

## TYÖTURVALLISUUSSÄÄNNÖKSIÄ VALMISTELEVA NEUVOTTELUKUNTA

29.1.2018

**Vinyylikloridi****HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO****Yksilöinti ja ominaisuudet**

<i>CAS No:</i>	75-01-4
<i>Indeksi No:</i>	602-023-00-7
<i>EINECS No:</i>	200-831-0
<i>Kaava:</i>	H <sub>2</sub> C=CHCl
<i>Synonyymit:</i>	kloorietyleeni, kloorieteeni, etyleenimonokloridi, monovinyylikloridi, monokloorieteeni, monokloorietyleeni, MVC, Trovidur, VC, VCM, vinyylikloridimonomeeri
<i>Molekyylipaino:</i>	62,5
<i>Sulamispiste:</i>	-154 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	-13 °C
<i>Tiheys:</i>	0,008 g/cm <sup>3</sup> (höyry, 15 °C)
<i>Suhteellinen höyryn tiheys:</i>	2,2
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 2,59 mg/m <sup>3</sup> (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,39 ppm (20 °C, 101,3 kPa)
<i>Log K<sub>ow</sub> (n-oktanoli/vesi jakaantumiskerroin):</i>	1,6
<i>Höyrynpaine:</i>	334 kPa (20 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	3000 ppm (7800 mg/m <sup>3</sup> )

Vinyylikloridi on huoneenlämmössä väritön kaasu, joka tuoksuu miedosti makealta (IARC 2012, TTL 2017). Korkeassa paineessa tai matalissa (alle -14 °C) lämpötiloissa vinyylikloridi on nestemäinen. Liukoisuus veteen on heikko (1,1 g/l), mutta aine liukenee hyvin dietyylieetteriin, alkoholiin, bentseeniin ja muihin orgaanisiin liuottimiin.

**Luokitus ja merkinnät:**

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Press. Gas, Flam. Gas 1, Carc. 1A

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H220, H350

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EU 2008)

**Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset**

Vinyylikloridia käytetään pääasiassa polyvinyylidikloridi (PVC)-muovin valmistuksessa (WHO 1999). Aiemmin sitä on käytetty myös muissa tarkoituksissa, kuten kylmäaineena, uuttoliuottimena, ponneaineena ja lääke- ja kosmetiikkavalmisteeissa (IARC 2008).

ASA-rekisterin mukaan vuonna 2014 Suomessa altistui vinyylikloridille 50 työntekijää, erityisesti höyrykoneiden ja lämmityskattiloiden hoitajat, lämmittäjät yms., ja maa- ja vesirakentamisen asiantuntijat (TTL 2016).

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan vinyylikloridia ei tuotu maahan tai valmistettu Suomessa vuonna 2016. Vinyylikloridia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä vuonna 2016 yksi kappale.

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin mukaan vuosina 2008-2017 vinyylikloridia ei ole analysoitu Työterveyslaitoksen työpaikoilta kerätyistä näytteistä. Asiakkaiden toimittamissa näytteissä vinyylikloridipitoisuudet ovat olleet alle käytetyn menetelmän määrittämiskrajan ( $0,1 \text{ mg/m}^3$  tai  $0,36 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) (TTL 2018).

EU:ssa vinyylikloridin käyttöä on rajoitettu REACH-asetuksen perusteella. Sitä ei saa käyttää ponneaineena aerosoleissa missään käyttötarkoituksissa, eikä vinyylikloridia ponneaineena sisältäviä aerosolipulloja saa saattaa markkinoille (EU 2006).

Vinyylikloridin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DMEL-arvoksi (johdettu pienimmän vaikutuksen pitoisuustaso) annettu  $7,7 \text{ mg/m}^3$ . Arvo perustuu syöpävaarallisuuteen (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

## Aineenvaihdunta

Vinyylikloridi imeytyy rotissa ja hiirissä hyvin ja nopeasti sekä hengitysteiden että ruoansulatuskanavan kautta (IARC 2008). Ihon läpi imeytyminen sen sijaan ei vaikuta merkittävältä. Myös ihmisissä imeytyminen hengitysteitse on nopeaa, ja annoksesta riippumatta n. 40 %:n hengitetystä vinyylikloridista on raportoitu imeytyvän (Krajewski ym. 1980). Vinyylikloridin jakautumisesta ihmisessä ei ole tietoa, mutta eläinkokeiden perusteella jakautuminen vaikuttaa nopealta ja laajalta (IARC 2008). Myös metabolia ja erityis ovat nopeita, joten vinyylikloridi ei erityisesti kerry elimistöön (ATSDR 2006).

