

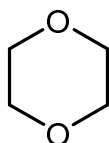
有害性評価書

物質名：1,4-ジオキサン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2008 ; NIHS 2018) (NITE CHRIP)

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、p-ジオキサン、1,4-Dioxane、1,4-Diethylene dioxide、Dioxane、para-Dioxane

化学式：C₄H₈O₂

分子量：88.1

CAS 番号：123-91-1

適用法規：労働安全衛生法施行令別表第9

(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第227号
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
特定化学物質障害予防規則で定められた特別有機溶剤
労働安全衛生法に基づくがん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2008 ; NIHS 2018) (ACGIH 2001)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体	引火点 (C.C.) : 12°C
比重 (水=1) : 1.03	発火点 : 180°C
沸点 : 101°C	爆発限界 (空気中) : 2-22.0 vol%
蒸気圧 : 3.9 kPa (20°C)	溶解性 (水) : 混和する
相対蒸気密度 (空気=1) : 3.0	オクターブ/水分配係数 log Pow : -0.27
融点 : 12°C	換算係数 : 1 ppm = 3.60 mg/m ³ (25°C) 1 mg/m ³ = 0.28 ppm (25°C)

嗅覚閾値：2.8-5.7 ppm (ACGIH 2001)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2008 ; NIHS 2018)

- 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ェ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 : 蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性はある。
- エ. 化学的危険性 : 空気に曝露すると、爆発性過酸化物を生成することがある。酸化

41 剤および強酸と反応する。ある種の触媒と激しく反応する。

42

43 3. 製造・輸入数量／用途／製造業者（化工日 2018）

44 製造・輸入数量：2,609 トン（2016 年度）（経産省 2018）

45 用途：洗浄剤、合成皮革用、反応用の溶剤、医薬品用、農薬用

46 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

47

48 4. 健康影響

49 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

50 ・1,4-ジオキサンの体内動態に関し、ヒトにおけるデータは非常に少数しかないが、ラッ
51 トでは経口、吸入、または静脈注射暴露における体内動態について多数の報告がある。
52 1,4-ジオキサンは、ヒトおよびラットにおいて相当程度、吸収され、代謝される。測定・
53 報告頻度の最も高い代謝物はβ-ヒドロキシエトキシ酢酸（HEAA）であり、これは主に
54 尿中に排泄される。ラットでは 1,4-ジオキサン代謝の飽和が観察されており、ヒトの場
55 合も飽和があるものと考えられる。ただし、代謝が飽和するレベルは不明である（IRIS
56 2013）。

57 (1) 吸収・分布・排泄

58 吸入

59 ・ヒトやラットでは、50 ppm の低濃度や、10 mg/kg 体重の低用量ばく露では、90%以上が
60 代謝され、尿中へ 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) として排泄される（産衛 2015）（MAK
61 2003）。

62 ・ラットを 50 ppm の 1,4-ジオキサンに 6 時間ばく露した試験では、ばく露終了時の血漿中
63 の放射活性は、1,4-ジオキサン換算で、7.3 μg/mL であり、その後、対数直線的に減少し、
64 11 時間後には不検出（0.3 μg/mL 未満）であった。消失の半減期は 1.01 時間であった。
65 尿中に排泄された 1,4-ジオキサン及びβ-ヒドロキシエトキシ酢酸（HEAA）の比率は、
66 99.9%以上が HEAA であった。これらの量から、ラットの吸気量を 240 mL/min と仮定す
67 ると、完全吸収されているものと推定された（EU RAR 2002）。

68 ・ラットを用いた 13 週間反復吸入ばく露試験（1,4-ジオキサン濃度 0、100~3,200 ppm）で
69 は、ばく露濃度の上昇とともに血漿中の 1,4-ジオキサン濃度も直線的に上昇し、試験の
70 最高濃度に対応する血漿中濃度（雄で 730 μg/mL、雌で 1,054 μg/mL）でも代謝の飽和に
71 達していないことが示唆された。これは、反復ばく露を行った 13 週間の間に、CYP2E1
72 などのシトクロム P450 酵素が誘導され、代謝が亢進されたことによると考えられてい
73 る（IRIS 2013）。

74 ・4 名の男性ボランティアに、50 ppm（180 mg/m³）の 1,4-ジオキサンを 6 時間ばく露し、
75 体内動態と代謝の調査が行われた。血漿中の濃度は、ばく露初期に急速に上昇し、ばく
76 露期間内にプラトーに達した。ばく露後、血漿中 1,4-ジオキサン濃度は直線的に減少し、
77 50 ppm では飽和していないことが示された。血漿中 1,4-ジオキサン消失の半減期は 59
78 分であった。ばく露後の血漿 HEAA 濃度は血漿 1,4-ジオキサン濃度よりも高かった。投
79 与された全 1,4-ジオキサンの 99.3%が尿中に HEAA として排泄された。ばく露開始後の
80 6 時間で、全 HEAA の 47%が排泄され、24 時間後には検出できなかった。尿中への HEAA

81 消失の半減期は2.7時間であった。尿中1,4-ジオキサン消失の半減期は48時間であった。
82 尿中に排泄された HEAA 及び1,4-ジオキサンの総量から、6時間のばく露期間中に少な
83 くとも 5.4 mg-1,4-ジオキサン/kg 体重が吸収されたと推定された。50 ppm の1,4-ジオキサ
84 ンに8時間/日で毎日反復ばく露した際のシミュレーションでは、1,4-ジオキサンの体内
85 蓄積はなく、8時間の単回ばく露後に到達する濃度を超えることはないことが示された
86 (産衛 2015) (EU RAR 2002)。

87 ・1,4-ジオキサンプラントで時間加重平均濃度 1.6 ppm の1,4-ジオキサンに7.5時間暴露さ
88 れた作業者の尿を作業の終了時に採取し検査が行われた。1,4-ジオキサン及び HEAA の
89 平均濃度は、それぞれ 3.5 及び 414 $\mu\text{mol/L}$ であり、ジオキサンの比率はわずか 0.8%であ
90 った。ヒトにおける1,4-ジオキサンの HEAA への代謝は非常に迅速であり、1.6 ppm で
91 は代謝は飽和していないことが示唆された (産衛 2015) (EU RAR 2002)。

92 ・吸入経路による分布に関するデータはヒト、動物ともに得られていない (IRIS 2013)。

93 経口

94 ・ラットに ^{14}C 標識 1,4-ジオキサン 10、100、1,000 mg/kg 体重を単回または 17 日間連続で
95 経口投与した実験では、単回及び反復投与の両者とも、投与量の 75.74~98.74%が尿中
96 に回収され、糞中回収率は 0.46~2.05%であることから、両者とも吸収率は高いことが
97 示された。単回投与後に呼気に排出される 1,4-ジオキサンは用量と相関し、投与量に対
98 する回収率は 10 mg/kg 体重投与で 0.43%であったの対し、1,000 mg/kg 体重では 25.25%
99 であり、これは尿中排泄/代謝の飽和を示すものと考えられた。反復投与の場合も飽和
100 が起こり、さらに、呼気中の CO_2 量も増加していた。1,000 mg/kg 体重では、単回投与と
101 比較して、呼気中の 1,4-ジオキサンが減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ の増加がみられた。10 mg/kg 体重の
102 反復投与では、このような変化はみられなかった (EU RAR 2002)。

