



Advies 14883A01 – Indicatief MTR lucht voor glycidylmethacrylaat

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/260101/20/CC
Stof	Glycidylmethacrylaat (CAS-nr. 106-91-2)
Datum aanvraag	04-12-2019
Datum rapportage	16-03-2020
Auteur(s)	Valerie van de Weijgert (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP) Els Smit (RIVM-VSP)
Datum toetsing	26-02-2020 13-03-2020
Versie	A01: Deze versie bevat enkele tekstuele wijzigingen naar aanleiding van de discussie in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>
Status	DEFINITIEF Getoetst volgens interne procedure en besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze.....	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof	3
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	4
4.2	Relevante toxicologische informatie	4
4.3	DMEL afleiding REACH op basis van glycidol.....	6
4.4	Evaluatie	8
5	Conclusies	9
6	Status van dit advies/disclaimer	9
	Referenties.....	10
	Bijlage 1. Afkortingen	12
	Bijlage 2. Rapportageformulier.....	13

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) en daarbij behorend Verwaarloosbaar Risiconiveau ($i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- Glycidylmethacrylaat (CAS nr. 106-91-2)

2 Werkwijze

De afleiding van $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Het $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ is het $i\text{-MTR}/100$. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

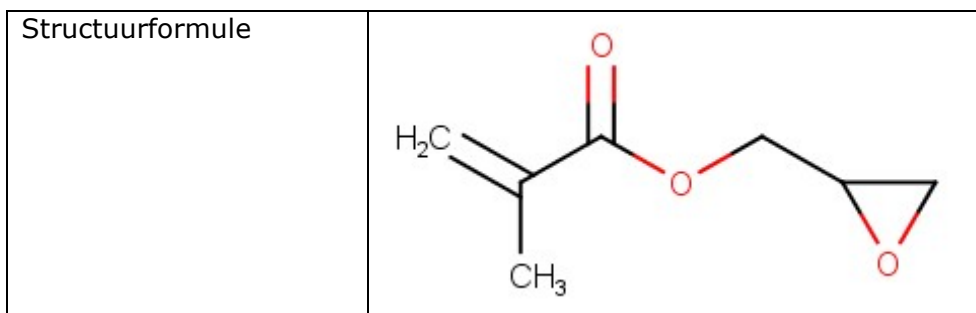
3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en Classificatie en Labelling inventaris, aangevuld met schattingen uit EpiWin (US EPA, 2009-2012) en BioLoom (Biobyte, 2006).

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	Glycidylmethacrylaat
IUPAC-naam	2,3-epoxypropylmethacrylaat, 2-oxiraanmethyl-2-methylacrylaat
Synoniemen	GMA
CAS-nummer	106-91-2
Geharmoniseerde classificatie	Acute tox 4(H302), Acute tox 3 (H311), huid corrosief 1C (H314), huidsensibilisatie cat 1 (H317), oogbeschadiging cat 1 (H318), STOT SE cat 3 (H335), Muta cat 2 (H341), Carc cat 1B (H350), Repro cat 1B (H360F), STOT RE cat 1 (H372)
Zelfclassificatie in REACH registratie	Acute tox. 4 (H312), huidirritatie 2 (H315), oogirritatie 2 (H319), acute tox. 4 (H332), STOT SE 1 (H370)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Glycidylmethacrylaat is opgenomen in Annex XIV REACH en is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)
Molecuulformule	$C_7H_{10}O_3$
Smiles	<chem>CC(=C)C(=O)OCC1CO1</chem>



Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	142,2		Chemiekaarten, 2019
Oplosbaarheid in water [g/L]	50	25 °C; pH 7	ECHA, 2020
	165	geschat	EpiWin
Dampspanning [Pa]	420	25 °C, experimenteel	ECHA, 2020
	82,9	25 °C; geschat	EpiWin
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,2	berekend met oplosbaarheid en dampdruk REACH	
	0,71	berekend met geschatte oplosbaarheid en dampdruk waarden	EpiWin
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,96	25 °C; shake-flask	ECHA, 2020
	0,73		Biobyte, 2006

EpiWin voorspelt de volgende verdeling bij 100% emissie naar lucht: 13,7% blijft in de lucht, 16,9% gaat naar water en 69,3% gaat naar bodem. Gebruikmakend van de oplosbaarheid en dampdruk uit het REACH dossier is de verdeling: 75,5% naar lucht, 14% naar water en 10,5% naar bodem.

