有害性評価書

物質名：1,4-ジオキサン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2008)

名 称：1,4-ジオキサン

別 名：1,4-ジエチレンジオキシド、ジオキサン、パラ-ジオキサン

化 学 式：C₄H₈O₂

分 子 量：88.1

CAS 番号：123-91-1

労働安全衛生法施行令別表 9(名称等を通知すべき有害物)第 227 号

労働安全衛生法施行令第 18 条 (名称等を表示すべき有害物) 第 14 号の 2

がん原性に係る指針対象物質

労働安全衛生法施行令第 22 条別表第 3 第 2 号(特定化学物質第 2 類)18 の 3

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2008)

外 観：特徴的な臭気のある、無色の液体。

比 重：1.03

沸 点：101

蒸気圧：3.9 kPa (20)

蒸気密度 (空気 = 1)：3.0

20 での蒸気/空気混合気体の相対密度

(空気 = 1)：1.08

融 点：12

引火点 (C.C.)：12

発火点：180

爆発限界(空気中)：2.0 ~ 22.0 vol%

溶解性(水)：混和する。

オクタノール/水分配係数 log Pow：- 0.27

換算係数：

1ppm = 3.60 mg/m³ (25)

1mg/m³ = 0.278 ppm (25)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2008)

ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。混触危険物質と接触すると火災および爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重い。地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性もある。

エ 化学的危険性：空気と接触すると爆発性過酸化物を、生成することがある。酸化剤および強酸と反応する。ある種の触媒と爆発的に反応する。

3. 生産・輸入量 / 使用量 / 用途 (化工日 2014) (経産省 2012)

製造・輸入量：2261 トン

31 用途：洗淨剤、合成皮革用、反応用の溶剤、塩素系溶剤用、医薬品用、農薬用
32 製造業者：東邦化学工業、周南ファインケミカル、輸入 = BASF ジャパン

34 4. 健康影響

35 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

36 吸入

37 ・ヒトやラットでは、50ml/m³の低濃度や、10mg/kg 体重の低用量ばく露では、90%以上が
38 代謝され、尿中へ 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA)として排泄される(MAK 2003)。

39 ・Young ら(1976) によると、労働者へ 1.6ppm で 7.5 時間ばく露すると、99%の 1,4-ジオ
40 キサンが、HEAA として尿中に排泄される。Young ら(1977)によると、成人男性ポランテ
41 ィア 4 人への 50ppm、6 時間のばく露による半減期は、血漿で 59±7 分、尿中で 48±17
42 分であり、尿中への排泄は 99.3%が HEAA、0.7%が 1,4-ジオキサンの、ばく露終了から 6
43 時間以内に、尿中の 1,4-ジオキサンの 90%、HEAA の 47%が排泄され、18 時間以降では
44 HEAA は検出されなかった。ヒトでの経口投与による排泄データはない(Young 1976)
45 (Young 1977) (IRIS 2013) (MAK 2003)。

46
47 ・別の分析手法では、ラットで dioxane-2-one が 1,4-ジオキサンの主代謝物として同定され
48 ている。この物質は、HEAA と pH 依存性に平衡状態で存在している。この代謝は、チト
49 クローム P450 依存性の酸化的代謝である。

50 1,4-ジオキサンを除去する代謝経路が飽和すると、第 2 の代謝経路として -水酸化により
51 dioxane-2-ol が産生されると仮定されているが、この物質が、1,4-ジオキサンの代謝物であ
52 ることはまだ同定されていない(MAK 2003)。

54 経皮

55 ・¹⁴C で標識した 1,4-ジオキサンの 4µg/cm³ (メタノール溶液、又はスキンローション溶液) を
56 雌雄の成熟アカゲザルの前腕部皮膚 (3-15 cm²) に 24 時間開放適用し、5 日間尿中の ¹⁴C を
57 回収分析した試験で、最初の 24 時間以内の皮膚透過率はメタノール溶液の場合、2.3±0.4%、
58 スキンローション溶液の場合、3.4±2.4%であった。尿への排泄のピークは適用後 4 時間以
59 内であった(MAK 2003)。

61 経口

62 ・ラットに ¹⁴C で標識した 1,4-ジオキサン 10, 100, 1,000 mg/kg 体重を単回経口投与した実験
63 では、それぞれ 98.74%, 85.52%, 75.74%が尿中に排泄されており、呼気中には 3.50%、7.82%、
64 27.64%が排泄された(MAK 2003) (IRIS 2013)。

