Reactie Gezondheidsraad op commentaar conceptadvies Ethyleenglycol

Response Health Council to comments draft report Ethylene glycol

Inhoud | Contents

1	Reactie op commentaar Delrin Netherlands	3
	Response to comments Delrin Netherlands	3
2	Reactie op commentaar Cefic sector group	4
	Response to comments Cefic sector group	4

1 Reactie op commentaar Delrin Netherlands

Response to comments Delrin Netherlands

Op 1 oktober 2026 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van Delrin Netherlands op het concept van het advies Ethyleenglycol. De reactie staat hieronder.
On October 1st 2026, the Health Council sent a letter to Delrin Netherlands in response to the comments on the draft report on Ethylene glycol. The response is cited below, in the same language as the original comments (Dutch).

Geachte heer R. Rosman,

Graag dank ik u voor uw commentaar op het conceptrapport *Ethyleenglycol* opgesteld door de subcommissie Classificatie reproductietoxische stoffen en gepubliceerd voor openbare consultatie in maart 2026 door de Gezondheidsraad. De commissie waardeert uw commentaar namens Delrin. Namens de voorzitter van de Gezondheidsraad geef ik u een reactie op uw commentaar middels deze brief.

In uw brief namens Delrin geeft u aan graag te willen weten wat de effecten zijn bij inhalatie en dermale blootstelling, gezien dit de relevante blootstellingsroutes zijn bij gebruik van blusschuim en spray. Daarbij is het voorstel om niet te classificeren voor effecten op de vruchtbaarheid indien deze routes niet zijn onderzocht, vanwege inconsistente en onvoldoende gegevens.

Bij de commissie zijn geen inhalatie of dermale studies bekend die effecten op de vruchtbaarheid hebben onderzocht. Zoals beschreven in het adviesrapport komen uit de beschikbare onderzoeken met orale doseringen geen eenduidige effecten van ethyleenglycol op de vruchtbaarheid naar voren. De commissie beoordeelt de beschikbare gegevens als beperkt en van onvoldoende kwaliteit om een definitieve conclusie op te baseren en adviseert daarom om ethyleenglycol niet te classificeren voor effecten op de vruchtbaarheid. Dit is lijn met uw voorstel.

Voor effecten op de ontwikkeling zijn wel dierstudies uitgevoerd met inhalatie en dermale blootstelling. Uit onderzoek bij ratten en muizen blijkt dat orale blootstelling aan ethyleenglycol een negatieve invloed heeft op de ontwikkeling van het nageslacht. Zulk soort studies zijn ook van belang bij de beoordeling van de intrinsieke eigenschappen (hazard) van een stof, ook al zijn de risico's op de werkplek het grootst via de inhalatie en dermale blootstellingsroutes op de werkplek. Studies naar inhalatie en dermale blootstelling zijn ook beschreven in de literatuur. Deze studies toonden minder overtuigende ontwikkelingseffecten dan studies naar orale blootstelling en hadden methodologische beperkingen. Echter concludeert de commissie dat skeletafwijkingen zich ontwikkelden bij zowel de whole-body als de nose-only inhalatie studies. Een dermale studie bij muizen leidde tot verhoogde variaties, maar er werden geen malformaties waargenomen. De effecten op de ontwikkeling na inhalatie en dermale blootstelling zijn in meer detail beschreven in de hoofdstukken 7.2.2 en 7.2.3. De evaluatie van deze gegevens is beschreven op pagina 48 regels 3-21. Over het algemeen concludeert de commissie dat er duidelijk bewijs is voor een nadelig effect van blootstelling aan ethyleenglycol op de ontwikkeling en adviseert classificatie in categorie 1B.

Met vriendelijke groet,

2 Reactie op commentaar Cefic sector group.

Response to comments Cefic sector group.

Op 1 oktober 2026 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van de Cefic sector group op het concept van het advies Ethyleenglycol. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het oorspronkelijke commentaar (Engels).

