

[4] 塩化ビニルモノマー

1 . 物質に関する基本的事項

本物質に関する基本的事項については、「環境リスク初期評価」を参照のこと。

2 . 暴露評価

本物質の暴露評価については、「環境リスク初期評価」を参照のこと。

3 . 健康リスクの初期評価（発がん性）

健康リスク初期評価の一環として、ヒトに対する化学物質の発がん性の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態及び代謝などの知見

本物質は経口投与あるいは吸入させた後、急速に吸収され全身に分布するが、代謝と排泄が速いので体内への蓄積は少ない。吸気中の本物質の 40% が吸収されることがヒトと動物のデータで報告されている¹⁾。

ラットに経口投与後、2 時間後に肝臓、腎臓、小腸、胃、皮膚、ジンバル腺（外耳管）に現われ、投与量の大部分が肝臓で検出されたが、肺と心臓では検出されなかった²⁾。ヒト（自己実験）で濃度 6.5 mg /m³ を吸入した場合、呼気中の濃度は 5 分または 7 分後に一定となり、体内分布が平衡に達した³⁾。しかし、本物質の急速な代謝と排泄により、体内への蓄積は少ない。

低濃度を経口または吸入で取り込んだ場合の排出経路は主に尿中であるが、体内代謝が飽和点に達すると、それ以上は代謝されずに呼気から排出される^{4,5)}。

本物質の代謝は、吸入または経口暴露後、肝臓のチトクローム P-450 (CYP2E1) 酵素系によって酸化され、短寿命で反応性の高いエポキシドであるクロロエチレンオキシドを経てクロロアセトアルデヒドとなる^{6,7,8)}。これら二つの中間代謝物及び、クロロアセトアルデヒドの脱水素により生成されるクロロ酢酸はグルタチオン S - トランスフェラーゼ (GST) によりグルタチオン抱合体となる^{9, 10, 11)}。グルタチオン抱合体はシステイン置換誘導体及びチオジグリコール酸へ変換され、尿中に排出される^{2, 12, 13, 14)}。クロロエチレンオキシドは DNA と結合して 7-(2'-オキシエチル) グアニンを生成する他、少量ながら 3 種の etheno-DNA 付加物 (etheno 基 ; - CH₂ - CHO ; 1,N⁶-エテノアデニン、3,N⁴-エテノシトシン、N²,3-エテノシトシン) を生成し、etheno-DNA 付加物は前駆型変異原性を示す¹⁵⁾。これらの DNA 付加物はすべて本物質に暴露したげっ歯類の組織中で検出された²⁾。

(2) 発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

エームス試験では、代謝活性化系の存在しない場合でも遺伝子突然変異を誘発したが、多くの陽性の結果は代謝活性化系存在下で得られ、塩基対置換による突然変異が検出さ

れた¹⁵⁾。この結果は、反応性のある代謝物クロロエチレンオキシドとクロロアセトアルデヒドによって生成される etheno-DNA 付加物が、塩基対置換により遺伝子突然変異に転換することと一致する¹⁵⁾。大腸菌、酵母菌及び哺乳動物の培養細胞においても、遺伝子突然変異は代謝活性化系の存在下で誘発された。また、代謝物クロロエチレンオキシドとクロロアセトアルデヒドについては、細菌、酵母菌、哺乳動物細胞など異なる試験系で遺伝子傷害性が認められた¹⁵⁾。

ヒトの細胞では、クローン化したチトクローム P-450IIE1 を導入して本物質の代謝を可能とした細胞株で遺伝子傷害性を誘発し¹⁵⁾、代謝活性化系存在下のリンパ球で姉妹染色分体交換頻度の増加を認めた¹⁶⁾。この他、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発し¹⁷⁾、細胞形質転換試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果を認めた^{18,19)}。

in vivo 試験系では、マウス骨髄細胞で小核を誘発し²⁰⁾、宿主経路試験で遺伝子変換と前進突然変異の誘発を認めた²¹⁾。ショウジョウバエでは、遺伝子突然変異、有糸分裂組換え、伴性劣性致死及び、性染色体欠失を誘発した¹⁵⁾。その他の試験系においても、染色体異常誘発性、姉妹染色分体交換頻度の増加、DNA 切断の誘発を認めた²¹⁾。