65
66 ・Takano ら(2010)は、関連の肝ミクロソームを用いて決定した *in vitro* 代謝パラメータ、*in*
67 *silico* で導いた係数、生理学的パラメータ、確立されたラット PBPK モデルに基づき、ヒト
68 における 1,4-ジオキサン簡略化 PBPK モデルを定義した。モデルは、1,4-ジオキサンの腸管
69 吸収コンパートメント、肝代謝コンパートメント、中央コンパートメントから成った。ラッ

70 トモデルは、1,4-ジオキサン(500mg/kg、NOAEL)を14日間連日経口投与したラットから採
 71 取した血液および尿における薬物動態実験値との比較により評価した。1,4-ジオキサンの *in*
 72 *vitro* 消失速度は、ラット肝ミクロソームおよびヒトプール肝ミクロソームのデータを用いて
 73 確立した。1,4-ジオキサンは、低用量の反復投与により *in vivo* で実験的に確認されたラット
 74 の場合と同様に、*in silico* では急速に吸収、除去されると予想された。これらの結果より、
 75 1,4-ジオキサンの簡略化 PBPK モデルは、ヒトにおける forward dosimetry approach に有用
 76 であることが示唆された。(Takano et al 2010) (IRIS 2013)

77
78

79 (1) 実験動物に対する毒性

80 ア 急性毒性

81 致死性

82 実験動物に対する 1,4-ジオキサンの急性毒性試験結果を以下にまとめる (IDLH
 83 1994),(ACGIH 2001), (MAK 2003)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、 LC ₅₀	10,109ppm/2h(IDLH 1994)	12,568ppm/2h(IDLH 1994) 14,250ppm/4h(ACGIH 2001)	情報なし
経口、 LD ₅₀	5,660 mg/kg 体重 (MAK 2003) 5,900 mg/kg 体重 (ACGIH 2001)	5,170 mg/kg 体重(MAK 2003) 5,400 mg/kg 体重(ACGIH 2001)	2,060mg/kg 体重 (ACGIH 2001) 2,500mg/kg 体重 (MAK 2003)
経皮、 LD ₅₀	情報なし	情報なし	7,600mg/kg 体重 (MAK 2003)

84

85 健康影響

- 86 ・静脈内投与時、ウサギの致死量は 1.5g/kg で、この時、急性腎不全および肝不全を認
 87 めた(ACGIH 2001)。
- 88 ・モルモットで 2,000ppm の数時間吸入ばく露で、重度の症状を伴わなかったことから、
 89 これ以上の濃度で眼・鼻・呼吸器系の刺激症状は起こるものと考えられる(ACGIH
 90 2001) (IDLH 1994)。

91

92 イ 刺激性及び腐食性

- 93 ・マウスへの吸入ばく露で、2800ml/m³ 8-9.5 時間ばく露、8300-3900 ml/m³ 3.5-1 時間
 94 ばく露により、粘膜刺激症状を認めた(MAK 2003)。
- 95 ・モルモットへの吸入ばく露で、2000ml/m³ 8 時間ばく露、3000ml/m³ 8 時間ばく露に
 96 より、粘膜刺激症状を認めた(MAK 2003)。
- 97 ・ウサギへの 50ml 点眼投与にて、重篤な目刺激症状を認めた (MAK2003)。

98

99 ウ 感作性

100 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

101

102 エ 反復投与と毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

103 吸入ばく露

104 ・ウサギへの 800ppm、30 日間の吸入実験では、致死性の腎障害がみられる。1,350ppm、
105 1 日 8 時間、45 日間ばく露されたネコ、ウサギ、モルモットでは 1 匹（途中で安楽死）
106 を除き全例で明らかな腎および肝毒性がみられた。2,700ppm、1 日 8 時間、34 日間
107 までばく露をうけたネコ、マウス、ウサギ、モルモットのほとんどは死亡し、死亡前に、
108 気道刺激、やせ、肝および腎障害を伴う嗜眠がみられている(ACGIH 2001)。

109

110 ・ラット、ウサギ、イヌで、180～195 日間、50ppm、7 時間、130～136 回ばく露では
111 有害影響を認めていない。モルモットで、188 日間、50ppm、82 回ばく露では有害影
112 響を認めていない。ラットで、100ppm、7 時間ばく露、133 日間では有害影響を認め
113 ていない。ウサギで、100ppm、7 時間ばく露、137 日間では有害影響を認めていない
114 (ACGIH 2001)。

115

116 ・雌雄 F344 ラット(各群 10 匹)に、0, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200, 6400ppm を 6 時
117 間/日、5 日/週、13 週吸入曝露した実験では、6400ppm 投与群で初めの 1 週で、雌雄と
118 もすべて死亡した。0ppm 群と比較し、体重減少を雄 200ppm, 3200ppm、雌 200ppm,
119 800ppm, 1600ppm, 3200ppm で認めた。病理学的には、100ppm から雌雄ともに鼻腔上
120 皮に病変（呼吸上皮の核肥大(雄 7/10、雌 5/10)・嗅上皮の核肥大(雄 0/10、雌 2/10)）が
121 みられ、200ppm から雌では嗅上皮の萎縮(2/10)が認められた。LOAEL として 100ppm
122 と示された。(Kasai 2008) (IRIS 2013)