Metabolia tapahtuu pääosin maksassa sytokromi P450-entsyymien, erityisesti CYP2E1:n kautta (IARC 2008). Tärkeimpiä metaboliitteja ovat erittäin reaktiivinen kloorietyyleenioksidi ja sen toisiintumistuote klooriasetaldehydi (Bolt 1978, Bartsch ym. 1979, Bolt ym. 1981). Metabolia on annoksesta riippuvaista ja saturoituu hengitettyjen pitoisuuksien ylittäessä noin 500 ppm, josta johtuen annos-vaste ei korkeilla pitoisuuksilla ole lineaarinen (Bolt ja Filser 1983, Gehring ym. 1978, 1979). Ruumiinpainoon suhteutettuna vinyylikloridin metabolia on ihmisessä hitaampaa kuin rotassa (Buchter ym. 1978).

Molemmat vinyylikloridin päämetaboliitit, kloorietyyleenioksidi ja klooriasetaldehydi, voivat sitoutua proteiineihin, DNA:han ja RNA:han muodostaen addukteja (IARC 2008). Mekanistinen näyttö *in vivo* ja *in vitro* kokeista viittaa siihen, että adduktit liittyvät maksakarsinogeenisiin initiaatioon. Kloorietyyleenioksidi on todennäköisesti tärkein karsinogeeninen metaboliitti.

Vinyylikloridin erittyminen riippuu annoksesta (ATSDR 2006). Hengitysteitse tai suun kautta tapahtuneen, matala-annoksisen altistumisen jälkeen metaboliittien erittyminen tapahtuu pääasiassa virtsan kautta, päämetaboliitit ovat *N*-asetyyli-*S*-(2-hydroksietyyli)kysteiini ja tiodiglykolihappo (Green ja Hathway 1977, Plugge ja Safe 1977). Metaboliareitin saturoituessa vinyylikloridi erittyy metaboloitumattomana uloshengitysilman mukana.

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

#### Akuutit vaikutukset

Vinyylikloridin akuutti toksisuus on hyvin vähäistä, ja rajoittuu hermostollisiin pre-narkoottisiin ja narkoottisiin vaikutuksiin  $\geq 10\,000$  ppm:n ( $25\,900\text{ mg/m}^3$ ) pitoisuuksilla (SCOEL 2004). Korkeiden akuuttien inhalaatiopitoisuuksien jälkeen on raportoitu yleisiä neurologisia vaikutuksia, kuten huimausta, uneliaisuutta, väsymystä, päänsärkyä, euforiaa, ärtyneisyyttä, hermostuneisuutta, uniongelmia, pahoinvointia, kuulo- ja näköhäiriöitä sekä tajuttomuutta (DECOS 2017).

## Toistuvan altistumisen vaikutukset

### Maksatoksisuus

Krooninen työperäinen altistuminen vinyylikloridille on yhdistetty useissa epidemiologisissa tutkimuksissa häiriintyneeseen maksan toimintaan ja/tai maksavaurioihin, kuten maksakirroosiin (DECOS 2017). Ho ym. (1991) on kuvannut 1–20 ppm:n raportoiduilla altistumistasoilla maksan vajaatoimintaa 12:lla 271:stä tutkitusta työntekijästä. Tämän tutkimuksen laatua on tosin kritisoitu altistumisen arvioinnin laadun, pienen otannan, tehtyjen maksatestien sekä sen osalta, että kahdeksan 12:sta sairastuneesta käytti tai oli aiemmin käyttänyt runsaasti alkoholia, joka myös aiheuttaa maksatoksisuutta (ATSDR 2006). Du ym. (1995) raportoi 224:n työntekijän otoksesta löytyneestä yhteydestä mak-sasairauksista indikoivan gamma-glutamyyli transferaasin (GGT) seerumipitoisuuksien ja vinyylikloridialtistuksen välillä. Nämä työntekijät olivat altistuneet 0,36–74 ppm:n (0,92–189 mg/m<sup>3</sup>; aikapainotettu keskiarvoaltistus) pitoisuuksille. Lisäksi 25–250 ppm:n (64–639 mg/m<sup>3</sup>) vinyylikloridipitoisuuksille altistuneilta työntekijöiltä raportoi-tiin maksan suurenemista, maksatoiminnan biokemiallisia muutoksia, ja lisäksi Raynaudin oiretta, eli verenkiertoelinten sairautta jonka oireina olivat sormien kyl-mänarkuus ja tunnottomuus.