高濃度暴露を受けた労働者の末梢血リンパ球で、染色体異常、小核の誘発、姉妹染色分体交換の頻度が対照群と比較して増加したことが報告されている¹⁵⁾。

動物実験に関する知見

ア．経口暴露

Wistar ラット雌雄各 60～80 匹を 1 群とし、0、1.7、5.0、14.1 mg/kg/day を 135～144 週間混餌投与した結果、1.7 mg/kg/day 群で肝臓のがん及び腫瘍性結節、5.0 mg/kg/day 以上の群で肝臓の血管肉腫、肝細胞がん及び腫瘍性結節の発生数の有意な増加を認めた。肝臓以外では肺に血管肉腫が発生し、14.1 mg/kg/day 群で発生数の有意な増加を認めた。これらの病巣の多くは形態的に肝臓からの転移と推定されたが、数例は原発性の肺の血管肉腫との判断が否定できず、肺の血管肉腫を発生した 3 匹、及び腹腔内の血管肉腫を発生した 4 匹については、肝臓の血管肉腫の発生がなかったため、肝臓以外の原発性血管肉腫と推定された。ジンバル腺腫瘍の発生数の増加もみられたが有意ではなかった。この他、雄では 14.1 mg/kg/day 群で、雌では 5.0 mg/kg/day 以上の群で死亡数の増加を認めた。また、1.7 mg/kg/day 群において肝病変を認めたが、これらの最終像は細胞多形化、嚢胞、壊死であり、肝の前がん病変とは言えなかった²²⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 40 匹を 1 群として、0、3.33、16.65、50 mg/kg/day を、4～5 回/週 × 52 週、強制経口投与した結果、16.65 mg/kg/day 群で肝臓の血管肉腫 9 例、ジンバル腺のがん 2 例及び腎芽細胞腫 3 例が発生し、50 mg/kg/day 群で、肝臓の血管肉腫 16 例、腎芽細胞腫 2 例、ジンバル腺のがん 1 例、胸腺と腹腔内血管肉腫を各 1 例、認めた。また、3.33 mg/kg/day 群において、腹腔内血管肉腫 1 例が認められた。なお、対照群では、ジンバル腺のがん 1 例が発生した^{23,24)}。

Wistar ラット雌雄各 50～100 匹を 1 群とし、0、0.014、0.13、1.3 mg/kg/day を混餌して 2 年間投与した結果、1.3 mg/kg/day 群で血管肉腫、腫瘍性結節、肝細胞がんを認め、前がん病変と考えられた細胞性の病巣（明細胞、細胞の好塩基化、好酸化）も認められた。この他に胆管上皮の嚢胞を認めたが、この部位からの腫瘍の発達が観察されな

かったため、前がん病変とは認められなかった。また、肝細胞の細胞多型も発生したが、これは非発がん性の細胞傷害と考えられた^{25,26)}。

イ．吸入暴露

Sprague-Dawley ラット及び Wistar ラットに 0～76,800 mg/m³ を 52 週間（4 時間/日、5 日/週）、Swiss マウス及び Syrian golden ハムスターに 0～76,800 mg/m³ を 30 週間（4 時間/日、5 日/週）吸入させた一連の試験の結果、すべての種で肝臓の血管肉腫の発生数増加を認め、腫瘍の発生数と肝臓に血管肉腫を認めるまでの時間には用量に依存した関係がみられた。この他、ラットでは肝細胞がん、腎芽細胞腫、神経芽細胞腫、ジンバル腺腫及び乳腺腫瘍、マウスでは乳腺腫瘍、前胃の乳頭腫、肺の腺腫及び皮膚の上皮腫、ハムスターでは前胃の乳頭腫、皮膚の上皮腫の発生数増加を認めた。新生仔は特に高感受性であり、肝臓にがんと血管肉腫の発生が観察され、胎盤経由での胎仔への発がん影響を認めた^{27,28,29)}。

ヒトに関する知見

本物質の暴露を受けた労働者を対象とした多数の疫学調査や症例報告の解析から、本物質の暴露と肝臓の血管肉腫との間に因果関係が認められた。また、いくつかの調査では、本物質が肝細胞がん、脳腫瘍、肺がん、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍を誘発することが認められている。なお、この他に、黒色腫、肝臓以外の内臓がんの報告もみられるが、これらについては、確証は得られていない³⁰⁾。

米国における少なくとも 1 年間以上の暴露を受けた男性労働者のコホート調査で、最大の暴露量を受けたグループでは、肝臓のがん（主に血管肉腫）、消化器、呼吸器、脳などがん及びリンパ腫のような不特定部位のがんについて、一般人口と比較し、過剰発生を認めた³¹⁾。