123

124 ・雄 F344 ラット（各群 50 匹）に 0, 50, 250, 1250ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸
125 入投与した実験では、1250ppm 群で、0ppm 群と比較し、体重減少、肝重量と肺重量
126 の増加、ヘモグロビン・MCV・MCH の減少、AST・ALT・ALP・GTP の上昇、尿
127 pH の低下を認めた。また、病理学的には 50ppm から鼻腔上皮に病変（呼吸上皮の核
128 肥大(50/50)・嗅上皮の核肥大(48/50)、嗅上皮の萎縮(40/50)、嗅上皮の呼吸上皮化生
129 (34/50)）がみられ、250ppm からは呼吸上皮の扁平上皮化生(7/50)も認められた。LOAEL
130 として 50ppm と示された(Kasai 2009) (IRIS 2013) (ATSDR 2012)。

131

132 経口投与

133 ・雌雄 F344 ラット(各群 10 匹)、雌雄 BDF1 マウス(各群 10 匹)に、0, 640, 1600, 4000,
134 10000, 25000ppm を飲水より 13 週間経口投与した実験では、1600ppm から、ラットで
135 鼻腔呼吸上皮の核肥大(雄 9/10, 雌 5/10)を、雄ラットで肝細胞の小葉中心の腫脹(9/10)を
136 認めた。4000ppm から嗅上皮の核肥大(雄 10/10, 雌 9/10)、気管上皮の核肥大(雄 10/10、
137 雌 9/10)を認めた。マウスでは 1600ppm より気管支上皮の核肥大(雄 0/10, 雌 10/10)、
138 4000ppm から嗅上皮の核肥大(雄 9/10, 雌 6/10)、気管上皮の核肥大(雄 7/10、雌 9/10)、

139 肝細胞の小葉中心の腫脹(雄 10/10、雌 10/10)を認めた。ラット、マウスとも、NOAEL と
140 して、640ppm と示され、体重換算では、ラットで 52mg/kg、マウスで 170mg/kg とされ
141 た。(Kano 2008) (IRIS 2013)

142

143 経皮吸収

144 ・ウサギ及びモルモットの皮膚に 1,4-ジオキサンを局所投与 (1,4-ジオキサン 80%溶液、
145 10 滴/回、週 11 回投与) し投与 49、66、77、101 日目に剖検した試験では、腎尿細管
146 と糸球体での細胞変性、腎髄質での出血、肝細胞変性を認めた(ACGIH 2001) (MAK
147 2003)。

148

149 オ 生殖毒性

150 吸入ばく露

151 ・ラットまたはマウスの母親への吸入ばく露による催奇形性試験では、ジオキサン 32ppm
152 (1,1,1,-トリトリクロロエタンの安定剤として 3%含有) 投与で発生毒性は認められて
153 いない(ACGIH 2001) (MAK 2003)。

154

155 経口投与/経皮投与/その他の経路等

156 ・Giavini ら(1985)によると、SD ラットに 0, 0.25, 0.5, 1 mL/kg 体重/日 (換算値: 250、
157 500、1000mg/kg) の 1,4-ジオキサンを各群 18-20 匹、妊娠 5~14 日に経口投与した結
158 果、奇形や胎児の毒性所見は認められていない。母親の体重増加を軽度抑制する程度
159 のばく露でも、胎児毒性として、胎児体重減少を認めた (ACGIH 2001) また、1 mL/kg
160 群でこの体重低下に伴って胸骨骨化の有意な減少したとして、EPA の報告書では 500
161 mg/kg を NOAEL としている。(Giavini 1985) (IRIS 2013)。

162 ・ICR Swiss マウスにおける 1,4-ジオキサン 0, 3, 9, 30mg/kg 体重 (1,1,1,-トリトリクロ
163 ロエタンの安定剤として 3%含有) の飲水投与による 2 世代試験で、生殖毒性はみら
164 れていない(Lane 1982) (ACGIH 2001) (MAK 2003)。

165

166 カ 遺伝毒性

167 ・*In vitro* 試験としては、ネズミチフス菌、大腸菌での復帰突然変異試験、CHO 細胞を
168 用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験で代謝活性化の有無にかかわ
169 らず陰性と報告されている。また、肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験でも
170 陰性である(ACGIH2001) (MAK 2003) (IRIS 2013)。