### Genotoksisuus

Vinyylikloridi ja sen metaboliitit aiheuttavat koromosomipoikkeavuuksia sekä DNA-adduktien muodostumisesta seuraavia mutaatioita useissa eri testisysteemeissä ja or-ganismeissa, myös humaanisoluviljelmissä ja ihmisissä (DECOS 2017, IARC 2012, ATSDR 2006).

### Karsinogeenisuus

Vinyylikloridin on todettu useissa työperäisissä tapausselostuksissa sekä kohorttitutki-muksissa aiheuttavan ihmisissä maksasyöpää, tarkemmin angiosarkoomaa ja hepatosel-lulaarista karsinoomaa (DECOS 2017, IARC 2012). Perustuen riittävään eläinkoe- ja ihmisnäyttöön, IARC on luokitellut vinyylikloridin syöpävaarallisuuden luokkaan 1 (Group 1). Karsinogeenisuuden genotoksisesta mekanismista on vahvaa näyttöä sekä koe-eläimissä että ihmisissä. Sen perusteella metabolisesta aktivaatiosta seuraavat re-aktiiviset metaboliitit sitoutuvat DNA:han, ja näiden adduktien muodostuminen johtaa mutaatioihin proto-onkogeneissa sekä kasvaimien suppressorigeneissä.

Ensimmäisenä vinyylikloridin ja syövän yhteys osoitettiin neljässä tapausselostuksessa. Niissä kuvattiin useissa vinyylikloridia valmistavissa tai sitä käyttävissä tehtaissa työs-kentelevillä henkilöillä hepaattista angiosarkoomaa, jonka spontaani esiintyminen vä-estössä on hyvin harvinaista (0,0014 tapausta / 100 000 henkilöä) (Collins ym. 2014, Lee ym. 1996, Pirastu ym. 1990, Forman ym. 1985, Delorme ja Forman ym. 1985, Makk ym. 1976, Heath ym. 1975).

Tärkein epidemiologinen näyttö vinyylikloridin karsinogeenisuudesta on peräisin kah-desta suuresta, useita maita kattaneesta kohortista Euroopasta ja Pohjois-Amerikasta (DECOS 2017, SCOEL 2004, Heath ym. 1975, Delorme ym. 1978, Ott ym. 1975). En-simmäinen eurooppalaisen aineiston kattava raportti sisälsi yhteensä 14 351 tutkimus-henkilöä 19:sta tehtaasta (Simonato ym. 1991). Tässä yhdistetyssä analyysissä ei nous-sut esiin lisääntynyttä totaalisyöpäkuolleisuutta, mutta maksan, maksan sappitiehyiden ja täsmentämättömien syöpäkuolemien määrä oli tilastollisesti merkittävästi kohonnut.

Lisäksi maksasyöpäkuolleisuuden ja vinylykloridialtistumisen tai työsuhteen pituuden välillä havaittiin positiivinen yhteys. 24:stä maksasyöpäkuolemantapauksesta 16 varmistettiin histopatologisesti angiosarkoomiksi, loppuille ei ollut saatavilla tarkkaa diagnoosia. Tässä tutkimuksessa työntekijöiden angiosarkoomien esiintyvyyden enimmäismääräksi laskettiin 280 / 100 000 [yksilöillä, jotka olivat altistuneet ensimmäisen kerran  $\geq 25$  vuotta sitten, ja joilla kumulatiivinen altistumistaso oli  $\geq 10\,000$  ppm (25 900 mg/m<sup>3</sup>)].

