

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

Euroopa Toiduohutusameti 2023. aasta 19. aprillil avaldatud toiduga kokkupuutuvates materjalides aine bisfenool A (BPA) kasutamist käsitleva ohutus-hinnangu kokkuvõte

Aastal 2015 kehtestas EFSA (Euroopa Toiduohutusamet) BPA ajutiseks lubatavaks ööpäevaseks annuseks (*temporary tolerable daily intake, t-TDI*) 4 µg kehamassi kilogrammi kohta päevas (EFSA CEF Panel, 2015). Kokkupuute hinnangutega t-TDI võrdlemisel jõuti järeldusele, et toiduga kokkupuute tõttu ei ole üheski vanuserühmas terviseprobleeme ja et kõigist allikatest pärit kokkupuute tõttu on terviseprobleemide tekkimise tõenäosus väike. Siiski täheldati tulemuste määramatust ja Euroopa Komisjon volitas EFSA-d uuesti hindama BPA sisaldusest toiduainetes tulenevat ohtu rahvatervisele ja kehtestama uue kättesaadava teabe põhjal lubatava päevase annuse (*tolerable daily intake, TDI*).

Ümberhindamisel kasutati süstemaatilist lähenemisviisi, mis hõlmas uuringute kriitilist hindamist ja tõendite kaalukuse (*weight of evidence, WoE*) hindamist vastavalt eelnevalt kehtestatud protokollile, mida käsitleti avalikul arutelul (vt käesoleva teadusliku arvamuse A lisa).

Hindamise aluseks olid alates 1. jaanuarist 2013 kuni 15. oktoobrini 2018 kirjandusallikates avaldatud tõendid, mida EFSA ei ole varem arvesse võtnud. EFSA käivitas ka teabehanke, et saada huvitatud isikutelt ja/või sidusrühmadelt andmeid inimestele ja loomadele avalduva ohu kohta, mis on vajalikud BPA riskihindamiseks ja t-TDI ümberhindamiseks. Uue hindamise oluline uuring oli BPA NTP CLARITY uuring ja sellega seotud grandiuuringud, millest osa avaldati pärast 15. oktoobrit 2018, kuid mida siiski võeti hindamisel arvesse. Tervisemõju kategooria (HOC) „genotoksilisus“ puhul laiendati kirjandusallikate otsingu ajavahemikku kuni 21. juulini 2021 ja hinnati uuesti uuringuid, mis olid arvesse võetud EFSA 2015. aasta arvamuse tõendite kaalukuse hindamisel.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) saadi t-TDI ekstrapoleerimisel võrdlusväärtusest (*reference point, RP*), kasutades lähenemisviisi, mille kohaselt asendati aine (BPA) liikidevaheliseks ekstrapoleerimiseks kasutatav toksikokineetiline standardne alafaktor inimese ekvivalentdoosi teguriga (*Human Equivalent Dose Factor, HEDF*). Käesolevas arvamuses käsitletud allikatest saadud andmed BPA toksikokineetika kohta hõlmasid kahte uuringut hiirtel, kolme uuringut rottidel, kolme uuringut tiinetel lammastel (uttedel) ja kahte uuringut inimestel. Uuringud hiirtel ja rottidel ei aidanud kaasa BPA toksikokineetiliste aspektide paremale mõistmisele. Kaks inimuuringu näitasid, et BPA imendub peaaegu 100% ulatuses ja metaboliseerub eelsüsteemselt suurel määral glükuroniidi- ja sulfaadikonjugaatidena. Doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala (AUC) oli kahes uuringus selgelt erinev. Toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid käsitlev EFSA komisjon (*EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids*, edaspidi „CEP“) otsustas kasutada HEDFi arvutamiseks mõlema uuringu AUC mediaanväärtust, sest mõlemad nendes uuringutes kasutatud manustamisviisid on inimeste puhul

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suunisväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