171 ・*In vivo* では、優性致死試験、DNA 修復試験において陰性であった。陽性であったの
172 は、マウス骨髄での小核試験のみであったが、再現性はなかった(MAK 2003) (IRIS
173 2013)。

174

175 職場のあんぜんサイト 変異原性試験(エームス・染色体異常)結果より

176 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm>)

177

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、 TA1537 大腸菌 WP2uvrA、12.2 ~ 12500 µg/plate (-S9/+S9) (職場のあんぜんサ イト)	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、 TA1537 大腸菌 WP2uvrA、195 ~ 12500 µg/plate (-S9/+S9) (職場のあんぜんサ イト)	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、 TA1537 大腸菌 WP2uvrA、 WP2uvrA/pKM101、0.1 ~ 50% (-S9/+S9) (職場のあんぜんサイト)	-
	不定期 DNA 合成試験 (UDS)	ラット肝細胞(-S9) (MAK 2003)	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞(-S9/+S9) (MAK 2003)	-
	染色体異常試験	CHO 細胞(-S9/+S9) (MAK 2003)	-
	小核試験	CHO 細胞(-S9/+S9) (MAK 2003)	-
	DNA strand breaks	ラット肝細胞(-S9) (MAK 2003)	-
<i>In vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	F344 ラット鼻上皮細胞(MAK 2003)	-
		F344 ラット肝細胞(MAK 2003)	-
		Sprague-Dawley ラット肝臓(MAK 2003)	-
	小核試験	B6C3F ₁ マウス骨髄(MAK 2003)	-
		BALB/c マウス骨髄(MAK 2003)	-
		C57BL6 マウス骨髄(MAK 2003)	+
		CBA マウス、C57BL6 マウス骨髄(MAK 2003)	-
		CD-1 マウス末梢血リンパ球(MAK 2003)	-
		CD-1 マウス肝臓(MAK 2003)	+
		F344 ラット肝臓(MAK 2003)	+
	優性致死試験	NMRI マウス(MAK 2003)	-
	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジヨウバエ(MAK 2003)	-
DNA strand breaks	Sprague-Dawley ラット肝臓(MAK 2003)	(+)	

178 - : 陰性 + : 陽性 (+): 弱陽性

179

180

181

キ 発がん性

182

吸入ばく露

183 ・雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 0, 50, 250, 1250ppm を 6 時間/
184 日、5 日/週、104 週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん (6/50) と肝細胞腺
185 腫 (21/50) が 1250ppm 群で、腹膜の中皮腫が 250 ppm 群 (14/50) と 1250 ppm 群
186 (41/50) で統計学的に有意な発生増加を示した (Kasai 2009) (ATSDR 2012)(IRIS
187 2013)。

188

189 経口投与/経皮投与/その他の経路等

190 ・雄 Wistar ラット 26 匹に、ジオキサンを 1%含有(840mg/kg 体重/日)、63 週間飲水投与
191 した実験では、6 匹に肝細胞がん、1 匹に腎盂移行上皮がん、1 匹に骨髄性白血病を認
192 めた(Argus 1965) (ACGIH 2001) (MAK 2003) (IRIS 2013)。

193

194 ・Sherman ラット (各群 雄 60 匹、雌 60 匹) を用いた 2 年間にわたる飲水 (ジオキサ
195 ン 0, 0.01, 0.1, 1%含有) 投与実験では、1%含有投与群(1015 mg/kg 体重/日 (雄)、
196 1599mg/kg 体重/日 (雌)) で肝細胞がんを 10 匹に認め、対照群と比較し統計学的に有
197 意な上昇であった。鼻甲介の扁平上皮がんは、1%含有投与群のみで発生し、3 匹で認
198 めた。これは対照群と比較し統計学的に有意な上昇ではなかった。他に、1%含有投与
199 群では、乳腺の腺がんを 1 匹に、膀胱の移行上皮がんを 1 匹に認めた。0.1%含有投与
200 群 (94mg/kg 体重/日 (雄) 148mg/kg 体重/日 (雌)) では、肝細胞がん、腎がんをそ
201 れぞれ 1 匹ずつ認めたが、腫瘍発生頻度の有意な増加はみられなかった。0.01%含有投
202 与群 (9.6mg/kg 体重/日 (雄) 19mg/kg 体重/日 (雌)) では悪影響はみられていない。
203 これらの結果より、NOAEL として 0.01% (9.6mg/kg 体重/日 (雄) 19mg/kg 体重/日
204 (雌)) とする(Kociba 1974)(ACGIH 2001) (MAK 2003) (IRIS 2013)。