Tuorempi saman eurooppalaisen kohortin kattava julkaisu sisältää pidemmän, 10 vuoden seuranta-ajan (Ward ym. 2001). Sen aikana havaittiin yhteensä 71 maksasyöpäkuolemaa, joista 37 varmistettiin angiosarkoomiksi ja 10 hepatosellulaarisiksi karsinoomiksi. Kaikkien maksasyöpien ja työuran pituuden sekä kumulatiivisen altistumisen välillä havaittiin vahva positiivinen trendi, ja korkeimmat suhteelliset riskit havaittiin maksan angiosarkoomille. Kohortin työntekijöiden riski sairastua angiosarkoomaan arvioitiin 200-kertaiseksi verrattuna muuhun väestöön. Tässäkin tutkimuksessa muiden kuin maksasyöpien esiintyvyyden ei havaittu lisääntyneen. Myös pohjoisamerikkalaisesta kohortista on saatu vastaavia tuloksia, joiden perusteella työperäinen altistuminen vinylykloridille kasvattaa maksa- ja sappitiehytisyöpäkuolleisuuden riskiä (Mundt ym. 2000, Wong ym. 1991, Cooper 1981, Ott ym. 1975, Tabershaw ja Gaffey 1974).

## **Eläinkokeiden havainnot**

### **Akuutit vaikutukset**

Akuuteissa 2 tunnin inhalaatiokokeissa vinylykloridin LC50-arvoksi on arvioitu 27 400 ppm hiirissä ja 47 600 ppm rotissa (Prodan ym. 1975). Akuuttien inhalaatiokokeiden jälkeen on raportoitu hermostollisia haittavaikutuksia, kuten ataksiaa, heikentyntä koordinaatiota, nykimistä, vapinaa ja tajuttomuutta (DECOS 2017, Prodan ym. 1975).

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Toistuvan altistumisen eläinkokeissa on määritelty muille kuin karsinogeenisille vaikutuksille oraalinen LOAEL-arvo 2 mg/kg/päivä, perustuen maksakystoihin (IARC 2012, ATSDR 2006). Maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa on raportoitu 26 mg/m<sup>3</sup> inhalaatioaltistuksen, ja maksan rasvoittumista 130 mg/m<sup>3</sup> inhalaatioaltistuksen jälkeen. Myös hermostovaurioita on raportoitu, mukaan lukien aivokudoksen rappeumaa ja perifeeristen hermojen fibroosia (DECOS 2017).

Muutamissa kokeissa on havaittu myös lisääntymis- ja kehitystoksisia vaikutuksia, mutta niiden suhteen tulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia.

### Karsinogeenisuus:

Vinyylidikloridin karsinogeenisuutta on tutkittu laajasti koe-eläimillä, erityisesti hiirillä, rotilla ja hamstereilla, ja tulokset ovat samankaltaisia kuin ihmisillä. Kokeissa on osoitettu johdonmukaisesti sekä maksassa että sen ulkopuolella esiintyvien angiosarkoomien esiintyminen vinyylidikloridille altistetuilla eläimillä, useita eri altistusreittejä käyttäen (IARC 2012, ATSDR 2006). Myös muita pahanlaatuisia kasvaimia on esiintynyt useissa elimissä, mutta niiden raportointi on usein ollut puutteellista. Hiiret vaikuttavat herkemmillä vinyylidikloridin vaikutuksille kuin rotat tai hamsterit (DECOS 2017).