realistlikud. AUC mediaan oli 15,7 nM × h, mis on neli korda kõrgem kui modelleeritud AUC väärtus, mida kasutati HEDFi arvutamiseks EFSA 2015. aasta arvamuses. HEDFi arvutamiseks kasutati EFSA 2015. aasta arvamuse AUC andmeid hiirte, rottide, ahvide ja koerte kohta. Uttede puhul kasutati käesolevas arvamuses esitatud andmeid. Tulemuseks saadi järgmised HEDFid: 0,0155 hiirte, 0,1656 rottide, 0,095 ahvide, 0,1395 koerte, 0,1197 uttede (sondiga manustamisel) ja 0,4357 uttede (söödaga manustamisel) korral.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) hinnati BPA mõju maksale ja neerudele tõenäoliseks¹, tuginedes hiirtel ja rottidel tehtud mitme põlvkonna uuringute tulemustele. Muudatusi neerude suhtelises keskmises kaalus kahe põlvkonna toksilisuse uuringus hiirtel peeti kõige kriitilisemaks mõjuks väikeste dooside puhul ja neid kasutati t-TDI 4 µg/kg kehamassi kohta päevas tuletamiseks. Olemasolevad andmed näitasid, et HOC „üldtoksilisus“ puhul on mitmed organid ja hematoloogilised parameetrid BPA potentsiaalsed toksilisuse sihtmärgid. Selle HOC raames ei tehtud ühtegi inimuuringu, samas kui loomkatsetes tuvastati kümme asjakohaste lõpp-punktidega klastrit: „kehakaal“, „mõju maksale“, „mõju neerudele“, „mõju kopsudele“, „mõju kilpnäärmele“, „mõju kõrvalkilpnäärmele“, „mõju ajuripatsile“, „mõju neerupealistele“, „mõju luuüdile“ ja „mõju hematoloogilistele parameetritele“. Üldiselt ei peetud ühtegi hinnatud mõju klastrit selles HOCs väga tõenäoliseks või tõenäoliseks. Igas hinnatud klastris täheldati mõju vähemalt ühel kokkupuuteperioodil, kuid olemasolevad uuringud olid vastuolulised ja seetõttu hinnati nende mõjude tõenäosusastmeks ALAN (*As Likely As Not*). Arvestades, et eelmistes EFSA arvamustes (2007, 2015) täheldati suurematel doosidel (≥ 50 000 µg/kg kehakaalu kohta päevas) olulisi mõjusid neerudele (Tyl *et al.*, 2008) ja maksale (Tyl *et al.*, 2002; Delclos *et al.*, 2014), ei tühista teistes uuringutes väiksematel doosidel leitud ALAN nende uuringute tulemusi. Toimemehhanismi (*mode of action, MoA*) uuringud viitasid kahjulike mõjude tekkimisel oksüdatiivsele stressile kui võimalikule patogeneetilisele mehhanismile, kuid toimida võivad ka muud mehhanismid.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) märgiti, et inimuuringu põhjal on viiteid sellele, et BPA võib olla seotud immunoloogiliste muutustega, kuigi põhjuslikku seost ei ole võimalik kindlaks teha. Lisaks sellele toetasid võimalikku mõju immuunsüsteemile loomadel tehtud uuringud. Murettekitavaks mõjuks oli eelkõige immunoglobuliini E (*IgE*) taseme suurenemine allergilise kopsupõletiku korral, kuid sarnaselt inimuuringutele esines ka loomkatsetes puudusi, mistõttu ei võtnud CEF neid mõjusid riski iseloomustamisel arvesse. Hilisemas avalduses 2016. aastal, pärast kahe täiendava uuringu hindamist BPAGA kokkupuute mõju kohta immuunsüsteemile, milles uuriti võimalikke allergilisi seisundeid, kinnitas CEF oma seisukohta, et sel ajal kättesaadavad uuringud viitavad immuunsüsteemile avalduvale mõjule, kuid uuringud ei ole piisavalt usaldusväärsed, et neid riskide iseloomustamiseks edasi arendada (EFSA CEF Panel, 2016). Olemasolevad andmed kinnitasid, et BPA toksilisuse sihtmärk on immuunsüsteem. HOC „immunotoksilisus“ raames tuvastati inimuuringutes üks asjakohaste lõpp-punktidega klaster „astma/allergia“, sealhulgas

¹ Vt mõiste „tõenäosus“ määratlust A lisa punktis 8.2.

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

olid olemas andmed raseduse ja lapsepõlve vältel toimunud kokkupuute kohta. Loomkatsetes tuvastati viis asjakohaste lõpp-punktide klastrit: „kaasasündinud immuunsus“, „rakuline immuunsus“, „humoraalne immuunsus“, „põletik“ ja „allergiline kopsupõletik“. Inimuuringute andmete põhjal hinnati BPA kokkupuute ja astma/allergia vahelist positiivset seost tõenäosusastmega ALAN. Seejuures võeti arvesse kokkupuute hindamise piiranguid nendes uuringutes ning astma ja viliseva hingamise kohta tehtud uuringutes täheldatud seaduspärasusi, mis viitavad kujunevale positiivsele seosele. Loomkatsete andmete põhjal ilmnemiseid allergilise kopsupõletiku, rakulise immuunsuse ja põletiku klastrites mõjud, mida hinnati tõenäoliseks. Ülejäänud klastrites täheldati samuti mõju, kuid andmed olid vähem järjepidevad ja nende mõjude tõenäosusastmeks hinnati ALAN. Allergilise kopsupõletiku klastrit puhul täheldati mõju spetsiifilise IgE tootmisele vastusena allergeenile. Seda peeti ebasoodsaks, kuna see on oluline parameeter allergiliste reaktsioonide esilekutsumisel hingamisteedes. Teised mõjud selles klastris toetasid asjaomase mõju tõenäolisust. Tõenäolist mõju rakulise immuunsuse klastris toetas erinevate lõpp-punktide kooskõlalised Th17-rakud ja nende tsütokiinid selles klastris mängivad kesket rolli rakulises immuunvastuses ja on seotud põletikuliste seisundite, sealhulgas autoimmuunsuse ja kopsupõletiku väljakujunemisega.