On October 1st 2026, the Health Council sent a letter to the Cefic sector group in response to the comments on the draft report on Ethylene glycol. The response is cited below.

Dear Mr Serrien,

Thank you for accepting the invitation to comment on the draft report *Ethylene Glycol*, which was drafted by the Subcommittee on the Classification of Substances Toxic to Reproduction, a committee of the Health Council of the Netherlands. The draft report was published for public review in March 2026 by the Health Council of the Netherlands. The committee highly appreciates the comments made by the Cefic sector group on Ethylene Oxide Ethylene Glycol that enabled the committee to modify and improve its advisory report. On behalf of the President of the Health Council, I send you this reply.

Species-specific placentation & transporter biology: the human-rabbit synergy. The Cefic sector group challenges the dismissal of suggestive information on similarities between humans and rabbits related to yolk sac physiology and MCT orientation and the conclusion that this is not sufficiently convincing to exclude the rodent data. The Cefic sector group refers to the foetal Cmax of glycolic acid inside the rat embryo reaching 150% of the maternal blood concentration. Additionally, the maximum concentration of glycolic acid in the rabbit embryo reaches only 30% of the maternal blood concentration and the peak GA concentration in rabbit maternal blood reaches 46% of the corresponding levels in rats.
The committee notes that this information published by Carney et al. (2008) was indeed evaluated, but the committee also evaluated the publication by Moore et al. (2024) that studied the maternal-foetal distribution in rats and rabbits where a peak in rabbit embryonic GA levels was observed that was comparable to the maximum maternal GA blood levels. Additionally, embryonic levels were higher than maternal blood levels during the elimination phase. The committee acknowledges that differences in embryonic penetration between rat and rabbit embryos exist. However, the data by Moore et al. (2024) do not exclude the possibility of GA accumulation above maternal blood levels occurring in the rabbit embryo as well. This was described on page 49 line 22 - page 50 line 4 and is now clarified in the conclusion.

High-dose metabolic overload & saturation of kinetic pathways. The Cefic sector group urges to not take the rodent malformations into account because they occurred at extreme bolus gavage doses exceeding a limit dose of 1000 mg/kg bw/day. The Cefic sector group states that dose levels exceeding the standard limit dose are not appropriate for a Category 1B classification as explicitly indicated in the ECHA and CLP guidance.
The committee notes that all studies on kinetics were performed at doses/concentrations that are below the doses showing developmental effects. The committee acknowledges and describes in the report that in general, EG dose levels in the animal studies were high. Indeed, according to the OECD guidelines, a limit dose of 1000 mg/kg bw/day should be chosen for practical purposes in the set-up of the experimental design in case a compound shows no maternal toxicity at lower dose levels. However, the committee considers developmental effects at high doses relevant for the hazard evaluation, provided the effects were found in the absence of maternal toxicity. All dose-levels, even those tested above the limit dose of a test guideline or above the Maximum Tolerated Dose (MTD), may be relevant for classification.

Route-of-exposure weight of evidence and confounding artifacts. The Cefic sector group also urges to take into account the routes of exposure. Potential occupational or consumer exposure to ethylene glycol predominantly occurs via dermal contact or inhalation of mists or vapours during usage. The underlying data from these non-oral studies reveal critical confounding variables that weaken the rationale for Category 1B classification. The Cefic sector group refers to the whole-body inhalation studies where wet fur was observed on all exposed rodents which indicated oral ingestion via grooming.
The committee agrees that in the whole-body inhalation study oral ingestion has been a confounding artifact and that in the nose-only inhalation study no treatment-related increases in external or visceral malformations were observed. However, a significant increase in the incidence of fused ribs was observed in the nose-only study (see page 45 lines 15-16). The committee concludes that skeletal malformations developed in both whole-body and nose-only exposure routes. Additionally, according to the committee's guidelines the specific routes of exposure are not taken into account. Therefore, the whole-body inhalation study and the oral gavage studies are deemed to be relevant in the hazard assessment and subsequent classification of ethylene glycol in Category 1B for developmental toxicity.

Kind regards,