

## 有害性総合評価表

1  
2  
3

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><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 12,568 ppm (2h)  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 5,170 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 10,109 ppm (2h)  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 5,660 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u>  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 2,060 mg/kg 体重  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 7,060 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットに1,4-ジオキサンを吸入ばく露したところ、毒性徴候として呼吸困難、無関心、昏睡、眼および気道の粘膜刺激、眼瞼反射の喪失、被毛状態の異常、及び歩行失調がみられ、また剖検では急性心臓拡張、胃粘膜の出血性びらん、及び血液のまじった胃と腸の内容物がみられた。</li> <li>ラット、マウスおよびモルモットに経口投与した際の毒性徴候は、麻酔作用、昏睡、胃腸粘膜の刺激、及び肝臓と腎臓の損傷などであった。</li> <li>ウサギの静脈内投与では、急性腎不全、肝不全を認めた。</li> <li>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、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。</li> </ul>
イ 刺激性／腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり（皮膚刺激性）  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（眼刺激性）  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	<p>NOAEL = 0.69 ppm  根拠：1,4-ジオキサンにばく露されたドイツ人労働者について横断的調査が行われている。調査対象は、1,4-ジオキサン製造の従事者（24名、経験5～41年）、他作業就労中の過去従事者（23名、経験3～38年）、及び退職した過去従事者（27名、経験12～41年）</p>

<p>毒性は別途記載)</p>	<p>の合計 74 名であった。プラントにおけるジオキサン濃度は、調査時で 0.06~0.69 ppm、過去の濃度のシミュレーションでは 0.06~7.2 ppm であった。現従事者及び他作業就労中の過去従事者については、徹底的な臨床検査、X 線検査、血液検査が行われた。いずれの労働者にも病理所見は認められず、悪性疾患の徴候も認められなかった。血液検査の結果は概ね正常であった。肝臓の肥大や黄疸は見られなかった。腎機能検査と尿検査も正常であった。退職労働者については、医療記録のレビューが行われた。肝臓や腎臓の疾患、がんの報告はなかった。退職の理由として 1,4-ジオキサンばく露（例えば、肺気腫、関節炎）に関連した健康上の理由は見当たらなかった。6 名の現従事者の染色体検査で、異常所見はなかった。死亡統計は、74 名を対象（1840.5 人年）とした。1964-1974 における期待死亡数は 14.5 人だったが、観察死亡数は 12 人だった。層板状上皮癌と骨髓線維症白血病の 2 例のがんが報告されていたが、ばく露との関連はないとされた。がんの標準化死亡比(SMR)は全人口においては 0.83、65-75 歳男性人口では 1.61 だった（信頼限界記述なし）（IRIS 2013）（Thiess et al 1976）。</p> <p>IRIS では、コホートサイズが小さく発がん例も少ないため、この調査には限界があるとしているが、本調査における実測の最高濃度 0.69 ppm を NOAEL として評価値を算出する。</p> <p>不確実係数 UF = 1  労働補正 = 1  評価レベル = 0.7 ppm (2.5 mg/m<sup>3</sup>)  計算式： 0.69 × 1 (不確実係数) × 1 (労働補正) = 0.69 ppm = 2.5 mg/m<sup>3</sup></p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL = 50 ppm (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、1,250 ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸入投与した実験では、1,250 ppm 群で、0 ppm 群と比較し、体重減少、肝及び肺相対重量の増加、ヘモグロビン・MCV・MCH の減少、AST・ALT・ALP・γGTP の上昇、尿 pH の低下を認めた。また、病理学的には 50 ppm 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、250 ppm からは呼吸上皮の扁平上皮化生 (7/50) も認められた。LOAEL は 50 ppm とされた（Kasai et al 2009）。</p> <p>不確実係数 UF = 100  根拠：LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)  評価レベル = 0.38 ppm (1.35 mg/m<sup>3</sup>)  計算式： 50 × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.375 ppm = 1.35 mg/m<sup>3</sup></p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p>