In vivo tõendeid immunotoksilisuse kohta toetasid toimemehhanismi uuringud. *In vitro* uuringud näitasid BPA võimet esile kutsuda immuunsüsteemi dereguleerimist, mis võib põhjustada suurenenud vastuvõtlikkust põletikuliste haiguste tekkeks.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015), põhines BPA metaboolse mõju tõenäosusaste ALAN tõendite kaalukuse hindamise käigus inimeste ja loomade kohta saadud tõendusmaterjalil. Olemasolevad andmed näitasid, et BPA võib avaldada kahjulikku mõju ainevahetusele. HOC „metaboolne mõju“ raames tuvastati inimuuringutes viis lõpp-punktide klastrit: „rasvumine“, „kardiometaboolne mõju“, „mõju kilpnäärmele“, „2. tüüpi diabeet (T2DM)“ ja „rasedusdiabeet“, olemas olid andmed kokkupuute kohta raseduse ajal, lapsepõlves ja täiskasvanuna. Loomkatsetes tuvastati kaheksa asjakohaste lõpp-punktidega klastrit: „rasvumine“, „rasvade ladestumine maksas“, „glükoosiregulatsioon“, „vere lipiidid“, „kusiha“, „1. tüüpi diabeet (T1DM)“, „muud metaboolsed hormoonid“ ja „kilpnäärmehormoonid“. Inimuuringute andmete põhjal ei ilmnunud üheski ainevahetuse klastris mõju, mida oleks peetud tõenäoliseks või väga tõenäoliseks. Positiivset seost BPAGA kokkupuute ja rasvumise ning T2DMi vahel hinnati tõenäosusastmega ALAN, samas kui positiivset seost BPAGA kokkupuute ja kardiometaboolse mõju, kilpnäärmele avalduva mõju ja rasedusdiabeedi vahel hinnati ebatõenäoliseks. Loomkatsete põhjal ei peetud ühtki metaboolset klastrit väga tõenäoliseks. Klastrit „kusiha“ peeti tõenäoliseks (kokkupuutel täiskasvanuna), sest selle sisaldus hiirte maksas ning hiirte ja rottide seerumis suurenes pärast BPAGA kokkupuudet. Teised metaboolsed lõpp-punktid hinnati tõenäosusastmega ALAN („rasvumine“, „rasvade ladestumine maksas“, „glükoosiregulatsioon“, „vere lipiidid“ ja „T1DM“) või ebatõenäoline („muud metaboolsed hormoonid“ ja „kilpnäärmehormoonid“) ühe või mitme kokkupuuteperioodi korral. Loomkatsetes ja *in vitro* uuringutes on näidatud mitu tõenäolist BPA metaboolset mõju põhjustavat toimemehhanismi.