103

104 経皮

105 ・ ^{14}C で標識した 1,4-ジオキサンの $4 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ (メタノール溶液、又はスキンローション溶液)
106 を雌雄の成熟アカゲザルの前腕部皮膚 (3~15 cm^2) に 24 時間開放適用し、5 日間尿中の
107 ^{14}C を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、
108 $2.3 \pm 0.4\%$ 、スキンローション溶液の場合、 $3.4 \pm 2.4\%$ であった。尿への排泄のピークは
109 適用後 4 時間以内であった (MAK 2003) (EU RAR 2002)。

110 ・ヒト皮膚を用いた *in vitro* の透過試験で、閉塞系での透過率は適用量の 3.2%、開放系で
111 は 0.3%であった (IRIS 2013)。

112 ・ ^{14}C 標識 1,4-ジオキサンを、化粧品に多く用いられている 3 種の媒体 (水、テトラデカン
113 酸イソプロピル、及び popular lotion) の溶液としてヒト皮膚に適用した試験で、閉塞適
114 用の場合の透過流束は、それぞれ 4.3×10^{-4} 、 11.2×10^{-4} 、 $2.7 \times 10^{-4} \text{cm/hr}$ であった (EU RAR
115 2002)。

116

117 (2) 代謝

118 ・1,4-ジオキサンの主代謝産物は β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) であるが、別の分析
119 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ている。
120 ただし、この物質は、HEAA と pH 依存的に平衡状態で存在している (MAK 2003)。

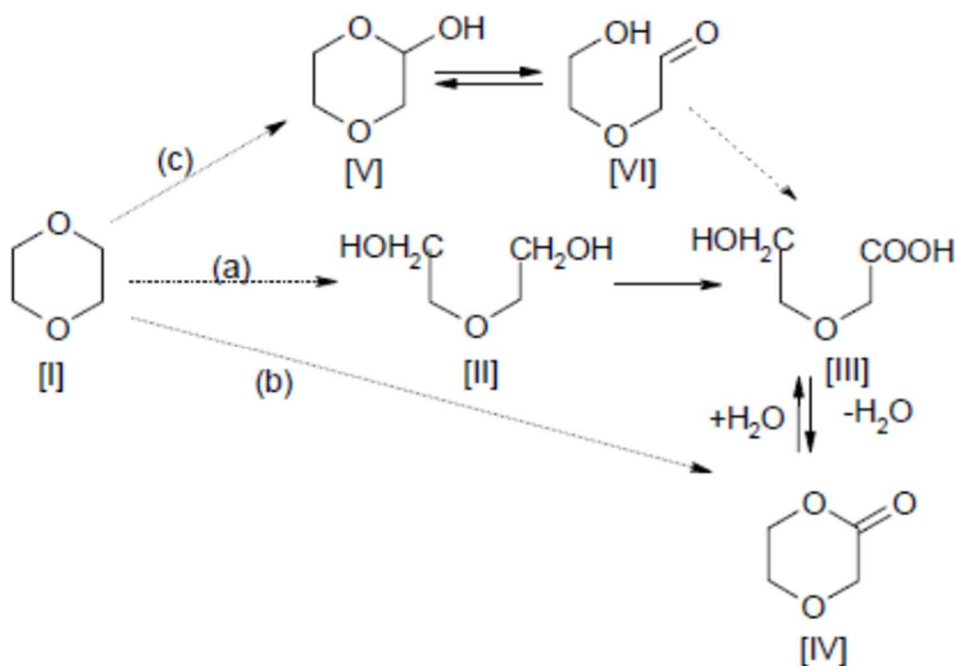
121 • 1,4-ジオキサンから HEAA に至る代謝経路として、次の 3 経路が提案されている (図 1
122 参照) :

- 123 a) ジエチレングリコール (図中 II の物質) への酸化と引き続く HEAA (III) への酸化
124 b) 1,4-ジオキサン-2-オン (IV) への直接酸化 (IV は HEAA と化学平衡の関係にある)
125 c) 1,4-ジオキサン-2-オール (V) への水酸化と V と化学平衡にあるヒドロキシアルデヒド
126 (VI) の HEAA への酸化

127 このうち、ラットに 1,4-ジオキサンを単回投与した際、尿中のマイナーな代謝物として
128 ジエチレングリコール (II) が検出されていること、及びジエチレングリコール (II) を
129 ラットに静注した際の尿中排泄物に HEAA が認められていることから、a) のジエチレ
130 ングリコール (II) への酸化が最も妥当性が高い (IRIS 2013)。

131 • 酸化代謝にはシトクロム P450 (CYP450) が関与していると考えられる。これは、CYP450
132 の誘導剤、又は抑制剤による CYP450 の誘導又は抑制により、ラットに 1,4-ジオキサン
133 を投与した際の尿中 HEAA がそれぞれ増加、減少したことによる。また、1,4-ジオキサ
134 ン自体にも CYP450 の誘導効果がみられている (IRIS 2013)。

135
136



137
138
139
140
141
142
143
144
145

図 1 1,4-ジオキサンの代謝経路 (IRIS 2013)

I: 1,4-ジオキサン、II: ジエチレングリコール、III: β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA)、
IV: 1,4-ジオキサン-2-オン、V: 1,4-ジオキサン-2-オール、VI: β -ヒドロキシエトキシ
アセトアルデヒド
V は、経路 b) の中間代謝物でもある可能性が高い。
CO₂ への代謝は考慮されていない。

146

147 (1) 実験動物に対する毒性

148 ア. 急性毒性

149 致死性

150 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 (NIOSH 1994)
151 (ACGIH 2001) (MAK 2003)。

152

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

153 * 1,4-ジオキサンの 25℃における蒸気圧は 3,900 Pa であり、飽和蒸気圧濃度は $3.9/101.3=38,500$
154 ppm である。したがって本表の LC₅₀ 値は蒸気状態に対応した値である。

155

156

健康影響

157 ・ラット (雌雄各 3 匹/群) を 155,000 mg/m³ (43,400 ppm) の 1,4-ジオキサンに、1、3 及び
158 7 時間ばく露したところ、毒性徴候として呼吸困難、無関心、昏睡、眼及び気道の粘膜
159 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
160 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 (EU
161 RAR 2002)。

162 ・ラット、マウス及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
163 粘膜の刺激、及び肝臓と腎臓の損傷などであった (EU RAR 2002)。

164 ・雄ラットを 1 日 2 回、各 4 時間、3,660 または 7,320 mg/m³ の 1,4-ジオキサンに暴露した
165 ところ、血清 ALT、AST 及びオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ活性の有意な上
166 昇が認められた (EU RAR 2002)。

167 ・静脈内投与時、ウサギの致死量は 1.5 g/kg で、この時、急性腎不全及び肝不全を認めた
168 (産衛 2015) (ACGIH 2001)。

169 ・モルモットで 2,000 ppm の数時間吸入ばく露で、重度の症状はみられなかった (ACGIH
170 2001)。

171

172 イ. 刺激性及び腐食性

173 ・マウスへの吸入ばく露で、2,800 ppm の 1,4-ジオキサンを 8~9.5 時間ばく露、8,300~3,900
174 ppm の 3.5~1 時間ばく露により、粘膜刺激症状を認めた (MAK 2003)。

175 ・モルモットへの吸入ばく露で、2,000 ppm で 8 時間ばく露、3,000 ppm で 8 時間ばく露に
176 より、粘膜刺激症状を認めた (MAK 2003)。

