.

Det foreslås på grunnlag av dette, en norm for bisfenol-A, inhalerbar fastsatt til:

Administrativ norm (8 timer): 10 mg/m^3

Anmerkning: A (allergifremkallende) og R (reproduksjonsskadelig)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for bisfenol-A, inhalerbar fastsatt til:

Administrativ norm (8-timers TWA): 10 mg/m^3

Anmerkning A (allergifremkallende) og R (reproduksjonsskadelig)

9. Referanser

Allen H and Kaidbey K (1979) Persistent photosensitivity following occupational exposure to epoxy resins. Arch Dermatol 115, 1307-1310

Ashby J, Tinwell H and Haseman J (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol-A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. Reg Toxicol and Pharmacol, 30, 156-166

Cagen S.Z, Waechter J.M, Dimond S.S, Breslin W.J, Butala J.H, Jekat F.W, Joiner R.L, Shiotsuka R.N, Veenstra G.E and Harris L.R (1999b) Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol-A. Toxicol Sci, 50, 36-44

Chapin RE et.al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008 Jun;83(3):157-395.

Chemical Compound Safety Research Institute (2000) Two-generation reproduction study of bisphenol-A in rats. Chemical Compound Safety Research Institute unpublished report - study No: SR-98101

Domoradski JY, Thornton CM, Hansen SC, Card TL, Markham DM, Pottenger LH & Dryzga MD (2002) Bisphenol A: Determination of the effect of age on the in vivo metabolism and pharmacokinetics following oral administration to male and female Sprague-Dawley rats. Dow Chemical Co Study No 980003

Dow Chemical Company (1957) Results of the range finding toxicological tests on bisphenol-A - regular grade and bisphenol-A - E.R. grade. Unpublished report

Du Pont (1962) Summary of toxicological tests on bisphenol-A. Letter from Rowe V.K., Dow Chemical Company to Clayton J.W., Du Pont dated 2/05/1962. EPA/OTS Document #878214650; Order No.206607 (NTIS), 1-3

European Commission (2002) European Union Risk Assessment Report (EU RAR): Bisphenol-A Einecs-No. 201-245-8 (Draft of February 2002), 1-344

Furukawa F, Nishikawa A, Mitsui M, Sato M, Suzuki J, Imazawa T and Takahashi M (1994) A 13-week subchronic toxicity study of bisphenol-A in B6C3F1 mice. Eisei Shikensho Hokoku, 112, 89-96

General Electric (1976c) Reproductive and ninety day oral toxicity study in rats. Unpublished report of General Electric (IRDC study 313-078)

Gerberick G.F and Ryan C.A (1990) A predictive mouse-ear swelling model for investigating topical photoallergy. Food Chem Toxicol, 28, 361-368

Gupta C (2000) Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. Proc Soc Exp Biol Med, 224, 61-68

Hazleton Laboratories (1985) Bisphenol-A: Acute oral toxicity study in the rat. Hazleton Laboratories Europe Limited. Dow Chemical Company unpublished report

He Y et. al. Occupational exposure levels of bisphenol A among chinese workers. J Occup Health 2009, 51:432-436

He Y et. al. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. Environmental Research, 2009, 109, 629-633

In Vitro Technologies (2001) Assessment of skin penetration of bisphenol-A. In Vitro Technologies, Baltimore, Maryland, USA, unpublished draft report No IVT M2000¬
46.

Knaap J.B and Sullivan L.J (1966) Metabolism of bisphenol-A in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., 8, 175-184
Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H & Ohno Y (2002) Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. Toxicol Sci 68, 32-42

Leuschner J (2000a) Acute skin irritation test (patch test) of bisphenol-A in rabbits. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, unpublished test report no. 12664/99

Leuschner J (2000b) Acute eye irritation study of bisphenol-A by instillation into the conjunctival sac of rabbits. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, unpublished test report no. 12665

Li D et. al. Relationship between urine bisphenol-A and declining male sexual function. Journal of Andrology, 2010b, 31(5): 500-506

Li D et. al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. Fertility and Sterility, 2010 (In-Press: Kun tilgjengelig som elektronisk publikasjon)

Li D et. al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. Human Reproduction 2010a, 25(2): 519-527

Maguire H.C (1988) Experimental photoallergic contact dermatitis to bisphenol-A. Acta Derm Venereol, 68, 408 - 412

Mellon Institute of Industrial Research (1948) The acute and subacute toxicity of diphenylol propane. Study no. 11-13. Union Carbide Corporation unpublished report

Mellon Institute of Industrial Research (1965) Range finding tests on bisphenol-A. Study no. 28-49. Union Carbide Corporation unpublished report

Miyakoda H, Tabata M, Onodera S and Takeda K (1999) Passage of bisphenol-A into the fetus of the pregnant rat. J Health Sci, 46, 318-323

Miyakoda H, Tabata M, Onodera S and Takeda K (2000) Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. J. Health Sci., 46, 269-274

Morrissey R.E, George J.D, Price C.J, Tyl R.W, Marr, M.C and Kimmel C.A (1987) The developmental toxicity of bisphenol-A in rats and mice. Fundam Appl Toxicol, 8, 571-582

NIOSH Manual of Analytical methods, 2nd ed, vol 6 (1980). US Dept of Health and Human Services (NIOSH), publ no. 80-125, Bisphenol-A and diglycidyl ether of bisphenol-A, method P&CAM 333.