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korregeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) määrati BPA neuroloogilisele mõjule, neuroloogilisele arengule avalduvale mõjule ja neuroendokriinsele mõjule tõendite kaalumise meetodiga tõenäosusaste ALAN. Olemasolevad andmed toetasid oletust, et BPA toksilisuse sihtmärk on kesknärvisüsteem. HOC „neurotoksilisus“ ja „arenguline neurotoksilisus“ raames võeti inimuringute andmete hindamisel arvesse neuroloogilise arengu klastrit lõpp-punkte. Loomkatsetes tuvastati kolm lõpp-punktide klastrit: „neuromorfoloogia“, „närvisüsteemi talitus“ ja „käitumine“. Inimuringute andmete põhjal jõuti järeldusele, et seos BPAGA kokkupuute ja neuroloogilise arengu häirete vahel on ebatõenäoline. Loomkatsete põhjal ilmnisid kõigis kolmes neurotoksilisuse klastris mõjud, mida hinnati tõenäoliseks. Pärast kokkupuudet arengufaasis leiti neuromorfoloogia klastris tõenäoline mõju lõpp-punktile „püramiidirakkude dendriitivede tihedus hipokampuses“ (piirkonnas CA1 ja parahipokampaalkäärus). Pärast kokkupuudet kasvufaasis/noorukieas leiti tõenäoline mõju ka lõpp-punktidele „neuronite arv hipokampuses“ (piirkondades CA1 ja CA3) ja „eesajukoore (PFC) mediaalse osa püramiidirakkude dendriitivede tihedus“. Närvisüsteemi talitluse klastris tuvastati sarnane mõju atsetüülkoliinesteraasi (AChE) aktiivsusele kokkupuutel täiskasvanuna. Käitumise klastris täheldati tõenäolist mõju lõpp-punktile „ärevus/emotsionaalsus“ kõigil kokkupuuteperioodidel (arengufaas, kasvufaas/noorukiiga, täiskasvanu ja kaudne mõju mehe pärilikkusmaterjali kaudu). Lisaks sellele näitas lõpp-punkt „õppimine/mälu“, et BPA mõju kokkupuute korral arengu- ja kasvufaasis / noorukieas on tõenäoline, täiskasvanute puhul peeti tõenäoliseks mõju sensomotoorsele koordineerimisele ja soola eelistamisele. Välja on pakutud mitmeid toimemehhanisme, kuid BPA mõju aju struktuurile, talitlusele ja arengule ei ole järelduste tegemiseks piisavalt uuritud.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) jõudis CEF järeldusele, et pole piisavalt tõendeid, järeldamiseks põhjuslikku seost BPAGA kokkupuute ning inimeste reproduktiiv- ja arenguhäirete vahel. Siiski leidis taas kinnitust, et BPA on reproduktiivtoksiline loomkatsetes suurte dooside puhul (kui vastav inimese ekvivalentdoos (HED) ületab 3,6 mg kehamassi kg kohta päevas), sellest väiksemate dooside korral on BPA mõju paljunemisele ja arengule tõenäosusastmega ALAN. Olemasolevad andmed näitasid, et BPA toksilisuse sihtmärk on reproduktiivsus. On ilmnunud uusi tõendeid, sealhulgas tõendeid uute, sealhulgas varem kõigi dooside puhul hindamata lõpp-punktide kohta (EFSA CEF Panel, 2015). HOC „reproduktiiv- ja arengutoksilisus“ raames tuvastati inimuringutes viis asjakohast lõpp-punktide klastrit: „loote ja sünnijärgne kasv“, „enneaegsus“, „preeklampsia“, „meeste viljakus“ ja „naiste viljakus“, sealhulgas olid olemas andmed ühest või mitmest kokkupuuteperioodist raseduse ajal, lapsepõlves ja täiskasvanueas. Loomkatsetes tuvastati kolm asjakohast lõpp-punktide klastrit: „arengutoksilisus“, „emasloomadel avalduv reproduktiivtoksilisus“ ja „isaloomad avalduv reproduktiivtoksilisus“. Klastrid hõlmasid andmeid ühe või mitme järgmise kokkupuuteperioodi kohta: „kokkupuute arenguperioodil“, „kokkupuute arenguperioodil ja täiskasvanuna“, „kokkupuute kasvufaasis/noorukieas“, „kokkupuute täiskasvanuna“ ja „kaudne mõju (pärilikkusmaterjali vahendusel)“. Inimuringute andmete põhjal ei ilmnunud üheski klastris mõju, mida hinnati tõenäoliseks või väga tõenäoliseks. Seost ema