3.2 Toepassing van de stof

Glycidylmethacrylaat is een heldere, kleurloze vloeistof met een scherpe geur. Glycidylmethacrylaat is een ester van methacrylzuur en glycidol en wordt als monomeer gebruikt voor de productie van epoxyharsen, coatings, plastics en lijmen (ECHA, 2020).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
OECD SIDS, 2000	Geen gezondheidkundige grenswaarde afgeleid	
REACH registratiedossier	Inhalatoire DMEL 4 µg/m ³	Afgeleid van een orale studie voor glycidol, overall AF 6250
CLH, 2015	Geen gezondheidkundige grenswaarde afgeleid	
RAC 2015a, 2015b	Geen gezondheidkundige grenswaarde afgeleid	

Er is alleen een DMEL (Derived Minimal Effect Level) uit het REACH registratiedossier. Daarom volgt hieronder in paragraaf 4.2 eerst een overzicht van de beschikbare relevante toxicologische informatie, in 4.3 wordt de REACH-DMEL verder toegelicht. De evaluatie van de informatie staat in 4.4.

4.2 Relevante toxicologische informatie

4.2.1 Kinetiek

Na orale en waarschijnlijk ook na inhalatoire opname wordt glycidylmethacrylaat onder invloed van carboxylesterases snel omgezet naar glycidol en methacrylzuur. Deze omzetting is *in vivo* aangetoond in konijnen en *in vitro* in preparaten van leverweefsel en van neusepitheel van mens, rat en konijn. Alle celtypen van het luchtwegepitheel in ratten en muizen bevatten carboxylesterase activiteit, met variërende intensiteit tussen celtypen. Deze activiteit is hoger in reukslijmvlies. Lokale omzetting naar methacrylzuur en glycidol in neus en bovenste luchtwegen is dus waarschijnlijk (RAC, 2015a).

4.2.2 Irritatie en sensibilisatie

Glycidylmethacrylaat is corrosief voor de huid van konijnen. Blootstelling aan glycidylmethacrylaat veroorzaakte een rode, gezwollen huid en er ontstonden blaren, een gescheurde huid en pigmentatie bij konijnen (ECHA, 2015). Het corrosieve effect van glycidylmethacrylaat werd bevestigd in een studie waarbij een 4-uurs applicatie van glycidylmethacrylaat op de huid van albino konijnen matige tot ernstige

huidirritatie veroorzaakte. Bovendien is glycidylmethacrylaat een matige huidsensibilisator in cavia's en mensen en is het irriterend voor de ogen.

4.2.3 *Genotoxiciteit*

Glycidylmethacrylaat gaf een positief resultaat voor genotoxiciteit in *in vitro* genotoxiciteitsstudies (ECHA, 2015). Een orale *in vivo* micronucleustest in muizen was positief bij de hoogste dosis. Negatieve resultaten werden gevonden in andere *in vivo* genotoxiciteitsstudies, waaronder in micronucleustesten na intra peritoneale toediening in ratten.

In vitro en *in vivo* onderzoeken laten zien dat glycidylmethacrylaat gehydrolyseerd kan worden tot glycidol (zie boven). RAC (2015a) concludeert dat de genotoxische werking van glycidylmethacrylaat daarom als vergelijkbaar met glycidol beschouwd kan worden. De CLP classificatie van glycidylmethacrylaat als een categorie 2 kiemcelmutagen is gebaseerd op de classificatie van glycidol (RAC, 2015a).

4.2.4 *Inhalatietoxiciteit*

4.2.4.1 Subacute en (sub)chronische toxiciteit

Er zijn geen chronische blootstellingsstudies met glycidylmethacrylaat.

In een subchronische studie werden ratten inhalatoir blootgesteld aan glycidylmethacrylaat in concentraties van 2,9, 12 of 87 mg/m³ gedurende 13 weken (6 uur/dag, 5 dagen/week) (Landry et al., 1996). Er werd hyperplasie van het luchtwegepitheel waargenomen bij 87 mg/m³. Deze veranderingen werden geacht het gevolg te zijn van irritatie van de luchtwegen. Daarom werd de NOAEC van 12 mg/m³ vastgesteld voor beide geslachten. In deze studie werden geen systemische effecten gevonden (OECD-SIDS 2000, ECHA 2020).