205

206 ・Osborne-Mendel ラット (各群 雄 35 匹、雌 35 匹) および B6C3F₁ マウス (各群 雄
207 50 匹、雌 50 匹) に 0.5 又は 1%含有飲水を投与 (ラット 110 週間、マウス 90 週間)
208 したところ、雌性ラット 0.5%含有群と 1%含有群の両方で肝細胞腺腫、雄および雌性ラ
209 ット 0.5%含有群と 1%含有群の両方で鼻甲介部の扁平上皮癌、および雄および雌性マウ
210 ス 0.5%含有群と 1%含有群の両方で肝細胞癌の有意の増加がみられた(ACGIH 2001)
211 (MAK 2003) (IRIS 2013)。

212

213 ・F344 ラット (各群 雄 50 匹、雌 50 匹) に 1,4-ジオキサンの 0、200、1000、5000 ppm
214 を 104 週間経口 (飲水) 投与した実験では、200ppm、1000ppm では影響がみられな
215 かったが、5000ppm の雌で、鼻部の扁平上皮がんを 7 匹で認め、発生率の有意な増加が
216 認められた。また、5000ppm の雌雄で、肝腫瘍 (肝細胞がんまたは肝細胞腺腫の合計)
217 を雌 48 匹、雄 38 匹で認め、発生率の有意な増加であった。肝細胞がん単独では、有意
218 差はなかった (Yamazaki et al., 1994) (MAK 2003) (IRIS 2013)。

219

220 ・BDF₁ マウス (各群 雄 50 匹、雌 50 匹) に 1,4-ジオキサンの 0、500、2,000、8,000 ppm
221 を 104 週間経口 (飲水) 投与した実験では、2,000 ppm の雄 (22/50) 及び 500ppm の

222 雌(30/50)、2,000 ppm の雌(20/50)で肝細胞腺腫の発生率が増加し、8,000 ppm の雄
223 (36/50)、及び 500, 2000, 8000ppm の雌(6/50, 30/50, 45/50)で肝細胞がんの発生率が有
224 意に増加している。これらの結果より、LOAELとして 500ppm (66mg/kg 体重/日)と
225 する。(Yamazaki et al., 1994) (MAK 2003) (IRIS 2013)。

226
227

228 ク 神経毒性

229 ・液体のジオキサンは、ウサギおよびモルモットの皮膚から急速に吸収され、協調運動失
230 調、嗜眠を引き起こす(ACGIH 2001)。

231

232 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

233 ア 急性毒性

234 ・1,4-ジオキサン蒸気 470ppm 中で 1 週間作業後死亡し、剖検で、腎、肝、脳に変化が
235 あったという 1 例の記述がある (ACGIH 2001) (IRIS 2013)。

236

237 イ 刺激性及び腐食性

238 ・ヒトへの 50ml/m³、6 時間、単回吸入ばく露で、眼の刺激症状が報告されている (MAK
239 2003) (IRIS 2013)。

240

241 ウ 感作性

242 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

243

244 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

245 ・1,4-ジオキサン中毒の唯一の自験例報告(臨床・病理)と思われる例では、ばく露状況
246 やばく露量は不明だが、2ヶ月の反復ばく露をうけた労働者5名が、悪心・嘔吐、胃症
247 状などで発症、数日中に出血性腎炎で死亡、剖検で、肝臓、腎臓に著明な壊死が認めら
248 れた (ACGIH 2001) (MAK 2003)。

249

250 ・マスクなし、閉鎖され換気のない屋内での 1,4-ジオキサンの 1 週間ばく露作業により死
251 亡した症例がある。初めは消化器症状、次いで筋緊張亢進と神経症状が出現した。入院
252 1 週間後に腎機能不全で死亡した。剖検では、間質内出血を伴う腎皮質の壊死、尿細管
253 腔の赤血球像、肝細胞壊死、脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場でのばく露濃度
254 は、208 から 650ml/m³であった(Johnstone RT 1959) (ACGIH 2001) (MAK 2003)
255 (IRIS 2013)。

256

257 ・1,4-ジオキサン製造工場で 30-40 年間勤務した 74 名の作業員では、健康影響を認めなか
258 った。作業環境濃度は、0 から 14.3 ml/m³であった。65 歳から 75 歳で、2 例の造血器
259 の悪性腫瘍を認めたが、これはだいたい期待数であった (MAK 2003) (IRIS 2013)。

