

(案)

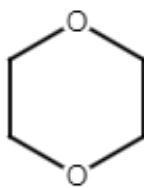
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

1, 4-ジオキサン

優先評価化学物質通し番号 80



令和7年9月

厚生労働省

目 次

有害性評価（人健康影響）	1
1. 有害性評価に関する国内外の評価	1
1-1. 非発がん影響	1
(1) 経口	1
(2) 吸入	3
1-2. 発がん影響	7
(1) 発がん性分類	7
(2) 発がん性の定量的評価	9
1-3. 国内の他法令による規制値等	15
2. 一般毒性	15
2-1. 経口	15
(1) ヒト	15
(2) 実験動物	16
2-2. 吸入	16
(1) ヒト	16
(2) 実験動物	17
3. 生殖発生毒性	17
3-1 経口	18
(1) ヒト	18
(2) 実験動物	18
3-2 吸入	18
(1) ヒト	18
(2) 実験動物	18
4. 変異原性（遺伝毒性）	18
＜本評価における結論＞	21
5. 発がん性	25
5-1 経口	25
(1) ヒト	25
(2) 実験動物	25
5-2 吸入	27
(1) ヒト	27
(2) 実験動物	28
6. その他の有害性に関する情報	29
6-1. 生体内運命（体内動態）	29
＜吸収＞	29
＜分布＞	29
＜代謝＞	29
＜排泄＞	31
6-2. 急性毒性	31

(1) ヒト	31
(2) 実験動物	32
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	32
(1) 刺激性・腐食性	32
(2) 感作性	33
7. 作用機序	33
8. 有害性評価値の導出	35
9. 参照文献	38
9-1. 国内外の評価書・試験報告書	38
9-2. 文献	41
10. (参考) BMD 解析データ	45
10-1. 経口暴露による発がんリスク解析	45
10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析	48

1 有害性評価（人健康影響）

2 はじめに

3 1, 4-ジオキサン（CAS 番号 123-91-1）は、人健康に関する有害性評価の優先度を検討す
4 るため 2010 年に実施されたスクリーニング評価において、人健康影響の有害性クラス「2」、暴
5 露クラス「3」と評価され、優先度「高」となったことから優先評価化学物質として指定するこ
6 とが適当であるとされ、2011 年 4 月 1 日に優先評価化学物質（通し番号 80）に指定された。そ
7 の後、2022 年 3 月 30 日に公表されたリスク評価（一次）評価Ⅰの優先順位付けの結果を踏ま
8 え、詳細なリスク評価としてリスク評価（一次）評価Ⅱを実施することとなった。

9 国内外の評価機関による公表された既存の評価書等及び新しい知見を調査し、9.参照文献に
10 挙げた資料を用いて 1, 4-ジオキサンの有害性評価を実施した。新しい知見の調査は、総合
11 的な評価を実施していた最新の評価書（2022 年末時点）として AICIS⁽¹⁾ (2022) を選定し、その
12 評価年である 2022 年より 2 年遡った 2020 年 1 月 1 日から 2025 年 3 月 12 日までに発表された
13 文献について、PubMed 等のデータベースを活用した文献調査を行った。

14 なお、本評価においては、1, 4-ジオキサンの分子量は 88.11、吸入濃度の単位換算係数は
15 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.273 \text{ ppm}$ 、 $1 \text{ ppm} = 3.66 \text{ mg/m}^3$ （1 気圧 20℃）を用いた⁽²⁾。ただし、引用文献中に吸入
16 濃度の換算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先する。

17 1. 有害性評価に関する国内外の評価

18 国内外の各機関が実施した 1, 4-ジオキサンの中・長期暴露による非発がん影響及び発が
19 ん影響に関する定量的評価（有害性評価値の根拠及び導出方法等）、発がん性及び変異原性（遺
20 伝毒性）に関する定性的評価等について調査した。