In een subacute toxiciteitstudie werden ratten gedurende 2 weken (6 uur/dag, 5 dagen/week) inhalatoir blootgesteld aan glycidylmethacrylaat in concentraties van 58,2, 233 of 931 mg/m³ (Landry et al., 1991). Een afname van lichaamsgewicht werd waargenomen bij 233 en 931 mg/m³. Bij 931 mg/m³ werd algemene verzwakking met moeilijke ademhaling (mondademhaling), oogirritatie, vertroebeling van het hoornvlies en een opgezette buik (dag 4) waargenomen. De dieren blootgesteld aan 931 mg/m³ werden vroegtijdig geofferd vanwege de ernst van de ademhalings- en oculaire effecten. Microscopisch was er ernstige multifocale necrose en ontsteking van het reukepitheel in de neusholte te zien. Bij 233 mg/m³ was er lichte tot matige multifocale necrose en ontsteking van het ademhalings- en reukepitheel. Bij 58,2 mg/m³ werd er een zeer lichte multifocale necrose van individuele epitheelcellen van de luchtwegen waargenomen, bij 3 van de 5 mannen en bij 2 van de 5 vrouwen. Er waren geen histopathologische veranderingen in andere weefsels. Daarom is de LOAEC in deze studie 58,2 mg/m³.

In een subacute toxiciteitsstudie werden konijnen blootgesteld aan 2,91, 11,6, 29,1 of 58,2 mg/m³ glycidylmethacrylaat, 6-7 uur/dag, gedurende

13 opeenvolgende dagen. Concentratie-afhankelijke degeneratie, hyperplasie, erosie, zweren en ontsteking van het neusepitheel werden waargenomen bij $\geq 11,6$ mg/m³ (Cieslak et al., 1996). Na een 4-weken herstelperiode waren de effecten hersteld, behalve voor olfactorische epitheliale degeneratie bij 29,1 en 58,2 mg/m³. Bij een blootstelling aan 2,91 mg/m³ werden geen effecten waargenomen en dit wordt dus als NOAEC beschouwd (Cieslak et al., 1996).

4.2.4.2 Ontwikkelingstoxiciteit

In twee ontwikkelingstoxiciteitsstudies in konijnen, uitgevoerd bij één en hetzelfde testlaboratorium, werden drachtige dieren blootgesteld aan concentraties van 2,91, 11,6, 29,1, 58,2 of 291 mg/m³ van dag 7 tot 19 van de dracht. Ernstige irritatie van ogen en luchtwegen trad op bij $\geq 58,2$ mg/m³. Bij de hoogste testconcentratie werd de blootstelling na enkele dagen stopgezet vanwege ernstige ademhalingsproblemen. Histopathologische effecten in het neusepitheelweefsel (concentratie-afhankelijke hyperplasie, necrose) waren aanwezig bij $\geq 11,6$ mg/m³. Er werd geen effect gevonden op de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsparameters. De NOAEC voor algemene toxiciteit in deze studies was 2,91 mg/m³ (Vedula, 1995; Vedula et al., 1996).

In een inhalatoire 26-wekenstudie werden ratten en konijnen blootgesteld aan concentraties van 15,3 en 206 mg/m³ (Ouyang Guoshun et al., 1990). Van deze studie is slechts een korte samenvatting van de resultaten beschikbaar. Er werd een breed scala aan toxische effecten waargenomen in beide diersoorten, zoals laesies in het centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, lever en nier. Vanwege de hoge dampdruk en de lagere zuiverheid van de teststof suggereerde de auteur echter dat het in dit onderzoek gebruikte testmateriaal onzuiverheden bevatte, die mogelijk de oorzaak waren van de waargenomen toxiciteit (OECD-SIDS, 2000; ECHA, 2020). Vanwege de beperkte informatie over deze studie wordt hij verder niet meegenomen in de beoordeling.