Kokeessa, jossa rottia ja hiiriä altistettiin 0, 130, 650 tai 2600 mg/m<sup>3</sup> vinyylidikloridipitoisuudelle hengitysteitse, 6 h ajan päivässä, 5 päivänä viikossa ja 1, 3 tai 6 kuukauden ajan, havaittiin neoplastisten muutosten ja muiden vaikutusten lisääntyneen altistuksen jälkeisen 12 kuukauden seuranta-ajan kuluessa (Hong ym. 1981). Erityisesti hiirillä maksan hemangiosarkoomien kumulatiivinen esiintyvyys kasvoi korkeilla pitoisuuksilla ja pitkillä altistusajoilla. Myös muita syöpäkasvaimia esiintyi. Drew ym. (1983) raportoi 130 mg/m<sup>3</sup> altistustasolla (6 tuntia päivässä, 5 päivää viikossa) 6 kuukauden toistetun altistuksen jälkeen lisääntyneitä hemangiosarkoomien ja maitorauhaskarsinoomien esiintymistä kahdessa eri hiirikannassa (B6C3F1 ja CD-1). Kasvainten esiintyvyys myös lisääntyi altistamisen aloituksen varhentuessa. Samassa kokeessa myös Fischer-344 -rotissa havaittiin erityisesti maksan hemangiosarkoomaa, ja lisäksi nisien neoplasmaa sekä hepatosellulaarista karsinoomaa. Kuten hiirillä, nuoremmissa iässä aloitettu altistus kasvatti hemangiosarkoomien esiintyvyyttä. Myös Sprague-Dawley rotissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja annosriippuvainen kasvu useiden kasvaintyyppien, mukaan lukien maksan angiosarkoomien esiintyvyydessä, kun rottia altistettiin 1–10 000 ppm:n pitoisuuksilla 52 viikon ajan, 5 päivää viikossa ja 4 tuntia päivässä (Maltoni ym. 1981, Maltoni ym. 1974).

## Tetrakloorietyleenin luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL (2004) on arvioinut vinyylikloridin syöpävaarallisuutta, huomioiden myös aiemmat WHO:n ja US EPA:n tekemät riskinarviot. SCOEL:in mukaan paras lähestymistapa syöpäriskien arviointiin on lineaarinen ekstrapolaatio korkeasta annoksesta matalaan. Lisäksi SCOEL havaitsi, että saadut arviot riskistä olivat käytännössä yhteneviä myös erilaisia lähestymistapoja käyttäen, esimerkiksi epidemiologista ihmisdataa tai eläindataan perustuvaa PBPK-mallinnusta hyödyntäen.

SCOEL arvioi maksasyövän (hepaattinen angiosarkooma) riskiä koko elinikäisen, työperäisen vinyylikloridialtistumisen jälkeen seuraavasti:

1 ppm:n (2,59 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa  $3 \times 10^{-4}$   
 2 ppm:n (5,18 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa  $6 \times 10^{-4}$   
 3 ppm:n (7,77 mg/m<sup>3</sup>) pitoisuudessa  $9 \times 10^{-4}$

Hollantilaisen DECOS-eksperttikomitean (2017) syöpäriskin arvioinnissa on käytetty epidemiologista dataa, sillä vinyylikloridin karsinogeeniset vaikutukset eläimissä ja ihmisissä ovat samankaltaisia, ja humaanidatan on katsottu olevan laadultaan riittävää ja riskinarviointiin paremmin soveltuvaa. Korkeimmat suhteelliset riskit havaittiin maksan angiosarkoomille. Komitea arvioi työperäistä syöpäriskiä 40 vuoden vinyylikloridialtistumiselle seuraavasti:

65,5 mg/m<sup>3</sup> pitoisuudella  $4 \times 10^{-3}$   
 0,65 mg/m<sup>3</sup> pitoisuudella  $4 \times 10^{-5}$

Myös saksalaisen MAK-komission arvion mukaan vinyylikloridin kriittinen vaikutus on sen karsinogeenisuus ihmisessä. MAK ei ole asettanut vinyylikloridille raja-arvoa, koska se on luokiteltu karsinogeenisuusluokkaan 1 (DFG 2017).

ACGIH on asettanut vinyylikloridille työilman raja-arvon 1 ppm (2,6 mg/m<sup>3</sup>; 8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus), jolla pyritään minimoimaan maksasyövän, erityisesti angiosarkooman riskiä (ACGIH 2016). Perusteena ovat tapauselostukset sekä yksiselitteinen näyttö epidemiologisista tutkimuksista, joiden perusteella vinyylikloridille on annettu huomautus A1 (varma ihmiskarsinogeeni). Raja-arvo on ollut voimassa vuodesta 1999.

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut vinyylikloridin karsinogeeniseksi ihmisille (ryhmä 1), perustuen riittävään eläinkoe- ja ihmisnäyttöön (IARC 2012). Ihmisillä havaittu lisääntynyt syöpäriski liittyy maksasyöpiin, hepaattiseen angiosarkoomaan ja hepatosellulaariseen karsinoomaan.