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

BPAGA kokkupuute ning sünnieelse ja -järgse kasvu häirumise, raseduse lühema kestuse või enneaegse sünnituse, meeste vähenenud viljakuse ja puberteedi arengu vahel, kui kokkupuude toimus lapsepõlves, hinnati ebatõenäoliseks. Tõenäosusastmega ALAN hinnati seost BPAGA kokkupuute ja naiste vähenenud viljakuse ning preeklampsia vahel täiskasvanueas ja puberteedi arengu vahel, kui kokkupuude toimus raseduse ajal. Loomkatsetes ilmnisid nii emas- kui ka isasloomadel avalduva reproduktiivtoksilisuse klastrid, mille mõju hinnati tõenäoliseks. Naistel avalduva reproduktiivtoksilisuse klastris oli sarnane mõju munasarjade massile ja histoloogiale ning emaka histoloogiale pärast kokkupuudet arengufaasis, munasarjade histoloogiale pärast kokkupuudet arengufaasis ja täiskasvanuna, implantatsiooni kiirusele pärast kokkupuudet kasvufaasis/noorukieas ja munasarjade histoloogiale (folliikulite arv) pärast kokkupuudet täiskasvanuna. Meestel avalduva reproduktiivtoksilisuse rühmas oli sarnane mõju munandimanuse histoloogiale (irdunud sugurakud ja põletik) pärast kokkupuudet arengufaasis ja täiskasvanuna, munandite histoloogiale (vähenenud seemnepõiekeste läbimõõt) pärast kokkupuudet kasvufaasis/noorukieas ja spermidele (liikuvus, elujõulisus ja akrosoomi-reaktsioon) pärast kokkupuudet täiskasvanuna. Arengutoksilisuse klastris täheldati samuti mõjusid, kuid tulemused olid vähem kooskõlalised ja nende mõjude tõenäosusastmeks hinnati ALAN. Need hõlmasid kehakaalu, luude arengut, rinnanäärmete histoloogiat ja rinnanäärmete kaalu (kokkupuutel arengufaasis), rinnanäärmete histoloogiat (kokkupuutel arengufaasis ja täiskasvanuna) ning kehakaalu ja vanust esimese paljunemistsükli tekkimisel (kokkupuutel kasvufaasis/noorukieas). BPA reproduktiivtoksilisuse mõjude usutava mõju kohta olid olemas tõendusmaterjalid. Nende hulka kuuluvad östrogeenireseptori ja androgeenireseptori (AR) interaktsioonid ning nendega seotud järele- ja ristmõjud, sealhulgas epigeneetilised muutused.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) jõudis CEF järeldusele, et esineb märke, et kokkupuude BPAGA võib olla seotud kardiovaskulaarsete mõjudega, nende mõjude tõenäosusastmeks hinnati peeti ALAN. Olemasolevate andmete põhjal uuriti südameveresoonekonda kui BPA toksilisuse sihtmärki. Inimeste HOC „kardiotoksilisus“ raames ei olnud kättesaadavad juhtkontrolli- ega kohortuuringud. Seega peeti tõendeid BPAGA kokkupuute ja kardiotoksilisuse vahelise seose kohta inimestel ebapiisavaks. Loomkatsetes tuvastati kuus asjakohaste lõpp-punktidega klastrit: „südame absoluutne ja suhteline kaal“, „südamekahjustuste esinemine“, „südame struktuurimuutused“ (mõõdetuna ehk kardioograafia abil), „mõju südamefunktsioonile“ (mõõdetuna ehk kardioograafia abil), „vererõhk“ ja „ateroskleroosilised kahjustused“. Loomkatsete põhjal hinnati BPA mõju ühel või mitmel kokkupuuteperioodil enamikus kardiotoksilisuse klastrites ebatõenäoliseks ja vähestes klastrites hinnati tõendeid ebapiisavaks.

EFSA 2015. aasta arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) hindas CEF BPA mõju rinnanäärmete proliferatsioonile tõenäoliseks, tuginedes rottidega tehtud uuringu tulemustele sünnieelse subkroonilise kokkupuute korral BPAGA, samuti proliferatiivsetele ja seonduvatele morfoloogilistele muutustele rinnanäärmetes, millest on teatatud teistes uuringutes. Tõendeid proliferatiivsete muutuste kohta eesnäärmes ja teistes organites (munandid, maks) hinnati kindlate järelduste tegemiseks liiga nõrgaks. Üldiselt peeti tulemusi rinnanäärme, eesnäärme ja **Kasutatud lühendid:** ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

teiste organite puhul „ebapiisavaks, et järeldada seost vähi tekkimisega hilisemas elus“ ning BPA kantserogeensele mõjule määrati tõenäosusaste „ebatõenäoline“. Olemasolevad andmed näitasid, et HOC „kantserogeensus ja rinnanäärmele avalduv proliferatiivne mõju“ puhul olid BPA toksilisuse sihtorganid rinnanääre, eesnääre ja emakas. HOC „kantserogeensus“ ja „rinnanäärmele avalduv proliferatiivne mõju“ raames ei olnud inimuuringud kättesaadavad, samas kui loomkatsetes tuvastati viis asjakohaste lõpp-punktidega klastrit: „rinnanäärme kaal“, „rinnanäärme histoloogia“, „eesnäärme histoloogia“, „emaka kaal“ ja „emaka histoloogia“. Histoloogia puhul vaadeldi nelja alamklastrit: „mitte-neoplastilised muutused“, „preneoplastilised kahjustused“, „neoplastilised kahjustused“, „proliferatsioon ja apoptoos“, mida hinnati kvantitatiivse immunohistokeemia abil. Klaster „rinnanäärme kaal“ hinnati ebatõenäoliseks. Klasterid „rinnanäärme histoloogia“, „eesnäärme histoloogia“ ja „emaka kaal“ näitasid mõju, millest olemasolevates uuringutes järjepidevalt ei teatatud, ja seetõttu hinnati nende mõjude tõenäosusastmeks ALAN. Ka rinnanäärme kahjustustega seotud alamklastrite puhul täheldati vastuolusid: kokkupuutel arengufaasis ei täheldatud preneoplastiliste kahjustuste esinemissageduse suurenemist („ebatõenäoline“), kuid täheldati neoplastiliste kahjustuste suuremat esinemissagedust („tõenäoline“). Kokkupuutel arengufaasis ning arengufaasis ja täiskasvanuna täheldati preneoplastiliste kahjustuste esinemissageduse suurenemist (ALAN), kuid ei täheldatud neoplastiliste kahjustuste esinemissageduse suurenemist („ebatõenäoline“). Seega aitasid need mõjud kaasa üldisele tõenäosusastme hinnangule ALAN klatri „rinnanäärme histoloogia“ korral. Rinnanäärme toimemehhanismi uuringud, mis käsitlesid epigeneetilisi mõjusid, muutusi geeniekspressioonis ja hormoonretseptorite tasemetes, viitasid BPA erinevatele toimemehhanismidele. Toimemehhanismi uuringud eesnäärmevähi korral näitasid, et BPA võib suurendada vastuvõtlikkust kasvajate tekkimisele närilistel, kellele manustati väga suures koguses östradioli (E2) ja testosterooni, samas kui kokkupuude BPAga arengufaasis ja krooniline kokkupuude ilma suguhormoonide täiendava manustamiseta ei näidanud otsest kasvajate tekkimist soodustavat mõju. Klasteris „emaka histoloogia“ loeti kahjulikuks „mitte-neoplastilised muutused ja näärmerakkude anomaaliad“, „lamerakuline metaplaasia“ ja „endomeetriumi tsüstiline hüperplaasia“ ning hinnati arengufaasi ajal toimunud BPA kokkupuutele tuginedes tõenäoliseks. Kui emakarakkude korral näitasid toimemehhanismi uuringud, et BPA erinevad toimemehhanismid võivad olla seotud proliferatiivsete muutuste esilekutsumisega, siis näriliste uuringute tulemused ei näidanud BPA tumorigeenset toimet.