260

- 261 オ 生殖毒性
262 ・調査した範囲内では報告は得られていない。
263
- 264 カ 遺伝毒性
265 ・ジオキサン製造工場の6名の作業員(6-15年間勤務)について、染色体異常頻度の異常
266 (または上昇)を見いだせなかった(ACGIH、2001)(MAK2003)(IRIS 2013)。
267
- 268 キ 発がん性
269 ・1954年以降に低濃度1,4-ジオキサンばく露を受けていた165名の作業員の前向き死亡
270 率調査では、1975年時点で製造工程従事者の7人が死亡した。そのうち2名ががんによる
271 死亡であった。処理工程従事者では5人が死亡し、そのうち1名ががんによる死
272 亡であった。いずれも観察された死亡数は、期待数と比較し統計学的有意差を認めな
273 かった(Buffler 1978)(MAK2003)(IRIS 2013)。
274
275
- 276 発がんの定量的リスク評価
277 US EPA IRIS (2013)において、吸入ユニットリスクを $5 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と報告されて
278 いる。このユニットリスクは、雄ラットを用いた1,4-ジオキサンの2年間吸入ばく露試
279 験(Kasai et al., 2009)における腫瘍の発生数に基づいている(IRIS 2013)。
280
281
- 282 発がん性分類
283 IARC : グループ 2B
284 産衛学会 : 第 2 群 B
285 EU CLP : 2
286 NTP 12th : Reasonably anticipated to be a human carcinogen. First listed in the Second
287 Annual Report on Carcinogens (1981)
288 ACGIH : A3
289
290
- 291 ク 神経毒性
292 ・マスクなし、閉鎖され換気のない屋内での1,4-ジオキサンの1週間ばく露作業により死
293 亡した症例がある。初めは消化器症状、次いで筋緊張亢進と神経症状が出現した。入院1
294 週間後に腎機能不全で死亡した。剖検では、間質内出血を伴う腎皮質の壊死、尿細管腔
295 の赤血球像、肝細胞壊死、脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場でのばく露濃度は、
296 208 から 650ml/m³であった(Johnstone RT 1959)(ACGIH 2001)(MAK 2003)(IRIS
297 2013)。
298
- 299 (3) 許容濃度の設定

300 ACGIH TLV-TWA : 20 ppm (72 mg/m³) (1999 年設定) Skin(1948 年設定)
301 勧告根拠 :
302 1,4-ジオキサンの職業ばく露の許容濃度として TLV-TWA 20 ppm (72 mg/m³) が勧告
303 される。この値は、肝臓、腎臓への毒性影響、眼・呼吸器系への刺激症状を最小化す
304 ることを意図している。Skin の表記は、動物 (ウサギ、モルモット) 皮膚から急速に
305 吸収され、協調運動失調、昏睡を引き起こすことが報告されており指定された(ACGIH
306 2001)。

307
308 日本産業衛生学会 : 10 ppm (36 mg/m³) (1984 年提案) (皮)
309 勧告根拠 :
310 ラットを 1,4-ジオキサン蒸気に 111ppm × 7 時間/日 × 5 日/週 × 2 年間ばく露した実験で
311 催腫瘍性を見出さなかったことから、この 1/10 である 10ppm を暫定許容濃度として
312 提案している。さらに、技術的に可能なかぎりいっそう低濃度とすることを求めている
313 いる。1,4-ジオキサンは経気道的に吸収される以外に動物実験によれば、経皮的にも中毒
314 量が吸収されることより、皮マークが付されている(産衛 1984)。

315
316 DFG MAK : 20 ppm (72 mg/m³) (1996 年設定)、
317 Peak limitation Category (2000 年設定)、
318 Absorption through the skin H (1996 年設定)、
319 Prenatal toxicity group C (2007 年設定)
320 勧告根拠 :
321 1,4-ジオキサンの職業ばく露の許容濃度として MAK 値 20 ppm(72 mg/m³) が勧告さ
322 れる。この値は、ヒトの眼への刺激症状、細胞毒性を最小化することを意図している
323 (MAK 2003)。

324
325 NIOSH : TWA REL Ca C 1ppm (3.6 mg/m³) [30-minute]
326 OSHA : TWA PEL 100ppm (360 mg/m³) [skin]
327 UK : TWA Long-term exposure limit : 20ppm (72 mg/m³) (2005)
328 Comments: Skin

329
330 参考文献
・ (ACGIH 2001) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2013
TLVs and BELs with 'th Edition Documentation CD-ROM
・ (Argus et al. 1965) Argus MF, Arcos JC, Hoch-Ligeti C Studies on the carcinogenic
activity of protein-denaturing agents: Hepatocarcinogenicity of
dioxane. J Nat Cancer Inst 35, 1965: 949-958
・ (ATSDR 2012) Agency for Toxic Substances and Disease Registry A Toxicological
Profile for 1,4-Dioxane,2012