WHO on suositellut vinyylikloridin työperäisen altistumisen rajoittamista niin alhaiseksi kuin mahdollista, koska se on genotoksinen karsinogeeni (WHO 1999).

Euroopan parlamentin ja neuvoston ns. karsinogeeni- ja mutageenidirektiivillä vahvistettiin vuonna 2017 vinyylikloridin sitovaksi raja-arvoksi 1 ppm (2,59 mg/m<sup>3</sup>; EU 2017). Arvo tulee implementoida kansallisesti viimeistään tammikuussa 2020.

**HTP-arvon perusteet**

Vinyylikloridin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä haittavaikutuksena on sen karsinogeenisuus, joka on todettu sekä ihmisillä että eläinkokeissa.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että vinyylikloridin karsinogeenisia haittavaikutuksia voidaan ehkäistä asettamalla sen 8 tunnin HTP-arvoksi 1 ppm (2,59 mg/m<sup>3</sup>). Lisäksi vinyylikloridilla on edelleen sitova arvo 3 ppm (7,7 mg/m<sup>3</sup>) (8 h).



## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2016	3	7,7			sitova arvo
Ruotsi	2018	1	2,5	5	13	
Tanska	2018	1	3	2	6	
Norja	2018	1	3			
Alankomaat	2018	-	7,77			
Belgia	2018	3	7,77			
Espanja	2018	3	7,8			
Irlanti	2018	3	7,77			
Iso-Britannia	2018	3	-			
Itävalta	2018	2	5	4	10	
Puola	2018	-	5		30	
Ranska	2018	1	2,59			
Saksa (AGS)	2018	3	7,7			
Sveitsi	2018	2	5,5			
EU (BOELV)	2017	1	2,59			
USA (ACGIH)	2016	1	2,6			
USA (OSHA)	2018	1	2,5			
Ehdotus, Suomi	2018	1	2,59			HTP-arvo

(ACGIH 2016, Arbeidstilsynet 2018; EU 2017, IFA 2018, STM 2016)

\* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2018).

## Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2016): 2016 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0114CD. Cincinnati, USA.
- Arbeidstilsynet (2018): Forskrift om tiltaks- og grenseverdier. Forskrift, best.nr. 704. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-12-06-1358>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2006) Toxicological Profile on Vinyl Chloride, Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention.
- Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G (1979). Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes, and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. *Arch Toxicol* 41: 249-277. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Bolt HM (1978) Metabolic activation of halogenated ethylenes. In: Remmer H, Bolt HM, Bannasch P, Popper H, eds. *Primary Liver Tumours*. Lancaster, UK, MTP Press, pp. 285-294. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Bolt HM, Laib R, Filser JG, Ottenwälder H, Buchter A (1981) Vinyl chloride and related compounds: mechanisms of action on the liver. In: Berk PD, Chalmers TC, *Frontiers in Liver Disease*. New York: Thieme-Stratton, pp. 80-92. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Bolt HM, Filser JG (1983) Quantitative Aspekte der Kanzerogenität von Vinylbromid. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmedizin (Gentner, Stuttgart)* 23: 433-437. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Buchter A, Bolt HM, Filser J (1978) Pharmakokinetik und Karzinogenese von Vinylchlorid. *Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung. Verh Dtsch Ges Arbeitsmed (Gentner, Stuttgart)* 18:111-124. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Collins JJ, Jammer B, Sladeczek FM, Bodnar CM, Salomon SS. (2014) Surveillance for angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers. *J Occup Environ Med* 56(11): 1207-1209.
- Cooper WC. (1981) Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect* 41: 101-106.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Safety (2017) Vinyl chloride monomer. Health-based calculated occupational cancer risk values. Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS), a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2017/01, The Hague, February 22, 2017.
- Delorme F, Theriault G. (1978) Ten cases of angiosarcoma of the liver in Shawinigan, Quebec. *J Occup Med* 20(5): 338-340. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2017) List of MAK and BAT Values 2017: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 53
- Drew R, Boorman G, Haseman J, McConnell E, Busey W, Moore J. (1983) The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 120-130. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- Du CL, Kuo ML, Chang HL, Sheu TJ, Wang JD. (1995) Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer. *Toxicol Lett* 77(1-3): 379-385.
- EU, Euroopan unioni (2008) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.
- EU, Euroopan unioni (2006) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus N:o 1907/2006 kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista. Liite XVII.
- EU, Euroopan unioni (2017) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EU) 2017/2398, annettu 12 päivänä joulukuuta 2017, työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairaudesta aiheuttaville tekijöille tai perimän muutoksia aiheuttaville aineille altistumiseen työssä liittyviltä vaaroilta annetun direktiivin 2004/37/EY muuttamisesta.
- Forman D, Bennett B, Stafford J, Doll R. (1985) Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: a report of the register of cases. *Br J Ind Med* 42(11): 750-753.
- Gehring PJ, Watanabe PG, Park CN (1978) Resolution of dose-response toxicity data for chemicals requiring metabolic activation: Example: vinyl chloride *Toxicol Appl Pharmacol* 44: 581-591. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Gehring PJ, Watanabe PG, Park CN (1979) Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 49:15-21. Viitattu dokumentissa SCOEL 2004.
- Green, T. ja Hathway, D.E. (1977) The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in rats. *Chem.-biol. Interact.*, 17, 137-150. Viitattu dokumentissa IARC 2008.
- Heath CWJ, Falk H, Creech JLJ. (1975) Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann N Y Acad Sci* 246: 231-236.
- Ho SF, Phoon WH, Gan SL, Chan YK. (1991) Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J Soc Occup Med* 41(1): 10-16. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, Lee CC, Woods JS. (1981) Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *J Toxicol Environ Health* 7(6): 909-924. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2008). 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 97. World Health Organization.