2015. aasta EFSA arvamuses BPA kohta (EFSA CEF Panel, 2015) jõudis CEF järeldusele, et BPA ei ole mutageenne (bakterites või imetajate rakkudes) ega klastogeneenne (mikrotoomade ja kromosoomaberratsioonide põhjal). BPA potentsiaal aneuploiduse tekitamiseks *in vitro* ei avaldunud *in vivo*. *In vitro* ja *in vivo* märgistamisjärgsete katsete positiivseid tulemusi hinnati BPA *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse ja klastogeensuse puudumist arvestades ebatõenäoliseks. EFSA 2015. aasta arvamuse alusel uuesti läbi vaadatud teaduskirjanduse ja 1. jaanuarist 2013 kuni 21. juulini 2021 avaldatud kirjanduse põhjal jõudis CEP järeldusele, et BPA ei põhjusta geenimutatsioone bakterites, samas kui imetajarakkudes *in vitro* kutsub see esile DNA-ahelate katkemise, klastogeense ja aneugeense toime. Oksüdatiivse stressiga seotud mehhanism(id) on

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korregeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

tõenäoliselt seotud BPA poolt *in vitro* esilekutsutud DNAd kahjustava ja klastogeense toimega. BPA DNAd ja kromosoomi kahjustava toime kohta *in vivo* on vähe tõendeid. Olemasolevad uuringud ei tõenda BPA aneugeensust sugurakkudes *in vivo*. Vastupidiselt järjepidevatele positiivsetele *in vitro* tulemustele olid *in vivo* tulemused mitmes suure või piiratud usaldusväärsusega uuringus vastuolulised. CEP jõudis järeldusele, et puuduvad tõendid, mis toetaksid BPA genotoksilisust otsesel interaktsioonil DNAGA *in vivo*, ning et on ebatõenäoline kuni väga ebatõenäoline, et BPA on genotoksiline otsese mehhanismi kaudu. Seetõttu jõuti järeldusele, et tõendusmaterjalid võimaldavad kehtestada tervisepõhise suuniväärtuse (*health-based guidance value, HBGV*).

Võrdlusdoos (*Benchmark dose, BMD*) määrati, kui lõpp-punkti tõenäosusaste oli „tõenäoline“ või „väga tõenäoline“. Väikseima uuritud nullist erineva doosi ja BMD alumise usaldusvahemiku (*BMDL*) suhtarvu piirväärtuseks määrati 10. Uuringuid, mille korral suhtarv oli suurem kui 10 või sellega võrdne, ei peetud BMD meetodiga hindamiseks sobivaks, kuid neid võeti arvesse määramatuse analüüsis. Kui uuringul hinnati mõju tõenäosusastmega ALAN, ei määratud BMD-d, kuid uuringutulemusi võeti arvesse määramatuse analüüsil. BMD määrati BPA dooside manustamisega ilma inimese ekvivalentdoosiks (*HED*) teisendamata. Erinevate modelleerimistulemuste võrdlemiseks kasutati hiljem HEDks teisendatud väärtusi. Võttes arvesse kogu olemasolevat teavet, tuvastas CEP, et BPA mõjub rohkem kui ühele HOCile ning kriitiliseks mõjuks peeti Th17-rakkude osakaalu suurenemist immuunsüsteemis. Pärast dooside teisendamist HEDks määras CEP madalaimaks BMDLi väärtuseks 8,2 ng/kg kehamassi kohta päevas, mil täheldati BPA kasvavat mõju Th17-rakkude osakaalu suurenemisele hiirtel, ja kasutas seda BPA riskihindamise võrdlusväärtusena. CEP ei kohaldanud liikidevahelise toksikokineetilise varieeruvuse määramatustegurit (*uncertainty factor, UF*), sest seda oli juba arvesse võetud HEDks ümberarvestamisel. Vaikimisi kasutati määramatustegureid 2,5 ja 10, et võtta arvesse vastavalt liikidevahelist toksikodünaamilist erinevust ja inimestevahelist toksikokineetilist ja toksikodünaamilist varieeruvust.