本物質の製造と重合を行う米国の工場で、死亡者 161 人について死亡率分析をした結果、がん死亡の合計で 50%の過剰死亡を認め、肝臓、胆管、脳、消化管および肺のがんについても過剰死亡を認めたが³²⁾、この分析では研究対象となった死亡者全員が必ずしも本物質の製造や重合に直接関連した作業員でないことや、退職または死亡前に辞めた労働者の死亡が含まれていないため、結論に対して疑問が呈されている³³⁾。

米国において、本物質、少量の塩化ビニリデン及びその他の混合物（メタクリル酸メチル、アクリロニトリル）の暴露を受けた労働者 594 人を対象としたコホート調査では、血管肉腫を認めなかったが、本物質に高度に暴露されたグループで悪性腫瘍の過剰発生を認めた³⁴⁾。

米国の本物質及びポリ塩化ビニルを製造する 4 工場で、直接、本物質に暴露された職歴が 5 年以上で、かつ初めて暴露を受けてから 10 年以上経過した 1,294 人の労働者についてがん死亡実態調査が実施され、暴露群に生じた脳・中枢神経系、呼吸器系、肝臓及びリンパ・造血系の 4 臓器のがん発生率を一般の白人男性人口と比較した結果、過剰発生を認めた。各臓器のがんの過剰発生は暴露開始後 15 年以上経過した労働者に限られた。暴露に関連した全ての悪性腫瘍についての SMR は 184 であり、臓器別にみると脳・中枢神経系では 498、呼吸器系では 194、肝臓系では 1,606、リンパ・造血系では 176 であっ

た。4工場の労働者の、組織学的に確定された胆管及び肝臓のがん14例のうち、11例は肝臓の血管肉腫であった。また、脳腫瘍10例のうち9例は組織学的に多形の神経膠芽腫と分類されたが、これは米国ではまれな脳腫瘍である。原発性肺がん14例のうち5例は未分化型大細胞がんで、3例は腺がんであった³⁵⁾。

旧西ドイツで、本物質の製造と重合作業に従事した男性7,021人のがん死亡率調査において一般男性人口と比較し、肝臓、脳、肺およびリンパ系の4つの臓器でがんの過剰発生を認めた。臓器特有のがん過剰発生は、暴露期間が長いほど増加した³⁶⁾。

英国において27年以上本物質に暴露した2,100人の男性労働者の死因別死亡率研究において、本物質に初めて暴露した時点から15年後に消化器系のがんのリスクが増加したと報告されている³⁷⁾。

(3) 主な臓器による発がん性の評価

本物質の発がん性に関しては、主要な臓器で表1に示すように評価されている。

表1 主要な臓器による対象物質の発がん性評価一覧

臓器	分類	
IARC	1	ヒトに対して発がん性を示す物質
EU	1	ヒトに対して発がん性を示すことが知られている物質
米国 EPA	A	ヒトに対して発がん性を示す物質
ACGIH	A1	ヒトへの発がん性が確認された物質
米国 NTP	K	発がん性があることが知られている物質
日本産業衛生学会	第1群	ヒトに対して発がん性がある物質
DFG	1	ヒトに対してがんを引き起こす物質

(4) 発がん性のリスクの定量的評価

閾値ありの前提による評価

本物質の発がん性に関して閾値の知見は得られなかった。

閾値なしの前提による評価

経口暴露について、WHO/GDWQ³⁸⁾は、Wistarラットの実験結果²⁵⁾より、雌の肝血管肉腫、肝細胞がん、腫瘍性肝小結節の発生数と経口暴露量との関係に線形化多段階モデルを適用し、肝臓以外のがんを肝血管肉腫と同等として調整した結果、生涯の過剰発生率 10^{-5} に対応する濃度を $5 \mu\text{g/L}$ と算出した。ヒトの飲水量を 2 L/day 、平均体重を 50 kg として、スロープファクターを求めると、 $5.0 \times 10^{-2}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ となる。

経口暴露量とがん発生数との関係

経口暴露量 mg/kg/day	発生数	
	雄	雌
0	0/99	1/98
0.017	0/99	1/100
0.17	0/99	1/96
1.7	5/49	11/49