	<p>根拠：胎児毒性がみられたとの報告があるが、軽微な変化であり、他に胎児毒性または生殖能力への影響を示す情報がないことから「生殖毒性あり」と判断する明確な証拠はないと判断する。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 500 mg/kg 体重/日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>根拠：SD ラット (18~20 匹/群) に、0、0.25、0.5、1 mL/kg 体重/日 (換算値：250、500、1,000 mg/kg) の 1,4-ジオキサンを、妊娠 6~15 日に経口投与した結果、奇形や胚に対するの毒性所見は認められていないが、胎児への毒性として、母親の体重増加を軽度抑制する 1 mL/kg/日群で、胎児体重の有意な低値、及び胸骨骨化の有意な遅延を認めた (Giavivi et al 1985)。</li> </ul> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 84 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：500 × 60/10 × 1/10 = 300 mg/m<sup>3</sup> = 84 ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし。</p> <p>根拠：In vitro、in vivo 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：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：ヒトへのばく露では報告がないが、下記の動物実験で発がん性が報告されている。IARC はこれに基づき、グループ 2B に分類している。また、産衛学会は第 2 群 B、EU CLP は Carc. 2、NTP は R、ACGIH は A3 と、いずれも IARC とおおむね同等の位置づけの区分に分類している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 1,4-ジオキサン蒸気を 0、50、250、1,250 ppm 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 1,250 ppm 群で、腹膜の中皮腫が 250 ppm 群 (14/50) と 1,250 ppm 群 (41/50) で統計学的に有意な発生頻度の増加を示した (Kasai et al 2009)。</li> </ul> <p>各評価区分)</p> <p>IARC : Group 2B (ヒトに対する発がんの可能性はある)</p> <p>産衛学会：第 2 群 B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる (証拠が比較的十分でない))</p> <p>EU CLP : Carc. 2 (発がん作用の可能性により、ヒトに対して懸念を引き起こすが、十分なアセスメントを行うのに利用できる情報が適切でない物質)</p> <p>NTP 14th : R (合理的にヒト発がん性因子であることが予測される)</p> <p>ACGIH : A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)</p> <p>閾値の有無：あり</p>

	<p>根拠：遺伝毒性なしのため</p> <p>閾値ありの場合</p> <p>NOAEL = 50 ppm</p> <p>根拠：上記のラット、吸入、104 週間試験</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、がんの重大性に基づく不確実係数 (10)</p> <p>評価レベル = 0.38 ppm ( 1.35 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：50 × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.375 ppm = 1.35 mg/m<sup>3</sup></p> <p>(参考)</p> <p>閾値なしの場合</p> <p>ユニットリスク (UR) = 5×10<sup>-6</sup> (μg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> (有害性評価書 P9 (IRIS 2013))</p> <p>発がんの過剰発生リスク (10<sup>-4</sup>) に相当するばく露濃度 RL (10<sup>-4</sup>) = 20 μg/m<sup>3</sup></p> <p>計算式：10<sup>-4</sup>/(5×10<sup>-6</sup>) = 20 μg/m<sup>3</sup></p> <p>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。</p> <p>労働補正 RL (10<sup>-4</sup>) = 0.03 ppm (100 μg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式：20/0.2 = 100 μg/m<sup>3</sup> = 0.03 ppm</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：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/m<sup>3</sup>) (1999 年設定)、Skin (1965 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/m<sup>3</sup>) 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：1 ppm (3.6 mg/m<sup>3</sup>) (2015 年改定提案)、皮 (1984 年提案)</p> <p>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ことより発がん分類は、従来通り第 2 群 B とする。遺伝毒性は in vitro、in vivo においてほとんどが陰性であり、変異原性はみられないと考えられることから、発がん閾値なしとする根拠に乏しい。ラット (各群 50 匹) に 1,4- ジオキサン蒸気を 104 週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん、肝細胞腺腫、腹膜中皮腫の発生が統計学的に有意に増加し、NOAEL は 50 ppm であった。不確実係数として、種差 (10)、発がんの影</p>

響としての重大性 (5) を考慮し、これらの障害を示さないことが期待される濃度として 1 ppm (3.6 mg/m<sup>3</sup>) が求められる。この値は、同じラットの吸入実験で観察された鼻腔上皮、嗅上皮の変化から得られる非発がん影響の LOAEL 50 ppm に、不確実係数として LOAEL → NOAEL の変換 (10)、種差 (dynamics の差として 2.5) を適用して求めた 2 ppm (7.2mg/m<sup>3</sup>) よりも小さく、発がん以外の影響を防ぐことができると期待できる。

DFG MAK : 10 ppm (37 mg/m<sup>3</sup>) (2018 年改定提案)

Peak limitation Category I (2) (2000 年設定)

Absorption through the skin H (1996 年設定)

Prenatal toxicity group C (2018 年改定提案)

根拠 : 2018 年改定提案された MAK 10 ppm の根拠文書は未公表である。

改定前の MAK 値は 20 ppm (72 mg/m<sup>3</sup>) であり、ラット及びボランディアによる 50 ppm の吸入試験で、臓器毒性や細胞毒性を示さなかったが、ヒトの眼に著しい刺激が認められたことを根拠として設定された。

NIOSH : TWA REL Ca C 1ppm (3.6 mg/m<sup>3</sup>) [30-minute]

根拠 : ジオキサンは皮膚透過性があり、腎臓、肝臓への悪影響などの全身作用を引き起こす。また、ジオキサンへのばく露は、発がんの原因ともなる。ばく露限度の勧告値は、ジオキサンが腫瘍を引き起こす可能性があるとの考え方に基づくもので、指定されたサンプリング法及び分析方法において信頼度の高い測定が可能である最低濃度である。

OSHA : TWA PEL 100 ppm (360 mg/m<sup>3</sup>) [skin]

UK : TWA Long-term exposure limit : 20 ppm (72 mg/m<sup>3</sup>) Comments : Skin

OARS WEEL : 設定なし