Tähelepanuväärne on, et teiste tervisega seotud kategooriate, s.o reproduktiiv- ja arengutoksilisuse (lõpp-punktid „küpsemata ja küpsenud folliikulite suhe munasarjas“ ning „spermide liikuvus“) ja metaboolse mõju (lõpp-punkt „kusihape“) uuringute BMDLid olid vaid veidi (kuni seitse korda) kõrgemad kui immunotoksilisuse uuringutes Th17-rakkude põhjal leitud BMDL.

BPA ohuhinnangut mõjutasid olulised määramatusallikad, mis olid seotud suure hulga mittestandardsete uuringute ja arvessevõetavate lõpp-punktide arvuga. Mingit osa määramatusest mõjutas lõpp-punkti „Th17-rakkude osakaalu suurenemine“, millel võrdlusväärtus (RP) põhines. Täiendav määramatus tulenes võimalusest, et mõned lõpp-punktid, mille jaoks ei olnud võimalik BMDLi arvutada, võisid olla tundlikumad, sest nende NOAEL ja LOAEL olid võrdlusväärtusest väiksemad.

CEP viis läbi struktureeritud määramatuse analüüsi, et ekspertide hinnangu põhjal kvantifitseerida kõigi tuvastatud määramatuste kombineeritud mõju ohuhinnangule. Üldise

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suuniväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervise mõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

määramatuse väljendas CEP tõenäosusena, et hinnanguline väiksem BMD loomade puhul, mis on inimeste jaoks oluline ja kahjulik, on väiksem kui mis tahes antud doos. Tundlikkusanalüüs näitas, et selline tõenäosus tulenes peamiselt klastrist „allergiline kopsupõletik“, millele järgnes klaster „rakuline immuunsus“, mis hõlmas lõpp-punktina Th17-rakkude osakaalu suurenemist. Ekspertide hinnangud nendele klastritele erinesid oluliselt.

Kõigi ekspertide pakutud tõenäosus, et loomadel esinevate ning inimeste jaoks oluliste ja kahjulike lõpp-punktide hinnanguline väiksem BMD jääb alla võrdlusväärtuse 8,2 ng BPA/kg kehamassi kohta päevas (HED), jäi CEPi hinnangul keskmiselt vahemikku 57%–73%. Samas tunnistas CEP, et üksikute ekspertide esitatud tõenäosuste üldine vahemik oli laiem. Sellest tulenevalt hindas CEP, et madalaim hinnanguline BMD on 27%–43% tõenäosusega suurem kui võrdlusväärtus.

CEP kaalus, kas ohuhinnangut mõjutav määramatus õigustab täiendava määramatusteguri lisamist TDI kehtestamisel. CEP leidis, et väiksem hinnanguline BMD on võrdlusväärtusest väiksem. Hinnangu keskmist tõenäosust vahemikus 57–73% hinnati piisavalt suureks täiendava määramatusteguri rakendamiseks.

Leiti, et täiendav määramatustegur peaks olema piisavalt suur, et katta väikseima hinnangulise BMD mediaan, et oleks võrdselt tõenäoline (50%), et madalaim hinnanguline BMD on sellest suurem või väiksem. Sellest lähtuvalt kohaldas CEP täiendavat määramatustegurit 2, mis võtab arvesse võrdlusväärtust mõjutava määramatuse ja võimaluse, et teised lõpp-punktid on tundlikumad.

Seetõttu kohaldas CEP üldist määramatustegurit 50, mis koosneb tavapäraest järgmiste vaikeväärtustega teguritest: 2,5 liikidevaheliste toksikodünaamiliste erinevuste ning 10 inimestevahelise toksikokineetilise ja toksikodünaamilise varieeruvuse jaoks koos täiendava määramatusteguriga 2, mis põhineb määramatuse analüüsil. Seega kehtestati TDI väärtuseks 0,2 ng kehamassi kg kohta päevas.