出典：Til ら²⁵⁾

また、米国 EPA³⁹⁾ は、Wistar ラットの実験結果²²⁾ より、雌での肝血管肉腫、肝細胞がんの発生数と経口暴露量との関係に線型多段階モデルを適用し、スロープファクターを $1.4(\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出した。

経口暴露量とがん発生数の関係

経口暴露量 mg/kg/day	発生数
0	2/57
1.7	28/58
5.0	49/59
14.1	56/57

出典：Feron ら²²⁾

吸入暴露についてWHO欧州地域専門家委員会⁴⁰⁾は、複数の疫学研究結果に基づいて生涯の過剰発生率 10^{-6} に対応する暴露濃度を $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定した。

また、米国 EPA³⁹⁾ では、Sprague-Dawley ラットの実験結果^{28,29)} より、雌での肝血管肉腫、肝細胞がん、腫瘍性肝小結節の発生数と吸入暴露量との関係に線型多段階モデルを適用し、ユニットリスクを $8.8 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出した。

吸入暴露量とがん発生数との関係

吸入暴露量 mg/m^3	発生数
0	0/141
2.6	0/55
13	0/47
26	1/46
65	5/40
130	1/29
260	1/43
390	5/46
520	10/44
650	3/26
1,300	11/28
6,500	10/24
15,600	13/25

出典：Maltoni ら^{28,29)}

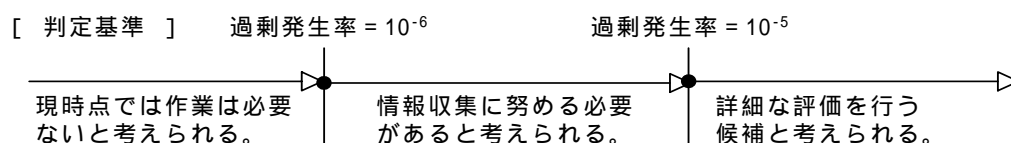
以上により判定基準に照らし、その結果を取りまとめると表 2.2 のとおりとなった。

表 2.2 評価結果

暴露経路		暴露量		スロープファクター(経口) ユニットリスク (吸入)		過剰発生率
		平均値	予測最大量			
経口	飲料水	-	-	5.0×10^{-2} (mg/kg/day) ⁻¹	ラット	-
				1.4 (mg/kg/day) ⁻¹	ラット	-
	地下水	0.020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	0.020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 0.040 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	5.0×10^{-2} (mg/kg/day) ⁻¹	ラット	1.0×10^{-6} 以上 2.0×10^{-6} 未満
				1.4 (mg/kg/day) ⁻¹	ラット	2.8×10^{-5} 以上 5.6×10^{-5} 未満
吸入	環境 大気	0.042 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.0×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	ヒト	1.1×10^{-6}
				8.8×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	ラット	9.7×10^{-6}
	室内 空気	(0.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)	(0.074 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.0×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	ヒト	(7.4×10^{-8})
				8.8×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	ラット	(6.5×10^{-7})

注：1) 飲料水、地下水とは、経口暴露量のうち、水からの暴露量を求める際に用いた媒体を示す。

2) () 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。



経口暴露については、井戸水(地下水)を常時摂取すると仮定した場合、暴露量は平均で $0.020 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大量で $0.020 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 $0.040 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。スロープファクター $5.0 \times 10^{-2}(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ と予測最大量から求めた生涯の過剰発生率は 1.0×10^{-6} 以上 2.0×10^{-6} 未満となり、発がん性のリスクは情報収集に努める必要があると考えられるレベルに相当する。また、スロープファクター $1.4 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ と予測最大量から求めた生涯の過剰発生率は 2.8×10^{-5} 以上 5.6×10^{-5} 未満となり、発がん性のリスクは詳細な評価を行う候補と考えられるレベルに相当する。これらの結果から安全側の判定を採用すると、井戸水(地下水)を常時摂取すると仮定した場合の発がん性のリスクは詳細な評価を行う候補と考えられる。

吸入暴露のうち、一般環境大気の濃度については、平均値で $0.042 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大量で $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ユニットリスク $1.0 \times 10^{-6}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と予測最大量から求めた生涯の過剰発生率は 1.1×10^{-6} となり、発がん性のリスクは情報収集に努める必要があると考えられるレベルに相当する。また、ユニットリスク $8.8 \times 10^{-6}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と予測最大量から求めた生涯の過剰発生率は 9.7×10^{-6} となり、同値も発がん性のリスクは詳細な評価を行う候補と考えられるレベルに相当する。これらの結果から、一般環境大気の吸入暴露による発がん性のリスクは情報収集に努める必要があると考えられる。