177 ・ウサギの背部皮膚に、1,4-ジオキサン原液を 1、5、15 分間、閉塞適用したが、一次皮膚
178 刺激はほとんど引き起こされなかった。20 時間適用後は浮腫が認められた (MAK 2003)。

179 ・ウサギへの 50 mL 点眼投与にて、重篤な眼刺激症状を認めた (MAK 2003)。

180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219

ウ. 感作性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

エ. 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

吸入ばく露

- ・雌雄 F344 ラット（雌雄各 10 匹/群）に、0、100、200、400、800、1,600、3,200、6,400 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験が行われた。6,400 ppm ばく露群は第 1 週末までに、雌雄ともすべて死亡したが、他の群に死亡はなくまた臨床徴候もみられなかった。0 ppm 群と比較し、試験終了時の体重減少を雄の 200 ppm と 3,200 ppm 群、雌の 200 ppm と 800 ppm 以上の群で認めた。病理学的には、100 ppm から雌雄ともに鼻腔上皮に病変（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））がみられ、200 ppm から雌では嗅上皮の萎縮（2/10）が認められた。原著者らは鼻腔の病変に基づき、本試験の LOAEL を 100 ppm としている（産衛 2015）（IRIS 2013）。
- ・雌雄各 288 匹のラットを 111ppm のジオキササンに、7 時間/日、5 時間/週で 2 年間ばく露した試験で、成長、死亡率、臨床化学及び血液学的検査、肉眼的及び組織病理学的検査、ならびに腫瘍の発生頻度について、雌雄ともにいずれの種類の有害作用も認められなかった（ACGIH 2001）（IRIS 2013）。
- ・雄 F344 ラット（各群 50 匹）に 0、50、250、1,250 ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸入暴露した試験では、1,250 ppm 群で、体重増加の抑制、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。1,250 ppm では、肝臓に小葉中心性壊死及び海綿状変性もみられている。原著者らは鼻腔の病変に基づき、一般毒性の LOAEL を 50 ppm としている（産衛 2015）（IRIS 2013）（Kasai et al 2009；反復投与毒性評価の参考スタディ）。
- ・50 ppm の 1,4-ジオキササンに 1 日 7 時間で 180～195 日間（130～136 回）ばく露したラット（雌雄 24 匹）、ウサギ（雌雄 3 匹）、イヌ（雌 2 匹）、及び 188 日間（82 回）ばく露したモルモット（雄 7 匹、雌 8 匹）に有害影響は認められなかった（ACGIH 2001）（MAK 2003）。
- ・100 ppm の 1, 4-ジオキササンに 1 日 7 時間、133 回ばく露したラット（雌雄 12 匹）、及び 136 回ばく露したウサギ（雌雄 2 匹）に有害影響は認められなかった（ACGIH 2001）（MAK 2003）。
- ・1,350 ppm の 1,4-ジオキササンに 1 日 8 時間で 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）を除き全例で明らかな腎および肝毒性がみられた（ACGIH 2001）。
- ・2,700 ppm、1 日 8 時間で最長 34 日間のばく露では、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、気道刺激、やせ、嗜眠とともに、肝および腎障害が

220 みられた (ACGIH 2001)。
221 ・ウサギ を 800 ppm の 1,4-ジオキサンに、30 日間吸入ばく露させた試験で、致死性の腎
222 障害がみられた (ACGIH 2001)。

223
224
225

226 経口投与

227 ・F344 ラット (雌雄各 10 匹/群)、BDF1 マウス (雌雄各 10 匹/群) に、0、1,110、3,330、
228 10,000、30,000、90,000 ppm を 2 週間飲水投与した試験では、投与終了までにラットでは
229 90,000ppm 群の雌雄全匹及び 30,000ppm 群の雌 2 匹が死亡、マウスでは 90,000ppm 群の
230 雄 9 匹、雌全匹が死亡した。体重増加の抑制が雌雄ラット、雌雄マウスともに 10,000ppm
231 以上の群に認められた。病理学的にラットでは肝臓、腎臓、鼻腔、脳に、マウスでは肝
232 臓に病変が観察された (日本バイオアッセイ研究センター (JBRC) 1990 a)。 _

233 ・F344 ラット (雌雄各 10 匹/群)、BDF1 マウス (雌雄各 10 匹/群) に、0、640、1,600、4,000、
234 10,000、25,000 ppm を 13 週間飲水投与した試験では、ラットでは 1,600 ppm 以上で鼻腔
235 呼吸上皮の核肥大 (雄 9/10、雌 5/10)、肝細胞の小葉中心性腫脹 (雄 9/10) を認めた。
236 4,000 ppm 以上では嗅上皮の核肥大 (雄 10/10、雌 9/10)、気管上皮の核肥大 (雄 10/10、
237 雌 9/10)、肝細胞の単細胞壊死 (雄 5/10)、10,000 ppm 以上で肝臓の中心性空胞性変化 (雄
238 10/10)、腎臓の近位尿細管の核肥大 (雄 5/10、雌 8/10)、25,000 ppm では腎臓の近位尿細
239 管の水腫様変化 (雄 7/10、雌 5/10)、脳の空胞性変化 (雄 10/10、雌 9/9) を認めた。マ
240 ウスでは 1,600 ppm 以上で気管支上皮の核肥大 (雌 10/10)、4,000 ppm 以上で嗅上皮の核
241 肥大 (雄 9/10、雌 6/10)、気管上皮の核肥大 (雄 7/10、雌 9/10)、肝細胞の小葉中心性腫
242 脹 (雄 10/10、雌 10/10) と単細胞壊死 (雄 5/10、雌 7/10) を認めた。原著者らは、ラ
243 ット、マウスとも、NOAEL を 640 ppm とし、体重換算でラット 52 mg/kg/日、マウス 170
244 mg/kg/日としている (JBRC 1990 a) (産衛 2015)。

245 ・雌雄 F344 ラット (各群 50 匹) に 0、200、1,000、5,000 ppm、雌雄 BDF1 マウス (各群
246 50 匹) に 0、500、2,000、8,000 ppm の濃度の飲水を 2 年間経口投与した実験では、ラッ
247 トで 1,000 ppm から鼻腔に嗅上皮の核の大型化 (雄 5/50、雌 28/50)、5,000 ppm では呼吸
248 上皮の核の大型化 (雄 26/50、雌 13/50) と扁平上皮化生 (雄 31/50、雌 35/50) を認めた。
249 マウスでは 2,000 ppm より鼻腔に嗅上皮の核の大型化 (雄 9/50、雌 41/50)、8,000 ppm で
250 は呼吸上皮の核の大型化 (雄 31/50、雌 41/50) を認めた (JBRC 1990 b) (産衛 2015)。

251 ・B6C3F1 マウスに 1,4- ジオキサンを 90 週間飲水投与した試験 (1,4-ジオキサン濃度:0.5、
252 1.0% ; 原著者らによる用量換算で雄 : 0、720、830 mg/kg/日、雌 : 0、380、860 mg/kg/
253 日) における非腫瘍性病変として、雌雄の高低用量群における肺炎、及び雌の両用量群
254 における鼻炎が認められた。EPA は本試験の LOAEL を 380 mg/kg/日とし、NOAEL は設
255 定できないとしている (IRIS 2013)。