4.2.5 *Orale toxiciteit*

Voor de orale route zijn de data beperkt voor glycidylmethacrylaat. De belangrijkste studie was een gecombineerde subacute studie met evaluatie van reproductie/ontwikkelingstoxiciteit (OECD 422). In deze studie was er alleen bij de hoogste dosis van 300 mg/kg lg/dag een verminderde reproductieprestatie (verlaagde fertiliteitsindex). De enige waargenomen toxische effecten waren verhoogd nier- en bijniergewicht (bij 300 mg/kg lg/dag) en hyperplasie in de voormaag als gevolg van de irriterende werking van de stof (bij 30 en 300 mg/kg lg/dag). De NOAEL in deze studie was 10 mg/kg lg/dag (OECD-SIDS, 2000).

4.3 **DMEL afleiding REACH op basis van glycidol**

De lange termijn inhalatoire DMEL (Derived Minimal Effect Level) voor de algemene bevolking in het REACH-registratiedossier is afgeleid op basis van een orale carcinogeniteitsstudie in ratten met glycidol uitgevoerd in het kader van het Amerikaanse National Toxicology Program (NTP, 1990). In deze studie werden ratten (50/sekse) 103 weken, 5 dagen/week blootgesteld aan glycidol via sondevoeding in

doses van 0, 37,5 of 75 mg/kg lg/dag. Er werd een significant verminderde overleving gezien in de blootgestelde groepen ten opzichte van de controlegroep. De incidenties van een groot aantal tumoren was verhoogd:

- mesotheliomen in de tunica vaginalis/peritoneum (mannetjes),
- borsttumoren (mannetjes en vrouwtjes),
- gliomen in de hersenen (mannetjes en vrouwtjes),
- mondholletumoren (vrouwtjes),
- oorsmeerkliertumoren (mannetjes),
- clitoristumoren (vrouwtjes),
- huidtumoren (mannetjes),
- darmtumoren (mannetjes),
- schildkliertumoren (mannetjes en vrouwtjes),
- leukemieën (vrouwtjes).

De borsttumoren werden in het REACH-registratiedossier beoordeeld als bij uitstek relevant voor de mens en voor deze tumoren werd in het REACH registratiedossier een T_{25} afgeleid van 57 mg/kg lg/dag. De T_{25} is de dosis die in een adequaat experiment een tumorincidentie van 25% veroorzaakt¹. Deze T_{25} werd *route-to-route* omgerekend naar een concentratie van 24,8 mg/m³ (T_{25} delen door ademvolume van 1,15 m³/kg lg/dag en een correctiefactor van 0,5 voor hogere absorptie via inhalatie). Vervolgens werd deze gedeeld door de volgende assessmentfactoren: 2,5 (voor dosis-responsrelatie), 2,5 (interspeciesverschillen), 10 (intraspeciesverschillen), 10 (kwaliteit database), 10 (overblijvende onzekerheden). Aldus resulteerde dit in een DMEL van 4 µg/m³ (ECHA, 2020).

Op basis van dezelfde NTP-studie leidde OEHHA (2010) voor glycidol een orale unit risk² af van 0,2009 per mg/kg lg dag (gebaseerd op multipiele tumoren in vrouwtjesratten). Met allometrische schaling werd deze waarde geëxtrapoleerd naar een unit risk voor de mens van 1,3 per mg/kg lg/dag (OEHHA, 2010).

Voor de andere metabooliet van glycidylmethacrylaat, methacrylzuur, wijzen de beschikbare toxicologische gegevens op een geringe systemische toxiciteit. Deze stof wordt als niet carcinogeen beschouwd op basis van de beschikbare informatie (EU-RAR, 2002). Methacrylzuur is wel irriterend voor neus en luchtwegen bij inademing (EU-RAR, 2002), maar de bijdrage van deze metabooliet aan dit effect na blootstelling aan glycidylmethacrylaat wordt uiteraard al meegenomen in de inhalatiestudies voor deze laatste stof. De bijdrage van methacrylzuur

¹ De T_{25} wordt binnen REACH gebruikt om de carcinogene potentie van een stof aan te duiden. Stoffen met een $T_{25} < 1$ mg/kg lg/d hebben een hoge potentie. Met T_{25} tussen 1 en 100 mg/kg lg/d is er sprake van een gemiddelde potentie en bij $T_{25} > 100$ mg/kg lg/d is er een lage potentie. De T_{25} is in feite een BMD, maar afgeleid op basis van een grove schatting en heeft geen meerwaarde ten opzichte van de laagste tumorigene dosis (LOAEC) zoals het RIVM die in het verleden gebruikte als basis voor lineaire risicoberekening.