一方、室内空気中の濃度についてみると、平均値で $0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満、最大値で 0.074

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、全国レベルのデータではないため、予測最大量を設定することができず、現時点では発がん性に関するリスクの判定ができなかった。なお、この最大値にユニットリスク $1.0 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 及び $8.8 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ を適用して生涯の過剰発生率を求めると、それぞれ 7.4×10^{-8} 及び 9.7×10^{-6} となる。

その他の手法による評価（参考）

本物質の発がん性に関するTD_{0.05}、TC_{0.05}は得られなかった。

リスク評価のまとめ

経口暴露については、閾値なしの前提で2種類のスロープファクターをもとに井戸水（地下水）を常時摂取すると仮定した場合のリスク評価を行った結果、安全側の判定を採用することにより、詳細な評価を行う候補と考えられた。

吸入暴露については、閾値なしの前提により2種類のユニットリスクをもとにリスク評価を行った結果、一般環境大気の吸入暴露による発がん性のリスクについては情報収集に努める必要があると考えられ、室内空気の吸入暴露による発がん性のリスクについては最大予測量が設定できなかったため、現時点では発がん性に関するリスクの判定ができなかった。

4 . 引用文献

- 1) Krajewski, J., M. Dobecki and J. Gromiec (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. Br. J. Ind. Med. 37: 373-374.
- 2) Green, T. and D. E. Hathway (1975): The biological fate in rats of vinyl chloride in relation to its oncogenicity. Chem.-Biol. Interact. 11: 545-562.
- 3) Buchter A, H. M. Bolt, J. Filser, H. W. Georgens, R. J. Laib and W. Bolt. (1978): [Pharmacokinetics and carcinogenesis of vinyl chloride: occupational risk evaluation.] Verh Dtsch Ges Arbeitsmed. 18: 111-124 (in German).
- 4) Watanabe, P. G., G. R. McGowan and P. J. Gehring (1976a): Fate of [¹⁴C]vinyl chloride after single oral administration in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 36: 339-352.
- 5) Watanabe, P. G., R. G. McGowan, E. O. Madrid and P. J. Gehring (1976b): Fate of [14C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats. c 37: 49-59.
- 6) Bolt, H. M., R. J. Laib, H. Kappus and A. Buchter (1977): Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat. Toxicology 7: 179-188.
- 7) Plugge, H. and S. Safe (1977): Vinyl chloride metabolism -- a review. Chemosphere 6: 309-325.
- 8) Pessayre, D., J. C. Wandscheer, V. D. escatoire, J. Y. Artigou and J. P. Benhamou (1979): Formation and inactivation of a chemically reactive metabolite of vinyl chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 49: 505-515.
- 9) Jedrychowski, R. A., J. A. Sokal and J. Chmielnicka (1984): Influence of exposure mode on vinyl chloride action. Arch. Toxicol. 55: 195-198.
- 10) Leibman, K. C. (1977) Current literature: metabolism of vinyl chloride. Drug Metab Disp 5: 93-94.