256 ・Osborne-Mendel ラット (雌雄各 35 匹/群) を用いた 1,4-ジオキサンの 110 週間飲水投与
257 試験が行われた。1,4-ジオキサン濃度は 0、0.5、1.0% で、原著者らの用量換算では、雄
258 で 0、240、530 mg/kg/日、雌で 0、350、640 mg/kg/日相当であった。非腫瘍性病変とし
259 て、雄の 1,4-ジオキサン投与の両群に腎皮質細管の変性と胃潰瘍、雌の 1.0%群に腎皮質

260 細管の変性、肝細胞巨大化および肺炎がみられた。EPA は本試験の LOAEL を 240 mg/kg/
261 日とし、NOAEL は設定できないとしている (IRIS 2013)。
262 • Sherman ラット (雌雄各 60 匹/群) を用いた 2 年間飲水投与試験が行われた。1,4-ジオキ
263 サン濃度は 0、0.01、0.1、1% であり、原著者らの用量換算では、雄で 0、9.6、94、1,015
264 mg/kg/日、雌で 0、19、148、1,599 mg/kg/日であった。高用量群で死亡の有意な増加がみ
265 られ、死亡ラットでは肝臓と腎臓の変性がみられた。高用量群の雌雄で、肝臓の絶対及
266 び相対重量の有意な増加が認められた。組織病理学的な異常所見は、中及び高用量群の
267 肝臓と腎臓に限られており、非腫瘍性病変として、肝細胞及び腎尿細管上皮の変性と壊
268 死が認められた。低用量群には異常所見はなかった。原著者らは、肝・腎臓の非腫瘍性
269 病変に基づき、0.01% (雄の用量換算で 9.6 mg/kg/日) を NOAEL としている (IRIS 2013)。
270

271 経皮吸収

272 • 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、10
273 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、腎尿細管と糸
274 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 2003)
275 (産衛 2015)。
276

277 オ. 生殖・発生毒性

278 吸入ばく露

279 • 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、1,4-ジオキサン 32
280 ppm (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
281 ていない (ACGIH 2001) (MAK 2003)。
282

282 経口投与/経皮投与/その他の経路等

283 • 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
284 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、奇形や胚に対する毒性
285 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
286 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。EPA はこ
287 の両者に基づき 500 mg/kg を NOAEL としている (産衛 2015) (IRIS 2013) (Giavini 1985 ;
288 生殖毒性評価の参考スタディ)。
289

290 • ICR Swiss マウスにおける 1,4-ジオキサン 0、3、9、30 mg/kg 体重 (1,1,1-トリトリクロ
291 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、生殖毒性はみられ
292 ていない (産衛 2015) (ACGIH 2001) (MAK 2003)。
293

294 カ. 遺伝毒性

295 • *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 細胞を用い
296 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らず
297 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) 試験でも陰性
298 である (ACGIH2001) (MAK 2003) (IRIS 2013)。
299

• *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。陽性であったのは、

300 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 2013)
 301 (厚労省 2018)。

302
 303

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 ; 12.2~12,500 µg/plate (-S9/+S9)	-
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、TA1537 大腸菌 WP2uvrA、WP2uvrA/pKM101 ; 気相濃度 0.1~50% (-S9/+S9)	-
	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	B6C3F1 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	-
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ(MAK 2003)	-
	DNA strand breaks	Sprague-Dawley ラット肝臓(MAK 2003)	(+)

304 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性

305

306 キ. 発がん性

307 吸入ばく露

308 ・雌雄各 288 匹のラットを 111ppm のジオキサソールに、7 時間/日、5 時間/週で 2 年間ばく露
 309 した試験で、腫瘍の発生頻度の有意な上昇はなかった (ACGIH 2001) (IRIS 2013)。

310 ただし、本試験では、鼻腔の腫瘍の評価は行われていない (IRIS 2013)。

311 ・環境省の委託で日本バイオアッセイ研究センターが実施した F344 ラットを用いた吸入
 312 曝露による発がん性試験がある。雄 F344 ラット (50 匹/群) に 1,4-ジオキサソール蒸気 0、
 313 50、250、1,250 ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週吸入ばく露した試験では、鼻腔の扁平

314 上皮がんと肝細胞腺腫が 1,250 ppm 群で、腹膜の中皮腫が 250 ppm 群と 1,250 ppm 群で
 315 統計学的に有意な発生頻度の増加を示した (産衛 2015) (Kasai et al 2009 ; 発がん性評
 316 価のキースタディ)。

317 産衛学会はこの所見より、本試験の NOAEL を 50 ppm と判断している (産衛 2015)。
 318

319 表 ラット雄 104 週間吸入ばく露発がん性試験における腫瘍発生頻度 (Kasai et al 2009)

	Control	50 ppm	250 ppm	1250 ppm	Peto test
No. of animals examined	50	50	50	50	
Neoplastic lesions					
Nasal cavity					
Squamous cell carcinoma	0	0	1	6 [*]	↑↑
Liver					
Hepatocellular adenoma	1	2	3	21 ^{**}	↑↑
Hepatocellular carcinoma	0	0	1	2	
Kidney					
Renal cell carcinoma	0	0	0	4	↑↑
Peritoneum					
Mesothelioma	2	4	14 ^{**}	41 ^{**}	↑↑
Mammary gland					
Fibroadenoma	1	2	3	5	↑
Adenoma	0	0	0	1	
Zymbal gland					
Adenoma	0	0	0	4	↑↑
Subcutis					
Fibroma	1	4	9 ^{**}	5	

320

Note: * and ** significantly different from control at $p \leq .05$ and $p \leq .01$ by Fisher's exact test, respectively. * and ** significantly different from control at $p \leq .05$ and $p \leq .01$ by χ^2 test, respectively. ↑ and ↑↑ significantly different from control at $p \leq .05$ and $p \leq .01$ by Peto test, respectively.

321

322

323

324 経口投与/経皮投与・その他の経路等

325 ・雄 Wistar ラット 26 匹に、ジオキサン濃度 1% (840 mg/kg 体重/日) で、63 週間飲水投与
 326 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め
 327 た (産衛 2015) (IRIS 2013)。

328 ・Sherman ラット (雌雄各 60 匹/群) を用いた 2 年間にわたる飲水 (ジオキサン 0、0.01、
 329 0.1、1%含有) 投与実験では、1%含有投与群 (1,015 mg/kg 体重/日 (雄)、1,599 mg/kg 体
 330 重/日 (雌)) で肝細胞がんを 10 匹 (雄 6 匹、雌 4 匹) に認め、対照群と比較し統計学的
 331 に有意な上昇であった。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 (雄
 332 1 匹、雌 2 匹) で認めた。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。
 333 他に、1%含有投与群では、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。
 334 0.1%含有投与群 (94 mg/kg 体重/日 (雄)、148 mg/kg 体重/日 (雌)) では、肝細胞がん、
 335 腎がんをそれぞれ 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。
 336 0.01%含有投与群 (9.6 mg/kg 体重/日 (雄)、19 mg/kg 体重/日 (雌)) では悪影響はみられ
 337 ていない (産衛 2015) (IRIS 2013)。産衛は、「これらの結果より、NOAEL として 0.01%
 338 (9.6 mg/kg 体重/日 (雄)、19 mg/kg 体重/日 (雌)) とする」としている (産衛 2015) (IRIS
 339 2013)。

340

341 表 ラット 2 年間飲水投与試験における腫瘍発生頻度 (IRIS 2013)

Table 4-4 Incidence of liver and nasal tumors in male and female Sherman rats (combined) treated with 1,4-dioxane in the drinking water for 2 years

Dose in mg/kg-day (average of male and female dose)	Effective number of animals ^a	Number of tumor-bearing animals	Number of animals		
			Hepatic tumors (all types)	Hepatocellular carcinomas	Nasal carcinomas
0	106	31	2	1	0
14	110	34	0	0	0
121	106	28	1	1	0
1,307	66	21	12 ^b	10 ^c	3 ^d

^aRats surviving until 12 months on study.