Th17-rakkude osakaalu suurenemist peetakse vahepealseks lõpp-punktiks. CEP märgib, et vahepealse lõpp-punkti kasutamiseks riskihindamisel peab sellel olema selge põhjuslik seos kahjuliku tulemusega. Kuigi Th17-rakkude arvu suurenemine on eelnev sündmus, mille puhul ei ole veel kindlaks tehtud asjakohaseid kvantitatiivseid kahjulikke tagajärgi, näitab käesolevas arvamuses käsitletud teave, et Th17-rakkude ja nende tsütokiini IL17 osakaalu suurenemine on seotud põletikuga, mis esineb näiteks autoimmuunhaiguste ja teatavate astmahaiguste puhul. Seega vastab Th17-rakkude osakaalu suurenemine EFSA ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) esitatud kahjuliku mõju määratlustele.

Käesolevas hinnangus ei toodud välja HBGV tuletamisel kaugeima lõpp-punkti asemel vahepealse lõpp-punkti kasutamist arvestava täiendava määramatusteguri vajalikkust ja suurust, sest puuduvad asjakohased kvantitatiivsed andmed või konkreetsed juhised vahepealseid lõpp-punkte kasutavate riskihindamise kohta.

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suunisväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.

Tegemist on tõlgitud dokumendiga, mis on avaldanud Eesti Vabariigi Maaeluministeeriumi kodulehel üksnes teavitamise eesmärgil, ilma et EFSA või mõni muu ELi asutus selle eest vastutaks. Tekstis esineva ebaselguse ja/või lahknevuse korral tuleb vaadata ingliskeelset originaalversiooni. Tõlge: tõlkebüroo Interlek OÜ.

TDI peaks tagama, et eluaegne kokkupuude kuni TDI tasemeni ei kahjusta elanikkonna tervist märkimisväärselt. Selle hindamise tulemus (TDI = 0,2 ng/kg kehamassi kohta päevas) põhines olemasolevatel andmetel, praegustel teadmistel ning EFSA poolt praegu kasutatavate riskihindamise suuniste ja põhimõtete kohaldamisel.

CEP märkis, et sarnases dooside vahemikus täheldati kahjulikke mõjusid ka muude lõpp-punktide kui „Th17-rakkude osakaalu suurenemine“ puhul, täpsemalt „küpsemata ja küpsenud folliikulite suhe munasarjas“ ning „spermide liikuvus“ (reproduktiiv- ja arengutoksilisuse puhul) ning „kusihape“ (metaboolse mõju puhul). Kõik nende lõpp-punktide BMDLid olid mitu suurusjärku väiksemad kui 2015. aasta EFSA hinnangus BPA t-TDI aluseks olnud BMDLi võrdlusväärtus („neerude suhtelise kaalu suurenemine“) (EFSA CEF Panel, 2015).

Vastavalt Euroopa Komisjoni antud lähteülesandele paluti CEPil hinnata rahvatervise riske, mis on seotud BPA sisaldusega toidus ja seejuures ilma kokkupuute hinnangut uuendamata. Seetõttu ei hinnatud BPA kasutamise regulatiivsetest piirangutest tulenevaid võimalikke muutusi kokkupuutes. Olles teadlik sellest piirangust, võrdles CEP äsja tuletatud TDId (0,2 ng/kg kehamassi kohta päevas) EFSA 2015. aasta arvamuses esitatud hinnangulise BPA saadavusega toidust. See näitas, et nii keskmine kui ka 95. protsentiili saadavus toidust kõigis vanuserühmades (sealhulgas kõigis imikute ja väikelaste rühmades) ületas TDId kahe kuni kolme suurusjärgu võrra.

CEP on teadlik, et EFSA 2015. aasta arvamuses esitatud kokkupuute hinnang ei pruugi täpselt kajastada praegust kokkupuudet toidu kaudu. Kuid isegi seda määramatust arvesse võttes ületati TDId kahe kuni kolme suurusjärgu võrra, nii jõudis CEP järeldusele, et toidu kaudu saadavast BPast tulenev terviseprobleem puudutab elanikkonna kõiki vanuserühmi.

Kasutatud lühendid: ALAN – tõenäosusaste, mille kohaselt mõju esinemine on nii tõenäoline kui ka ebatõenäoline; AUC – doosiga korrigeeritud kõverate alune pindala; BMD – võrdlusdoos; BMDL – võrdlusdoosi usaldusvahemiku alumine piirväärtus; BPA – bisfenool A; CEP - toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme ja abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon, mis enne 2018. aastat kandis nime CEF (toiduga kokkupuutuvaid materjale, ensüüme, lõhna- ja maitseaineid ning abiaineid hindav EFSA teaduskomisjon); EFSA – Euroopa Toiduohutusamet; HBGV – tervisepõhine suunisväärtus; HED – inimese ekvivalentdoos; HEDF – inimese ekvivalentdoosi tegur; HOC – tervisemõju kategooria; IgE – immunoglobuliin E; T1DM – 1. tüüpi diabeet; T2DM – 2. tüüpi diabeet; TDI – lubatav ööpäevane annus; t-TDI – ajutine lubatav ööpäevane annus.