- 11) Tarkowski, S; J.M.Wisniewska-Knypl, J.Klimczak, et al. (1980) : Urinary excretion of thiodiglycolic acid and hepatic content of free thiols in rats at different levels of exposure to vinyl chloride. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 24:253-261.
- 12) Hefner,R.E., P.G.Watanabe and P.J.Gehring (1975a): Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer (VCM) in rats. *Environ. Health Perspect.* 11: 85-95.
- 13) Hefner R.E., P.G.Watanabe and P.J.Gehring (1975b): Short communication: Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34: 529-532.
- 14) Hefner,R.E., P.G.Watanabe and P.J.Gehring (1975c): Preliminary studies of the fate of inhaled vinyl chloride monomer in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 246: 135-148.
- 15) IPCS(1999): Vinyl Chloride: Environmental Health Criteria 215. WHO.Geneva.
- 16) Anderson,D. and C.R.Richardson (1981): Issues relevant to the assessment of chemically induced chromosome damage in vivo and their relationship to chemical mutagenesis. *Mutat Res.* 90: 261-272.
- 17) Shimada,T., A.F.Swanson, P.Leber and G.M.Williams (1985): Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell Biol. Toxicol.* 1: 159-179.
- 18) Styles,J.A. (1980): Studies on the detection of carcinogens using a mammalian cell transformation assay with liver homogenate activation. In: K.H.Norpoth and R.C. Garner (Eds.), *Short-term test systems for detecting carcinogens*, Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag. : 226-238.
- 19) Tu,A.S., T.A.Murray, K.M. Hatch, A.Sivak and H.A.Milman (1985): In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett.* 28: 85-92.
- 20) Jenssen,D. and C.Ramel (1980): The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutat. Res.* 75:191-202.
- 21) 米国EPA-EPA/635R-00/004 (2000): Toxicological review of Vinyl Chloride (CAS No. 75-01-4). InSupport of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). pp197.
- 22) Feron,V.J., C.F.M.Hendriksen, A.J.Speek, H.P.Til and B.J.Spit (1981): Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 19: 317-333.
- 23) Maltoni,C. and G.Lefemine (1975): Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: Current results. *Ann. NY Acad. Sci.* 246: 195-218.
- 24) Maltoni, C. (1977) Vinyl chloride carcinogenicity: an experimental model for carcinogenesis studies. In: Hiatt, H.H., Watson, J.D. and Winsten, J.A., eds, *Origins of Human Cancer* , Book A, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press. 119 - 146.
- 25) Til HP, H.P.Immel and F.J.Feron. (1983): Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Zeist, The Netherlands, Organization for Applied Scientific Research (TNO), 1-29 (TNO Report No.V-83.285/291099).
- 26) Til HP, V.J.Feron and H.R.Immel. (1991): Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. *Food Chem Toxicol.* 29: 713-718.
- 27) Maltoni, C; G.Lefemine, A.Ciliberti, et al. (1980) : Vinyl chloride carcinogenicity bioassays (BT

- project) as an experimental model for risk identification and assessment in environmental and occupational carcinogenesis. *Epidemiol Anim Epidemiol Hum: Cas Chlorure Vinyle Monomer (Reun. Club Carcerog. Chim.)* 20th meeting date 1979, Publ. Essent, Paris, France. 11-112.
- 28) Maltoni,C., G.Lefemine, A.Ciliberti, G.Cotti and D.Caretti (1981): Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ. Health Perspect.* 41:3-29.
- 29) Maltoni,C., G.Lefemine, A.Ciliberti, G.Cotti and D.Carretti (1984): In: C.Maltoni, G.Lefemine, A.Ciliberti, G.Cotti and D.Carretti (Eds.), *Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis, Volume II: Archives of research on industrial carcinogenesis*, Princeton New Jersey, Princeton, Scientific Publisher Inc. : 533.
- 30) IARC (1978) : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 22: 19-126.
- 31) Tabershaw,I.R. and W.R.Gaffey (1974): Mortality study of workers in the manufacture of vinyl chloride and its polymers. *J. Occup. Med.* 16: 509-518.
- 32) Monson RR, J.M.Peters and M.N.Johnson. (1975): Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Environ Health Perspect.* 11: 75-77.Ott,M.G., R.R.Langner and B.H.Holder (1975): Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. *Arch. Environ. Health* 30: 333-339.
- 33) Falk,H., J.L.J.Creech, C.W.J.Heath, M.N.Johnson and M.M.Key (1974): Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerisation plant. *J. Am. Med. Assoc.* 230: 59-63.
- 34) Ott, MG; R.R.Langner and B.B.Holder (1975): Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. *Arch Environ Health.* 30: 333-339.
- 35) Waxweiler,R.J., W.Stringer, J.K.Wagoner, J.Jones, H.Falk and C.Carter (1976): Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. NY Acad. Sci.* 271: 40-48.
- 36) von Reinl, W., H.Weber and E.Greiser. (1977): [Epidemiological study on mortality of VC-exposed workers in the Federal Republic of Germany.] *Medichem* , September, 2-8 (in German).
- 37) Duck, B.W. and J.T.Carter. (1976): Vinyl chloride and mortality *Lancet* , ii. 195.
- 38) WHO/Guidelines for Drinking Water Quality . Second Edition. Vol.2.(1996): 14.6 Vinyl chloride.:424-431.
- 39) 米国EPA (2000): IRIS(Integrated Risk Information System). No.1001: Vinyl chloride.
- 40) WHO欧州地域専門家委員会(2000): Air quality guidelines for Europe, 2nd ed. Copenhagen, (WHO Regional Publications, European Series, No. 91).