^b $p = 0.00022$ by one-tailed Fisher's Exact test.

^c $p = 0.00033$ by one-tailed Fisher's Exact test.

^d $p = 0.05491$ by one-tailed Fisher's Exact test.

Source: Reprinted with permission of Elsevier, Ltd., Kociba et al. (1974).

342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352

• Osborne-Mendel ラット (雌雄各 35 匹/群) に 1,4- ジオキサンを 0、0.5、1.0% (雄 : 0、240、530 mg/kg/日相当、雌 : 0、350、640 mg/kg/日相当) の濃度で 110 週間経口 (飲水) 投与した実験では、鼻腔の扁平上皮がんの発生が雌雄とも 0.5% 群からみられた (雄 : 0.5% 群 (12/33)、1%群 (16/34)、雌 : 0.5% 群 (10/35)、1%群 (8/35))。また、雌では肝細胞腺腫の発生率が 0% 群 (0/31)、0.5% 群 (10/33)、1%群 (11/32) であり、対照群と比較し 0.5% 以上の群で有意に増加していた (産衛 2015) (IRIS 2013)。

表 ラット 110 週間飲水投与試験における腫瘍発生頻度 (IRIS 2013)

Table 4-6 Incidence of nasal cavity squamous cell carcinoma and liver hepatocellular adenoma in Osborne-Mendel rats exposed to 1,4-dioxane in drinking water

Effect	Incidence		
	0	240 ^b	530
Males (mg/kg-day)^a			
Nasal cavity squamous cell carcinoma	0/33 (0%)	12/33 (36%)	16/34 (47%) ^c
Hepatocellular adenoma	2/31 (6%)	2/32 (6%)	1/33 (3%)
Females (mg/kg-day)^a	0	350	640
Nasal cavity squamous cell carcinoma	0/34 (0%) ^d	10/35 (29%) ^c	8/35 (23%) ^c
Hepatocellular adenoma	0/31 (0%) ^f	10/33 (30%) ^e	11/32 (34%) ^e

^aTumor incidence values were not adjusted for mortality.

^bGroup not included in statistical analysis by NCI because the dose group was started a year earlier without appropriate controls.

^c $p \leq 0.003$ by Fisher's Exact test pair-wise comparison with controls.

^d $p = 0.008$ by Cochran-Armitage test.

^e $p \leq 0.001$ by Fisher's Exact test pair-wise comparison with controls.

^f $p = 0.001$ by Cochran-Armitage test.

Source: NCI (1978).

353
354
355
356
357
358
359

• 厚労省の委託で日本バイオアッセイ研究センターが実施した F344 ラットを用いた飲水投与による発がん性試験がある。F344 ラット (雌雄各 50 匹/群) に 1,4-ジオキサン 0、200、1,000、5,000 ppm を 104 週間飲水投与した試験では、雌雄とも 5,000 ppm 群に鼻腔の悪性腫瘍 (主として扁平上皮がん)、肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生増加が認めら

360 れた。また、雄の 5,000 ppm 群には腹膜の中皮腫の発生増加も認められた (産衛 2015)
 361 (JBRC 1990 b) (Kano et al 2009)。

362

363 表 ラット 104 週間飲水投与試験における腫瘍発生頻度 (Kano et al 2009)

Table 3
 The number of rats bearing selected lesions in the nasal cavity, liver, subcutis, mammary gland and peritoneum after oral administration of 1,4-dioxane in the drinking-water for 2 years.

Group (ppm)	Male					Female				
	Control	200	1000	5000	Peto test	Control	200	1000	5000	Peto test
Number of animals examined	50	50	50	50		50	50	50	50	
<i>Nasal cavity</i>										
Squamous cell carcinoma	0	0	0	3	††	0	0	0	7 [#]	††
Esthesioneuroepithelioma	0	0	0	1		0	0	0	1	
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	1		0	0	0	0	
Sarcoma NOS	0	0	0	2		0	0	0	0	
<i>Respiratory epithelium</i>										
Nuclear enlargement	0	0	0	26 ^{**}		0	0	0	13 ^{**}	
Squamous cell metaplasia	0	0	0	31 ^{**}		0	0	0	35 ^{**}	
Squamous cell hyperplasia	0	0	0	2		0	0	0	5	
<i>Olfactory epithelium</i>										
Nuclear enlargement	0	0	5	38 ^{**}		0	0	28 ^{**}	39 ^{**}	
<i>Liver</i>										
Hepatocellular adenoma	3	4	7	32 [#]	††	3	1	6	48 [#]	††
Hepatocellular carcinoma	0	0	0	14 [#]	††	0	0	0	10 [#]	††
Hepatocellular adenoma or carcinoma	3	4	7	39 [#]	††	3	1	6	48 [#]	††
<i>Altered hepatocellular foci</i>										
Acidophilic cell foci	12	8	7	5		1	1	1	1	
Basophilic cell foci	7	11	8	16 [*]		23	27	31	8 ^{**}	
Clear cell foci	3	3	9	8		1	1	5	4	
Mixed cell foci	2	8	14 ^{**}	13 ^{**}		1	1	3	11 [*]	
<i>Subcutis</i>										
Fibroma	5	3	5	12	††	0	2	1	0	
<i>Mammary gland</i>										
Adenoma	0	1	2	2		6	7	10	16 [#]	††
Fibroadenoma	1	1	0	4	††	3	2	1	3	
Adenoma or Fibroadenoma	1	2	2	6	††	8	8	11	18 [#]	††
<i>Peritoneum</i>										
Mesothelioma	2	2	5	28 [#]	††	1	0	0	0	

Note: Lesions in animals which became moribund or died before the end of the 2-year administration period were also scored.

[#] Significantly different from control at $p < 0.05$ by Fisher's exact test.

[#] Significantly different from control at $p < 0.01$ by Fisher's exact test.

^{*} Significantly different at $p < 0.05$ by chi-square test.

^{**} Significantly different at $p < 0.01$ by chi-square test.

†† Significantly different at $p < 0.01$ by Peto's test.

364

365

366 ・B6C3F1 マウスに 1,4- ジオキサン の 0、0.5、1.0 % (雄 : 0、720、830 mg/kg/日相当、
 367 雌 : 0、380、860 mg/kg/日相当) を 90 週間経口 (飲水) 投与した試験では、肝細胞が
 368 んの発生率が雄で 0% 群 (2/49)、0.5% 群 (18/50)、1 % 群 (24/47)、雌で 0% 群
 369 (0/50)、.5%群 (12/48)、1%群 (29/37) であり、雌雄とも 0.5%以上の群で有意に増加
 370 した (産衛 2015)。

371

372 表 マウス 90 週間飲水投与試験における腫瘍発生頻度 (IRIS 2013)

Table 4-7 Incidence of hepatocellular adenoma or carcinoma in B6C3F₁ mice exposed to 1,4-dioxane in drinking water

Effect	Incidence		
	0	720	830
Males (mg/kg-day)^a			
Hepatocellular carcinoma	2/49 (4%) ^b	18/50 (36%) ^c	24/47 (51%) ^c
Hepatocellular adenoma or carcinoma	8/49 (16%) ^b	19/50 (38%) ^d	28/47 (60%) ^c
Females (mg/kg-day)^a			
Hepatocellular carcinoma	0/50 (0%) ^b	12/48 (25%) ^c	29/37 (78%) ^c
Hepatocellular adenoma or carcinoma	0/50 (0%) ^b	21/48 (44%) ^c	35/37 (95%) ^c

^aTumor incidence values were not adjusted for mortality.