Nitschke K.D, Quast J.F and Wolfe E.L (1985a) Bisphenol-A: Acute aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company unpublished report

Nitschke K.D, Quast J.F, Schuetz D.J and Wolfe E.L (1985b) Bisphenol-A: 2 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company unpublished report

Nitschke K.D, Lomax L.G, Schuetz D.J, Hopkins P.J and Weiss S.W (1988) Bisphenol-A: 13 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats. Dow Chemical Company unpublished report

NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program. Technical Report No. 215, Order No. PB82-184060 (NTIS), 1-116

NTP (1985a) Teratologic evaluation of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) administered to CD-1 mice on gestational days 6 through 15. National Toxicology Program. Report NTP-85-088; Order No. PB85-205102 (NTIS)

NTP (1985b) Bisphenol-A: Reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed.

National Toxicology Program. Report NTP-85-192; Order No. PB86-103207 (NTIS) 1-346

NTP (1985c) Teratologic evaluation of bisphenol-A (CAS No. 80-05-7) administered to CD(R) rats on gestation days 6 through 15. National Toxicology Program. Report NTP-85-089; Order No. PB85-205112 (NTIS)

Peltonen, K, Pukkila, J: Determination of bisphenol A in air by high-performance liquid-chromatography with electrochemical detection. J. Chromatogr. A 1988, 439, 375-380.
Pfeiffer E, Rosenburg B, Deuschel S, Mezler M (1997) Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. Mut Res 390, 21-31

Pottenger L.H, Domoradzki J.Y, Markham D.A and Hansen S.C (1997a) Bioavailability of 14C-bisphenol-A in Fischer rats following oral, subcutaneous or intraperitoneal administration (Part A). Dow Chemical Company unpublished report K-001304-12A

Pottenger L.H, Domoradzki J.Y, Markham D.A and Hansen S.C (1997b) Bioavailability of 14C-bisphenol-A in Fischer rats following oral, subcutaneous or intraperitoneal administration (Part B). Dow Chemical Company unpublished report K-001304-12B

Procter & Gamble Company (1969) Guinea pig closed patch test. Unpublished data. NTIS/OTSO206621, Doc. I.D. 878214688/9

Sabatini L, Barbieri A, Violante FS: Development and validation of a capillary high-performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometric method for the quantification of bisphenol A in air samples. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2005, 19, 3468-3472

Sharpe RM Bisphenol A exposure and sexual dysfunction in men: Editorial commentary an the article Li et al 2010a. Human Reproduction 2010, 25(2) 292-294

Shell Oil Company (1999) Mammalian erythrocyte micronucleus test. Unpublished test report BPA 99-01
Sipes IG (2001) The in vitro metabolism of bisphenol-A. Unpublished Report, Dept of Pharmacology and Toxicology, University of Arizona, USA.

Snyder R.W, Maness S.c, Gaido K.W, Welsch F, Sumner S.C.J and Fennell T.R (2000) Metabolism and disposition of bisphenol-A in female rats. Toxicol Appl Pharmacol, 168, 225-234

Spearow JL, doemeny P, Sera P, Leffler R and Barkley M (1999) Genetic variation in susceptibility to endocrine disruption by estrogen in mice. Science 285, 1259-1261

Takahashi O and Oishi S (2000) Disposition of orally administered 2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol-A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. Environ Health Perspect, 108, 931-935

Thorgeirsson A and Fregert S (1977) Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. Acta Derm Venereol 57, 253-256.

Til H.P, Roverts W.G and Beems R.B (1978) Sub-chronic (90 day) oral toxicity study with diphenylolpropane (DPP) in rats. Unpublished report (No. R 6229) of TNO, Holland

Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Hasegawa K, Takahashi M, Maizumi N, Yamaguchi F and Barrett C (1998) Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells. Int J Cancer, 75, 290-294

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC; Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM (2002) Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. Tox Sci 68, 121¬
Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG & Dekant W (2002) Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. Chem Res Toxicol 15, 1281-7

vom Saal FS, Cooke P, Buchanan D.L, Palanza P, Thayer K.A, Nagel S.C, Parmigiani S and Welshons W.V (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol-A and other oestrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behaviour. Toxicol Indust Health, 14, 239 – 260

Referanser for målemetode:

- Peltonen, K, Pukkila, J: Determination of bisphenol A in air by high-performance liquid-chromatography with electrochemical detection. J. Chromatogr. A 1988, 439, 375-380.
- Sabatini L, Barbieri A, Violante FS: Development and validation of a capillary high-performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometric method for the quantification of bisphenol A in air samples. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2005, 19, 3468-3472