² De unit risk geeft het extra kankerrisico per dosismaat. Het gaat om het extra kankerrisico per leven per dosismaat van levenslange blootstelling. De dosismaat voor de unit risk is mg/kg lg/dag voor de orale route en mg/m³ of µg/m³ voor de inhalatoire route. Uit de unit risk kan de dosis die verbonden is met een extra kankerrisico van 1 op tienduizend per leven (=MTR) eenvoudig berekend worden.

als potentieel toxische metaboliet kan hier daarom verder buiten beschouwing blijven.

4.4 Evaluatie

Het belangrijkste waargenomen toxische effect van glycidylmethacrylaat in de uitgevoerde inhalatiestudies was weefselbeschadiging op de eerste blootstellingslocatie in de neus en ademhalingswegen. De laagste bekende NOAEC voor dit effect is 2,91 mg/m³ in konijnen (13-dagenstudie, 6-7 uur blootstelling per dag). Conform stroomschema 2 (zie bijlage 2) kan een potentiële i-HL_{inhalatie} worden afgeleid. Een overall assessment factor van 500 wordt bepaald aan de hand van dit stroomschema. Dit leidt tot een potentiële i-MTR_{lucht} van 5,8 µg/m³.

Glycidylmethacrylaat moet op basis van beperkte data als kankerverwekkend met een genotoxische werkingsmechanisme beschouwd worden (conform conclusie RAC, 2015a). Dit is gebaseerd op het vrijkomen in het lichaam van de kankerverwekkende metaboliet glycidol. Voor glycidylmethacrylaat zelf zijn er geen carcinogeniteitsdata beschikbaar. Voor glycidol zijn er alleen orale carcinogeniteitsdata. Door het ontbreken van inhalatoire carcinogeniteitsstudies voor glycidylmethacrylaat en voor de metaboliet glycidol is het onmogelijk om het kankerrisico voor inhalatoire blootstelling aan glycidylmethacrylaat op directe wijze te schatten. Gezien het reactieve karakter van glycidylmethacrylaat en de waarschijnlijke afbraak naar glycidol in neus en luchtwegen, is er een risico te verwachten op lokale tumorvorming. Dit risico kan met de orale data voor glycidol niet ingeschat worden.

Het risico voor systemische tumoren na inhalatoire blootstelling aan glycidylmethacrylaat kan wel geschat worden met de orale data voor glycidol. Voor die inschatting is de unit risk van 1,3 per mg/kg lg/dag zoals afgeleid door OEHHA een betere basis dan de in het REACH dossier opgevoerde T₂₅ omdat de laatste slechts gebaseerd is op één van de in de orale NTP-rattenstudie met glycidol waargenomen tumorsoorten. *Route-to-route* omrekening van de unit risk leidt tot een inhalatoire unit risk van 0,37 per mg/m³ (gebaseerd op een lichaamsgewicht van 70 kg en dagelijks ademvolume van 20 m³). Deze unit risk geëxtrapoleerd naar het MTR-niveau van een extra kankerrisico van 1 op 10000 leidt tot een i-MTR_{lucht} van 0,27 µg/m³ (als glycidol)³. Dit is een schatting van het extra kankerrisico in interne organen bij inhalatoire blootstelling aan glycidol afkomstig van glycidylmethacrylaat.

Voor het afleiden van het i-MTR is uitgegaan van de metaboliet glycidol in plaats van glycidylmethacrylaat. De gebruikte lineaire extrapolatie is een *worst case* benadering waarbij ervan wordt uitgegaan dat na inhalatie van glycidylmethacrylaat, al het gevormde glycidol in de interne organen terecht komt. Als, zoals waarschijnlijk is, na inhalatie van glycidylmethacrylaat een deel van het glycidol in de luchtwegen gevormd wordt, zou dit de hoeveelheid in de interne organen

³ Een additioneel kankerrisico van 0,37 per 1 mg/m³ komt overeen met een additioneel risico van 1 op 10⁴ per 0,0001/0,37 = 0,00027 mg/m³ = 0,27 µg/m³.

verminderen. De kans dat het berekende $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ het extra kankerrisico in neus/luchtwegen niet adequaat zou afdekken is klein. Daarom wordt geen extra veiligheidsfactor toegepast voor het ontbreken van data voor glycidylmethacrylaat. Na omrekening voor de molecuulmassa komt het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor glycidol overeen met $0,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor glycidylmethacrylaat. Ter ondersteuning kan nog worden aangevoerd dat de 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) voor genotoxisch carcinogenen $0,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is.