^b $p < 0.001$, positive dose-related trend (Cochran-Armitage test).

^c $p \leq 0.001$ by Fisher's Exact test pair-wise comparison with controls.

^d $p = 0.014$.

Source: NCI (1978).

373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384

・厚労省の委託で日本バイオアッセイ研究センターが実施した BDF1 マウスを用いた飲水投与による発がん性試験がある。BDF1 マウス (雌雄各 50 匹/群) に 1,4-ジオキサン の 0、500、2,000、8,000 ppm を 104 週間経飲水投与した試験では、雄に肝細胞腺腫の発生増加が 2,000 ppm 以上の群、肝細胞がんの発生増加が 8,000 ppm で認められた。雌では肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生増加が最低濃度である 500 ppm まで認められた。また、自然発生が稀な鼻腔の悪性腫瘍の発生が少数例ではあるがみられた (鼻腔神経上皮腫が雄 1 例、腺がんが雌 1 例) (産衛 2015) (JBRC b) (Kano et al 2009)。

表 マウス 104 週間飲水投与試験における腫瘍発生頻度 (Kano et al 2009)

Table 5
The number of mice bearing selected lesions in the nasal cavity and liver after oral administration of 1,4-dioxane in the drinking-water for 2 years.

Group (ppm)	Male					Female				
	Control	500	2000	8000	Peto test	Control	500	2000	8000	Peto test
Number of animals examined	50	50	50	50		50	50	50	50	
<i>Nasal cavity</i>										
Adenocarcinoma	0	0	0	0		0	0	0	1	
Esthesioneuroepithelioma	0	0	0	1		0	0	0	0	
<i>Respiratory epithelium</i>										
Nuclear enlargement	0	0	0	31**		0	0	0	41**	
<i>Olfactory epithelium</i>										
Nuclear enlargement	0	0	9**	49**		0	0	41**	33**	
<i>Liver</i>										
Hepatocellular adenoma	9	17	23 [#]	11		5	31 [#]	20 [#]	3	
Hepatocellular carcinoma	15	20	23	36 [#]	††	0	6 [#]	30 [#]	45 [#]	††
Hepatocellular adenoma or carcinoma	23	31	37 [#]	40 [#]	††	5	35 [#]	41 [#]	46 [#]	††

Note: Lesions in animals which became moribund or died before the end of the 2-year administration period were also scored.

[#] Significantly different from control at $p < 0.05$ by Fisher's exact test.

[#] Significantly different from control at $p < 0.01$ by Fisher's exact test.

** Significantly different at $p < 0.01$ by chi-square test.

†† Significantly different at $p < 0.01$ by Peto's test.

385
386
387
388
389
390
391

ク. 神経毒性

・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、協調運動失調、嗜眠を引き起こす (ACGIH 2001)。

392 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

393 ア. 急性毒性

- 394 ・閉鎖され換気のない屋内におけるマスクなしでの作業により 1,4-ジオキサンに 1 週間ば
395 く露され、死亡した症例がある。初めは消化器症状、次いで筋緊張亢進と神経症状が出
396 現した。入院 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
397 壊死、尿細管腔の赤血球像、肝細胞壊死、脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場で
398 のばく露濃度は、208 から 650 ppm (平均 470 ppm) であった (産衛 2015)。
- 399 ・人絹製造工場での 1,4-ジオキサンばく露による死亡例が報告されている。5 名の作業
400 者が高濃度 1,4-ジオキサンに吸入ばく露され、重度の出血性腎炎及び小葉中心性壊死を発
401 症し、約 1 週間後に急性腎不全で死亡した。黄疸は見られなかった。他の労働者は悪心、
402 嘔吐、眼や気道の刺激を訴えた (ACGIH 2001)。
- 403 ・男女それぞれ 6 人のボランティアを、20 ppm 1,4-ジオキサンに 2 時間ばく露したが、「溶
404 剤臭」の感知はあったが、眼、鼻、および喉の不快感、呼吸困難、頭痛、疲労、悪心、
405 めまい、中毒感などの訴えはなく、また血漿中の炎症のマーカー (C-反応性タンパク質
406 およびインターロイキン-6)、及びまばたき頻度、肺機能または鼻の腫脹への有意な影響
407 もなかった (IRIS 2013)。

408

409 イ. 刺激性及び腐食性

- 410 ・1930~40 年代にボランティアを種々の濃度の 1,4-ジオキサンにばく露し、その影響を調
411 べた試験がいくつか報告されている。
- 412 5,500 ppm 1 分間で眼の刺激、鼻と喉の灼熱感、軽度のめまいの申告があり、1,600 ppm 10
413 分間でも、程度は軽減したが同様の申告がなされた。
- 414 1,000 ppm 5 分間では、直ちに臭いが感知され、4 名中 1 名が喉の締め付け感を訴えた。
415 2,000 ppm 3 分間では不快感の訴えはなかった。
- 416 280 ppm 以上で数分間ばく露で鼻と喉粘膜のわずかな刺激、1,400 ppm 数分間では、鼻
417 に痒み、喉に乾きとヒリヒリ感の訴えがあった。
- 418 200 ppm は許容できると報告され、300 ppm では眼、鼻及び喉に刺激があった (IRIS 2013)。
- 419 ・ヒトへの 50 ppm、6 時間、単回吸入ばく露で、眼の刺激が報告されている (IRIS 2013)。

420

421 ウ. 感作性

- 422 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

423

424 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)

- 425 ・1,4-ジオキサンに職業ばく露された労働者の疫学調査として、下記 2 件が報告されてい
426 る。これら両者とも、ヒトに対する影響を示していなかった。ただし、コホートのサイ
427 ズは小さく、また報告症例数は少ない (IRIS 2013)。
- 428 ・テキサス州の化学製造施設で 1,4-ジオキサンにばく露された労働者の死亡率調査が行わ
429 れた。1954~1975 年に同施設の製造プラント及び処理プラントで作業に従事した労働者
430 をコホート (対象者数はそれぞれ 100 名、65 名) として調査が行われた。環境中の 1,4-
431 ジオキサン濃度は、両者とも 25 ppm 未満と推定された。製造プラントでは、他の数種

432 の化学物質へのばく露があり、処理プラントでは、塩化ビニルへのばく露もあった。
433 テキサス州の死亡率データから期待される死亡数と観察された死亡数を比較すると、両
434 コホートとも同等であった（製造プラント：観察値 7.9、期待値 4.9；処理プラント：観
435 察値 4.9、期待値 5）。

436 がんによる死亡は、製造プラントで 2 例、処理プラントで 1 例あったが、合計のがん関
437 連死亡数は、期待値と観察値で有意差はなかった（観察値 3、期待値 1.7）。