- (Buffler et al. 1978) Buffler PA, Wood SM, Suarez L, Kilian DJ Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J Occup Med* 20, 1978: 255–259
- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (Giavini et al 1985) Giavini, E; Vismara, C; Broccia, ML. (1985). Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol Lett* 26: 85-88.
- (Hoch-Ligeti et al. 1970) Hoch-Ligeti C, Argus MF, Arcos JC Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. *Brit J Cancer* 24, 1970: 164–167
- (IARC 1999) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs Vol. 71 1,4-Dioxane (1999)
- (ICSC 2008) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性力ード(ICSC) 日本語 ICSC 番号 0041 (2008 年)
- (IDLH 1994) CDC Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations-Dioxane
- (IRIS 2013) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS) , Toxicological Review of 1,4-Dioxane; CASRN 123-91-1 (2013)
- (Johnstone RT et al., 1959) Johnstone RT.(1959) Death due to dioxane? *AMA Arch Ind Health.* 20:445-7.
- (Kano et al. 2008) Kano, H; Umeda, Y; Saito, M; Senoh, H; Ohbayashi, H; Aiso, S; Yamazaki, K; Nagano, K; Fukushima, S. (2008). Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice. *J Toxicol Sci* 33: 141-153.
- (Kasai et al., 2008) Kasai, T; Saito, M; Senoh, H; Umeda, Y; Aiso, S; Ohbayashi, H; Nishizawa, T; Nagano, K; Fukushima, S. (2008). Thirteen-week inhalation toxicity of 1,4-dioxane in rats. *Inhal Toxicol* 20: 961-971.
- (Kasai et al., 2009) Kasai, T; Kano, H; Umeda, Y; Sasaki, T; Ikawa, N; Nishizawa, T; Nagano, K; Arito, H; Nagashima, H; Fukushima, S. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. *Inhal Toxicol* 21, 2009: 889-897.
- (Kociba et al. 1974) Kociba RJ, McCollister SB, Park C, Torkelsen TR, Gehring PJ 1,4-Dioxane. I: Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 30, 1974: 275–286

- (Lane et al., 1982) Richard W. Lane, Barry L. Riddle, Joseph F. Borzelleca. (1982). Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 63: 409–421.
- (MAK 2003) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Carbon tetrachloride, 2013
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Acetonitrile, last reviewed April 4, 2011
- (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国家毒性プログラム):12th Report on Carcinogens (2011)
- (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- (Takano et al 2010) Takano, R; Murayama, N; Horiuchi, K; Kitajima, M; Shono, F; Yamazaki, H. (2010). Blood concentrations of 1,4-dioxane in humans after oral administration extrapolated from in vivo rat pharmacokinetics, in vitro human metabolism, and physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Health Sci* 56: 557-565.
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- (Young et al 1976) Young, JD; Braun, WH; Gehring, PJ; Horvath, BS; Daniel, RL. (1976). 1,4-Dioxane and beta-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 38: 643-646
- (Young et al 1977) Young, JD; Braun, WH; Rampy, LW; Chenoweth, MB; Blau, GE. (1977). Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J Toxicol Environ Health* 3: 507-520.
- (産衛 1984) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度等の勧告(2013)、許容濃度の暫定値の提案理由 1,4-ジオキサン
産業医学 26 巻 354-356 (1984)
- (化工日 2014) 化学工業日報社 : 16514 の化学商品 (2014)
- (経産省 2012) 経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (24 年度)

331

332

物質名：1,4-ジオキサン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p>致死性</p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = 12,568 ppm (2h) 経口毒性：LD₅₀ = 5,170 mg/kg 体重</p> <p>マウス 吸入毒性：LC₅₀ = 10,109 ppm (2h) 経口毒性：LD₅₀ = 5,660 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経口毒性：LD₅₀ = 2,060 mg/kg 体重</p> <p>健康影響 ・ウサギの静脈内投与では、急性腎不全、肝不全を認めた。 ・モルモットで 2000ppm の数時間吸入ばく露で、重度の症状を伴わなかったことから、これ以上の濃度で眼・鼻・呼吸器系の刺激症状は起こるものと考えられる。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がある。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし 調査した範囲内では情報はなく、評価できない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし 調査した範囲内では情報はなく、評価できない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別に記載)	<p>LOAEL = 50ppm (ラット、吸入、104 週間試験)</p> <p>根拠：雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 0, 50, 250, 1250ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸入投与した実験では、1250ppm 群で、0ppm 群と比較し、体重減少、肝重量と肺重量の増加、ヘモグロビン・MCV・MCH の減少、AST・ALT・ALP・GTP の上昇、尿 pH の低下を認めた。また、病理学的には 50ppm から鼻腔上皮に病変(呼吸上皮の核肥大(50/50)・嗅上皮の核肥大(48/50)、嗅上皮の萎縮(40/50)、嗅上皮の呼吸上皮化生(34/50))がみられ、250ppm からは呼吸上皮の扁平上皮化生(7/50)も認められた。LOAEL として 50ppm と示された。(有害性評価書 P4 Kasai 2009 IRIS 2013 ATSDR 2012)</p>