5 Conclusies

Glycidylmethacrylaat (CAS nr. 106-91-2):

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: $0,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$

$i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: $0,0052 \mu\text{g}/\text{m}^3$

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures getoetst door de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK normstelling water en lucht). Het advies wordt voor vaststelling voorgelegd aan het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.

Referenties

- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows. Claremont, USA, Biobyte Corp.
- ChemIDplus. 2020. Glycidyl methacrylate. Beschikbaar via:[https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/starts with/106-91-2](https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/starts%20with/106-91-2) (geraadpleegd op 13-2-2020).
- Chemiekaarten. 2019 Glycidylmethacrylaat. 34^{ste} editie. Den Haag. TNO/SDU uitgevers, 2019
- Cieszlak F et al., Unpublished report of The Dow Chemical Company (Short-term inhalation in rabbits with recovery period). Testing laboratory: Toxicological Research Lab, Michigan, Owner company: Dow. Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA (European Chemical Agency). 2020. Registratiedossier 2,3-epoxypropyl methacrylate. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15212/1> Last modified 10 January 2020 (geraadpleegd op 13-02-2020).
- ECHA (European Chemical Agency). 2015. Annex VI, Part 2 report – CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Submitted by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands.
- EU-RAR. 2002. European Union Risk Assessment Report. Methacrylic acid, CAS No: 79-41-4. European Commission - Joint Research Centre EUR 19837 EN. <https://echa.europa.eu/documents/10162/f0b94b4b-a87b-442b-b647-8ff56895c92c> (Geraadpleegd op 26-02-2020)
- Landry T et al. 1991. Unpublished report of The Dow Chemical Company (2-wk inhalation in rats). Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)
- Landry T et al. 1996. Unpublished report of the Dow Chemical Company (13-wk inhalation in rats). Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)
- NTP. 1990. Toxicology and Carcinogenesis Study of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). Technical Report Series No. 374. NIH Publication No. 90-2829. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.
- OECD SIDS. 2000. SIDS Initial Assessment Report for 10th SIAM (Japan, March 15-17,2000). Chemical: Glycidyl methacrylate <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=44D6C34E-1889-4EFD-A534-47AE7B2986F5> (Geraadpleegd op 19-02-2020)
- OEHHA. 2010. No significant risk level (NSRL) for the proposition 65 carcinogen glycidol July 2010. Reproductive and cancer hazard assessment branch - Office of environmental health hazard assessment (OEHHA). <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnrglycidolnsrl073010.pdf> (Geraadpleegd op 20-02-2020)
- RAC. 2015a. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2,3-epoxypropyl methacrylate; glycidyl methacrylate EC

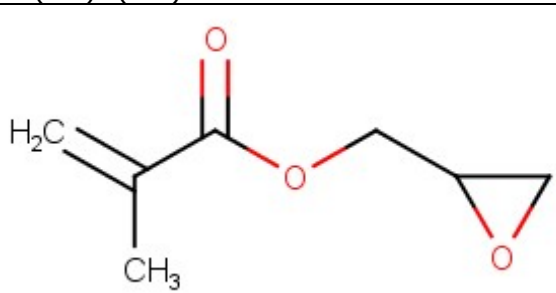
- Number: 203-441-9 CAS Number: 106-91-2. CLH-O-0000001412-86-96/F Adopted 4 December 2015
<https://echa.europa.eu/documents/10162/edbccc809-addb-5616-abfc-be206d5b9d67> (Geraadpleegd op 19-02-2020).
- RAC. 2015b. RAC Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2,3-epoxypropyl methacrylate; glycidyl methacrylate EC Number: 203-441-9 CAS Number: 106-91-2 CLH-O-0000001412-86-96/F Adopted 4 December 2015.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/71ebd63a-655c-7591-b1a7-711479531639> (Geraadpleegd op 20-02-2020)
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- Ouyang Guoshun et al., 1990. Gongye Weishen Yu Zhiyebing, 16 (1), 1-6. Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)
- Vedula, U., 1995. Unpublished report of The Dow Chemical Company (inhalation teratology test) (1995). Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)
- Vedula U et al., 1996. Unpublished report of The Dow Chemical Company (inhalation teratology test). Zoals geciteerd in ECHA (2020) en OECD-SIDS (2000)