438 製造プラントで 2 年間以上 1,4-ジオキサンにばく露された労働者の死亡率を別途評価し
439 たところ、観察値は期待値を上回っていた（観察値 6、期待値 4.1）が、統計学的に、が
440 んによる死亡率または死亡数の有意な上昇／増加は示されなかった（IRIS 2013）。

441 ・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
442 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
443 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）の合計
444 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
445 濃度のシミュレーションでは 0.06～7.2 ppm であった。

446 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
447 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
448 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つ
449 た。腎機能検査と尿検査も正常であった。

450 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
451 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
452 関連した健康上の理由は見当たらなかった。

453 6 名の現従事者の染色体検査で、異常所見はなかった。

454 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
455 人だったが、観察死亡数は 12 人だった。層板状上皮癌と骨髄線維症白血病の 2 例のがん
456 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
457 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）
458 （Thiess et al 1976；反復投与毒性評価のキースタディ）。

459

460

461 オ. 生殖毒性

462 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

463

464 カ. 遺伝毒性

465 ・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
466 （または上昇）はみられなかった（詳細は反復暴露毒性の項を参照）（IRIS 2013）。

467

468 キ. 発がん性

469 ・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率
470 調査では、1975 年時点で製造プラント従事者の 7 人が死亡した。そのうち 2 名ががんに
471 による死亡であった。処理プラント従事者では 5 人が死亡し、そのうち 1 名ががんによる

472 死亡であった。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
473 かった（詳細は反復ばく露毒性の項を参照）（IRIS 2013）。

474

475 発がんの定量的リスク評価

476 US EPA は、1,4-ジオキサンの吸入ユニットリスクを $5 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と報告している。こ
477 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 年間吸入ばく露試験における
478 腫瘍の発生数に基づいて導出された（IRIS 2013）。

479

480 発がん性分類

481 IARC : Group 2B（ヒトに対する発がんの可能性はある）
482 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
483 比較的十分でない）
484 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、
485 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）
486 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）
487 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）

488

489 ク. 神経毒性

490 ・閉鎖され換気のない屋内におけるマスクなしでの作業により 1,4-ジオキサンに 1 週間ば
491 く露され、死亡した症例がある。初めは消化器症状、次いで筋緊張亢進と神経症状が出
492 現した。入院 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
493 壊死、尿細管腔の赤血球像、肝細胞壊死、脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場で
494 のばく露濃度は、208 から 650 ml/m³ であった（産衛 2015）。

495

496 (3) 許容濃度の設定

497 ACGIH TLV : TWA : 20 ppm (72 mg/m³) (1999 年設定)

498 分類/記号 : Skin (1965 年設定) 発がん性分類 A3

499 根拠 : 1,4-ジオキサンの TLV 導出は、部分的には、動物及びヒトにおける本物質
500 の遺伝毒性及び薬物動態に関するデータを併せて考慮したげっ歯類の発がん
501 性データの解釈により異なる。

502 ジオキサンに誘発された腫瘍が、エピジェネティック（非遺伝毒性）な作
503 用機作以外のメカニズムにより生じるという仮説を裏付けるデータはない。

504 げっ歯類では、1,4-ジオキサンを β -ヒドロキシエトキシ酢酸（げっ歯類お
505 よびヒトの両者における主要な尿中代謝物）に代謝する能力が限られている。
506 さらに、げっ歯類を用いた飲水発がん性試験で腫瘍発生頻度の上昇がみられ
507 た用量は、代謝クリアランスの飽和レベルよりも常に高かった。一方、50 ppm
508 のジオキサンの吸入ばく露では、ラットもヒトもクリアランスの飽和を示す
509 証拠は得られていない。

510 ジオキサンへのばく露が非常に高く、蓄積が起これると中毒が起これ、全身
511 傷害が引き起こされ、さらに発がんに至る。通常の 1 次のプロセスで 1,4-ジオ

512 キサンが除去されるようなばく露であれば、動物でもヒトでも毒性は認めら
513 れなかった。対応する NOAEL は、ラットで7時間/日、5日間/週、2年間ば
514 く露で111ppm、ヒトでは職場環境濃度として少なくとも50ppmである。
515 ジオキサンの薬物動態データから、げっ歯類を用いた経口の高用量試験で
516 みられた不均一な (disproportionate) 用量-反応関係は、ミカエリス・メンテ
517 ン条件下における用量-反応関係予測には利用できないことが示される。
518 げっ歯類において肝臓と肺の腫瘍が餌料中 10,000 ppm 近辺でみられたこと、
519 一方、これらの腫瘍が 100 ppm をわずかに超える濃度の2年間吸入ばく露では
520 みられていないことを考慮すると、ジオキサンは、職業性発がん物質として
521 実用的な意味を持たないほどの低活性な動物発がん物質と判断される。
522 この結論は、最長50年間1,4-ジオキサンにばく露された労働者の疫学的評
523 価結果によって裏付けられる。
524 ただし、NIOSHはジオキサンの評価文書において反対の意見を示している。
525 NIOSHは、ジオキサンは、ばく露された労働者に腫瘍を引き起こす可能性が
526 ある一方で、安全ばく露限界を導出できるような情報は現在入手できないと
527 の考え方にに基づき、上限濃度として1ppmを勧告している。
528 ACGIHは、労働者に発生した肝毒性や腎毒性データからTLVを導出すべき
529 であり、動物試験では、これらの影響が有意な発がん反応を引き起こす量の
530 10分の1のばく露で引き起こされることが示されていると判断する。
531 TLV-TWAの25ppmから20ppmへの改定は、他の国際的職業ばく露基準と
532 の調和を促進する目的で制定された。従って、ジオキサンに対しTLV-TWA 20
533 ppmを勧告する。
534 飲水投与による動物の発がん性試験データから、A3(確認された動物発がん
535 性因子であるが、ヒトとの関連は不明)に分類される。
536 動物試験での皮膚吸収性と、ヒトにおける全身毒性への寄与が報告されて
537 いるため、皮膚Skinマークを付与する。
538 SENマークとTLV-STEL値の勧告に十分なデータは得られていない。
539 (ACGIH 2001)。
540
541 日本産業衛生学会 許容濃度：1ppm (3.6mg/m³) (2015年改定)
542 分類/記号：皮(経皮吸収)(1984提案)発がん性分類 第2群B
543 根拠 : 1984年設定の許容濃度は、ラットを1,4-ジオキサン蒸気に111ppm × 7
544 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
545 ことに基づき、その1/10である10ppmが提案された。また、1,4-ジオキサ
546 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
547 収されることから、皮マークが付されている。その上で、技術的に可能なか
548 ぎりいっそう低濃度とすることを求めている。
549 その後の研究によっても、ヒト健康影響についての閾値を直接に推定する
550 にはなお十分な情報は得られていない。ヒトへのばく露では報告がないが、
551 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