	<p>不確実性係数 UF = 100 根拠：LOAEL NOAELの変換(10)、種差(10) 評価レベル = 1.35 mg/m³ 計算式： $50 \times 6/8 \times 1/100 = 0.375\text{ppm} = 1.35 \text{ mg/m}^3$</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない 胎児毒性としてNOAEL=500 mg/kg が報告されているが、母体毒性のある濃度での影響であり、「生殖毒性あり」と判断する明確な証拠とはならない。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性： なし 根拠： <i>In vitro</i>, <i>in vivo</i> においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。 ヒトでの報告はない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性： あり 根拠：ヒトへのばく露では報告がないが、動物実験で発がん性が報告されている。</p> <p>閾値の有無： あり 根拠：遺伝毒性なしの為</p> <p>閾値ありの場合 NOAEL = 250ppm (ラット、吸入、104週間試験) 根拠：雄F344ラット(各群50匹)に1,4-ジオキサン蒸気を0, 50, 250, 1250ppmを6時間/日、5日/週、104週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん(6/50)と肝細胞腺腫(21/50)が1250ppm群で、腹膜の中皮腫が250ppm群(14/50)と1250ppm群(41/50)で統計学的に有意な発生増加を示した。 (有害性評価書 P7 Kasai 2009 IRIS 2013 ATSDR 2012)</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性に基づく不確実係数(10) 評価レベル = 6.75 mg/m³ 計算式： $250 \times 6/8 \times 1/100 = 1.875\text{ppm} = 6.75 \text{ mg/m}^3$</p> <p>(参考) 閾値なしの場合 ユニットリスク (UR) = $5 \times 10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ (有害性評価書 P9 (IRIS 2013)) 発がんの過剰発生リスク (10^{-4})に相当するばく露濃度 RL(10^{-4}) = 20 $\mu\text{g/m}^3$ 計算式： $10^{-4} / 5 \times 10^{-6} = 20 \mu\text{g/m}^3$ この値を基に労働補正(呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75=0.2)を行う。 労働補正 RL(10^{-4}) = 100 $\mu\text{g/m}^3$ (0.03 ppm) 計算式： $20/0.2 = 100 \mu\text{g/m}^3$</p>

ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>ヒトや動物実験で急性の麻酔作用等中心の神経毒性の報告がある。</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：TWA：20 ppm (72 mg/m³) (1999 年設定)、Skin(1948 年設定)</p> <p>STEL：設定なし</p> <p>C：設定なし</p> <p>根拠：1,4-ジオキサンの職業ばく露の許容濃度として TLV-TWA 20 ppm (72 mg/m³) が勧告される。この値は、肝臓、腎臓への毒性影響、眼・呼吸器系への刺激症状を最小化することを意図している。Skin の表記は、動物（ウサギ、モルモット）皮膚から急速に吸収され、協調運動失調、昏睡を引き起こすことが報告されており指定された。SEN（感作性）もしくは TLV-STEL を勧告するに十分なデータは利用可能ではなかった。</p> <p>日本産業衛生学会：</p> <p>10 ppm (36 mg/m³) (1984 年提案)、皮</p> <p>根拠：ラットを 1,4-ジオキサン蒸気に 111ppm×7 時間/日×5 日/週×2 年間ばく露した実験で催腫瘍性を見出さなかったことから、この 1/10 である 10ppm を暫定許容濃度として提案している。さらに、技術的に可能なかぎりいっそう低濃度とすることを求めている。1,4-ジオキサンは経気道的に吸収される以外に動物実験によれば、経皮的にも中毒量が吸収されることより、皮マークが付されている。</p> <p>DFG MAK：20 ppm (72 mg/m³) (1996 年設定)、</p> <p>Peak limitation Category (2000 年設定)、Absorption through the skin H (1996 年設定)、Prenatal toxicity group C (2007 年設定)</p> <p>根拠：1,4-ジオキサンの職業ばく露の許容濃度として MAK value 20 ppm (72 mg/m³) が勧告される。この値は、ヒトの眼への刺激症状、細胞毒性を最小化することを意図している。</p> <p>NIOSH：TWA REL Ca C 1ppm (3.6 mg/m³) [30-minute]</p> <p>OSHA：TWA PEL 100ppm (360 mg/m³) [skin]</p> <p>UK：TWA Long-term exposure limit：20ppm (72 mg/m³) Comments: Skin</p>

335

336