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012). Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 100F. World Health Organization.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2018) GESTIS – International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J. (1980). Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med* 37:373-374. Viitattu dokumenteissa IARC 2008 ja ATSDR 2006.
- Lee FI, Smith PM, Bennett B, Williams DM. (1996) Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut*; 39(2): 312-318.
- Makk L, Delmore F, Creech J, Ogden L, Fadell E, Songster C et al. (1976) Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers. *Cancer* 37(1): 149-163.
- Maltoni C, Lefemine G, Chieco P, Carretti D. (1974) Vinyl chloride carcinogenesis: current results and perspectives. *Med Lav* 65(11-12): 421-444. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D. (1981) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 41: 3-29.
- Ott MG, Langer RR, Holder BB (1975) Vinyl chloride exposure in a controlled industrial environment. A long-term mortality experience in 594 employees. *Arch Environ Health B.C.*; 30(7): 333-339. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- Pirastu R, Comba P, Reggiani A, Foa V, Masina A, Maltoni C. (1990) Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. *Am J Ind Med* 17(2): 155-161. Viitattu dokumentissa DECOS 2017.
- Plugge, H. & Safe, S. (1977) Vinyl chloride metabolism — A review. *Chemosphere*, 6, 309–325. Viitattu dokumentissa IARC 2008.
- Prodan, L., I. Suci, V. Pislariu, E. Ilea, L. Pascu: (1975) Experimental Acute Toxicity of Vinyl Chloride (Monochloroethene). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 246, 154.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2004): Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride. SCOEL/SUM/109. November 2004.
- Simonato L, L'Abbe KA, Anderson A, Belli S, Comba P, Engholm G et al. (1991) A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health*; 17(3): 159-169.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2016) HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2016:8 <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- TTL, Työterveyslaitos (2016) ASA 2014 Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa. Työterveyslaitos, Helsinki, Katsauksia 169. [http://urn.fi/URN:ISBN 978-952-261-658-6](http://urn.fi/URN:ISBN%20978-952-261-658-6) (PDF)
- TTL, Työterveyslaitos (2017) OVA-ohje: Vinyylidikloridi. <http://www.ttl.fi/ova/vinyyklo.html>
- TTL, Työterveyslaitos (2018) Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. <https://www.ttl.fi/rekisterit/tyohygieenisten-altistumismittausten-rekisteri/>
- Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA et al. (2001) Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12(6): 710-718.
- WHO (1999). Vinyl Chloride (Environmental Health Criteria 215). Geneva: World Health Organization