552 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、
553 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
554 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
555 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
556 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
557 (10)、発がんの影響としての重大性 (5) を考慮し、これらの障害を示さな
558 いことが期待される濃度として 1 ppm (3.6 mg/m³) が求められる。この値は、
559 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
560 発がん影響の LOAEL 50 ppm に、不確実係数として LOAEL → NOAEL の
561 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/m³)
562 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。
563
564
565 DFG MAK : 10 ppm (37 mg/m³) (2018 年改定提案)、ピーク濃度限度 I (2) (2000 年設
566 定)
567 分類/記号 : H (経皮吸収の危険性あり) (1996 年設定)、妊娠リスクグループ C (2018
568 年改定提案) 発がん性分類 4 (1988 年設定)
569 BAT : β-Hydroxyethoxy acetic acid 400 mg/g creatinine (尿中濃度 ; ばく露作業終了
570 時又はシフト終了時試料採取) (2012 年設定)
571 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。
572 改定前の MAK 値は 20 ppm (72 mg/m³) であり、ラット及びボランティア
573 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
574 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 (MAK 2003)。
575
576 NIOSH REL : Ca, C 1 ppm (3.6 mg/m³) [30-minute]
577 IDLH 500 ppm (NIOSH 1994)
578 根拠 : ジオキサンは揮発性の液体であり、正常皮膚を容易に透過して、腎臓、肝
579 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、
580 発がんの原因ともなる。これは動物試験からの結論であり、ここに勧告した
581 標準の多くはこの結論に基づくものである。ジオキサンは発がん性があり、
582 また皮膚透過性があるため、ジオキサンへの職業ばく露作業とは、非意図的
583 な不純物として存在する場合を除いて、ジオキサンを取り扱う作業場所にお
584 けるすべての作業として定義する。ばく露限度の勧告値は、ジオキサンが腫
585 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
586 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
587 る (NIOSH 1977)。
588 OSHA PEL : 100 ppm (360 mg/m³) [skin]
589 UK WEL : LTEL 20 ppm (73 mg/m³)、Sk
590 OARS WEEL : 設定なし
591

592 引用文献

593 (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and
594 BELs with 7th Edition Documentation, 1,4-DIOXANE (2001)

595 (ACGIH 2018) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs
596 and BELs (Booklet 2018)

597 (ATSDR 2012) Agency for Toxic Substances and Disease Registry A Toxicological Profile for
598 1,4-Dioxane, 2012

599 (EU RAR 2002) European Union: Risk Assessment Report 1,4-DIOXANE CAS No: 123-91-1
600 EINECS No: 204-661-8 RISK ASSESSMENT (2002)

601 (EU CLP) European Chemical Agency (ECHA). Table of harmonised entries in Annex VI to
602 CLP_ATP10
603 <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp> (Giavini et al
604 1985) Giavini, E; Vismara, C; Broccia, ML. Teratogenesis study of
605 dioxane in rats. Toxicol Lett. (1985) 26: 85-88.

606 (IARC 1999) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs Vol. 71
607 1,4-Dioxane (1999)

608 (IARC 2018) International Agency for Research on Cancer (IARC): Agents Classified by the
609 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volumes
610 1-122 (2018)

611 (ICSC 2008) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード
612 (International Chemical Safety Cards) ICSC:0041 1,4-DIOXANE (2008)

613 (ICSC 2008 ; NIHS 2018) 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) : 国際化学物質安全性カード
614 (ICSC), ICSC: 0041、1,4-ジオキサン (2008) NIHS 翻訳 (2018)

615 (IRIS 2013) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA): Integrated Risk Information
616 System (IRIS), Toxicological Review of 1,4-Dioxane; CASRN 123-91-1 (2013)

617 (Kano et al 2009) Kano H, Umeda Y, Kasai T, Sasaki T, Matsumoto M, Yamazaki K, Nagano K,
618 Arito H, Fukushima S. Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in
619 drinking-water to rats and mice for 2 years. Food and Chemical Toxicology. 47
620 (2009) 2776–2784

621 (Kasai et al., 2009) Kasai, T; Kano, H; Umeda, Y; Sasaki, T; Ikawa, N; Nishizawa, T; Nagano, K; Arito,
622 H; Nagashima, H; Fukushima, S. Two-year inhalation study of carcinogenicity and
623 chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol 21, 2009: 889-897.

624 (MAK 2003) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : The MAK-Collection for Occupational
625 Health and Safety, MAK Value Documentation for 1,4-Dioxane , 2003

626 (MAK 2018) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : List of MAK and BAT Values 2018

627 (NIOSH 1994) CDC Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations-Dioxane

628 (NIOSH 2016) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) : NIOSH Pocket
629 Guide to Chemical Hazards, Dioxane (Page last updated: April 11, 2016)

630 (NITE 2005) 製品評価技術基盤機構 (NITE) .化学物質の初期リスク評価 No 13 1,4-ジオ
631 キサン. (2005)

632	(NITE CHRIP)	製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質総合情報検索システム(CHRIP)
633		(確認日 : 2018/09/06)
634	(NTP 2016)	National Toxicology Program. 14th Report on Carcinogens (2016)
635	(OARS 2018)	Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) Occupational Alliance for
636		Risk Science(OARS): OARS WEEL Table (May 7, 2018)
637	(OECD 1999)	Organisation for Economic Co-operation and Development: SIDS Initial
638		Assessment Profile. 1,4-Dioxane (1999)
639	(OSHA 2018)	Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational
640		Chemical Database. DIOXANE (Last updated: 01/31/2018)
641	(Takano et al 2010)	Takano, R; Murayama, N; Horiuchi, K; Kitajima, M; Shono, F; Yamazaki, H.
642		(2010). Blood concentrations of 1,4-dioxane in humans after oral administration
643		extrapolated from in vivo rat pharmacokinetics, in vitro human metabolism, and
644		physiologically based pharmacokinetic modeling. J Health Sci 56: 557-565.
645	(Thiess et al 1976)	Thiess AM, Tress E, Fleig I. Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse von
646		Dioxan-exponierten Mitarbeitern [Industrial-medical investigation results in the
647		case of workers exposed to dioxane]. Arbeitsmedizin, Sozialmedizin,
648		Umweltmedizin (1976) 11: 35-46.
649	(UK/HSE 2011)	U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits
650		(Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of
651		Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
652	(化工日 2018)	化学工業日報社 : 16918 の化学商品 (2018)
653	(環境省 2003)	環境省. 化学物質の環境リスク評価 第2巻. 1,4-ジオキサン (2003)
654	(経産省 2018)	経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (H28 年度実績)
655	(厚労省 2018a)	厚労省: 変異原性試験結果. 1,4-ジオキサン (液体投与). (access on 2018 Oct)
656		http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm
657	(厚労省 2018b)	厚労省: 変異原性試験結果. 1,4-ジオキサン (気体投与). (access on 2018 Oct)
658		http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm
659	(産衛 2015)	日本産業衛生学会 : 許容濃度等の勧告 (2015)、許容濃度の暫定値(2015)の
660		提案理由 1,4-ジオキサン 産業衛生学雑誌 57 巻 178-182 (2015)
661	(産衛 2017)	日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告 (2017 年度)、産業衛生学雑誌 59 巻
662		153-185 (2017)
663	(食安委 2007)	清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について 1,4-ジオキサン.
664		(2007)
665	(JBRC 1990a)	中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. 1,4-ジオキサンの
666		ラット及びマウスを用いた経口 (混水) 投与によるがん原性予備試験 (急性・2 週間・13 週間) 報告書. 平成 2 (1990) 年 2 月 28 日
667		
668	(JBRC 1990b)	中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. 1,4-ジオキサンの
669		ラット及びマウスを用いた経口 (混水) 投与によるがん原性試験. 平成
670		2 (1990) 年 2 月 28 日