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
CLH	Harmonised Classification and Labelling
DMEL	Derived Minimal Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
i-HL	Indicatieve Humane Limietwaarde
ITSL	Initial Threshold Screening Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NTP	National Toxicology Programme
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
RAC	Risk Assessment Committee
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	Glycidylmethacrylaat
IUPAC-naam	2,3-epoxypropylmethacrylaat, 2-oxiraanmethyl-2-methylacrylaat
Synoniemen	GMA
CAS-nummer	106-91-2
Bekend gebruik	Glycidylmethacrylaat is een ester van methacrylzuur en glycidol en wordt als monomeer gebruikt voor de productie van epoxyharsen, coatings, plastics en lijmen (ECHA, 2020).
Geharmoniseerde classificatie	Acute tox 4(H302), Acute tox 3 (H311), huid corrosief 1C (H314), huidsensibilisatie cat 1 (H317), oogbeschadiging cat 1 (H318), STOT SE cat 3 (H335), Muta cat 2 (H341), Carc cat 1B (H350), Repro cat 1B (H360F), STOT RE cat 1 (H372)
Zelfclassificatie in REACH registratie	Acute tox. 4 (H312), huidirritatie 2 (H315), oogirritatie 2 (H319), Acute tox. 4 (H332), STOT SE 1 (H370)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Glycidylmethacrylaat is opgenomen in Annex XIV REACH en is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)
Molecuulformule	C ₇ H ₁₀ O ₃
Smiles	CC(=C)C(=O)OCC1CO1
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	142,2		Chemiekaarten, 2019
Oplosbaarheid in water [g/L]	50	25 °C; pH 7	ECHA, 2020
	165	geschat	EpiWin
Dampspanning [Pa]	420	25 °C, experimenteel	ECHA, 2020
	82,9	25 °C; geschat	EpiWin
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]			

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
	1,2	berekend met oplosbaarheid en dampdruk REACH	
	0,71	berekend met geschatte oplosbaarheid en dampdruk waarden	EpiWin
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,96	Bij 25 °C	ECHA, 2020
	0,73		Biobyte, 2006

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{inhalatie}

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	Nee → i-MTR _{lucht}
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch obv uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → 3
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	Ja → 9 Kankerrisico (10 ⁻⁴) van 0,52 µg/m ³
	Humane toxiciteit	
5	Is eerder en bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties) WHO, US-EPA, TSDR, CEPA)?	Nee → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-MTR _{lucht} op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
9	Welke potentiële i-HL is het laagste de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 ⁻⁴	Schema 2 leidt tot een potentiële i-HL van 5,8 µg/m ³ o.b.v. niet-

	resp. 10^{-6} levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	carcinogene effecten, het berekende 10^{-4} extra kankerrisico is $0,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Laagste waarde: $0,52 \mu\text{g}/\text{m}^3$
--	--	---

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → AF ₁ = 2,5 (inhalatie); AF ₂ = 10
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → AF ₃ = 2
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → AF ₄ = 1
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → AF ₅ = 1
5	Is de stof mogelijk genotoxisch obv uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → AF ₆ = 10
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → AF ₇ = 1 NOAEC 2,91 mg/m ³ uit subacute konijnenstudie, gezien kritisch effect (irritatie neusepitheel) geen tijdsduurcorrectie naar 24 uur/dag, 7 dagen/week nodig
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	-
7	Bepaal overall AF	AF _{totaal} = AF ₁ × AF ₂ × AF ₃ × AF ₄ × AF ₅ × AF ₆ × AF ₇
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → i-HL _{inhalatie} = 0,58 µg/m ³ LOAEL/AF _{totaal} NOAEC 2,91 mg/m ³ AF _{1(interspecies)} = 2.5; AF _{2(intraspecies)} = 10; AF ₃ = 2; AF ₄ = 1; AF ₅ = 1; AF _{6(genotoxisch potentiaal)} = 10; AF _{7(LOAEL→NOAEL)} = 1