21 毒性情報の包括的レビューによる 1, 4-ジオキサンの定量的評価が実施された最も新しい
22 評価書は US EPA (2020, 2024) であった。国内で定量的評価が実施されていたのは、厚生労働省
23 「化学物質のリスク評価検討会」で実施する化学物質による労働者の健康障害の初期リスク評
24 価の資料であるリスク評価書（案）（有害性評価部分）(2018)（以下 厚労省 (2018)と略）であっ
25 た。

26 1-1. 非発がん影響

27 (1) 経口

28 経口暴露による非発がん影響に関する主要な定量的評価について、表 1 に示した。ECHA に

⁽¹⁾ Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme

⁽²⁾ (独) 製品評価技術基盤機構 (NITE)：「化学物質の初期リスク評価書」Ver.1.0 No.13 (2005.5) より

29 は推定無影響レベル (DNEL⁽³⁾) が記載されていたが、参考扱いとする⁽⁴⁾。

30 表 1 1, 4-ジオキサンの経口経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価

評価機関 発表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL/ LOAEL 等	評価値	備考
ECHA dossier (accessed on 2025/3/12)	ラット 2 年間飲水投 与毒性試験 (雄: 0, 9.6, 94, 1,015, 雌: 0, 19, 148, 1,599 mg/kg/day) (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝細胞及び腎尿 細管上皮細胞の 変性・壊死	NOAEL (雄)=9.6 mg/kg/day	DNEL=0.096 mg/kg/day	AF=100
US EPA (2024)	ラット 2 年間飲水投 与毒性試験 (雄: 0, 11, 55, 274 mg/kg/day、雌: 0, 18, 83, 429 mg/kg/day) (Kano <i>et al.</i> 2009)	肝毒性 (逸脱酵 素の増加、肝相 対重量増加、変 異肝細胞巢の増 加)	NOAEL (雄)= 11 mg/kg/day	POD : NOAEL _{HEC} = 2.6 mg/kg	動物からヒトの等価 用量への変換
Health Canada (2021)	ラット 2 年間飲水投 与毒性試験 (雄: 0, 9.6, 94, 1,015, 雌: 0, 19, 148, 1,599 mg/kg/day) (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝細胞壊死	BMDL ₅ =5.4 mg/kg/day	TDI: 5.4 µg/kg/day HBV=0.050 mg /L	雌雄合計の発生例数 から BMD 解析 UF=1,000
IRIS (2013)	同上試験 (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝細胞及び腎尿 細管上皮細胞の 変性・壊死	NOAEL 9.6 mg/kg/day	Chronic RfD=0.03 mg/kg/day	UF=300
ATSDR (2012)	同上試験 (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝細胞及び腎尿 細管上皮細胞の 変性、壊死	NOAEL 9.6 mg/kg/day	Chronic MRL=0.1 mg/kg/day	UF=100
環境省 (2003)	同上試験 (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝細胞の変性、 壊死、肝細胞腺 腫、腎臓の尿細 管上皮細胞の変 性、再生	NOAEL (雄)=9.6 mg/kg/day	MOE=2,400超 (予測最大暴露量 =0.40 µg/kg/day 未満) MOE=29 (浄水場の水源井 戸検出最大濃度 =33 µg/kg/day)	—

31
32 ECHA dossier⁽⁵⁾ (accessed on 2025/3/12) では、経口経路の非発がん影響について、一般人に対
33 する長期暴露に関して、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) を選定し、肝細胞
34 及び腎尿細管上皮細胞の変性と壊死の所見を指標として、雄に対する NOAEL⁽⁶⁾9.6 mg/kg/day を
35 評価係数 (AF) 100 (種差 10、個体差 10) で除して DNEL 0.096 mg/kg/day を算出している。

36 US EPA⁽⁷⁾ (2024) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano 2009) を選定し、肝毒性 (逸
37 脱酵素の増加、肝相対重量増加、変異肝細胞巢の増加) を指標として、雄に対する NOAEL を
38 11 mg/kg/day とし、POD⁽⁸⁾ としてヒト等価 NOAEL (NOAEL_{HEC}⁽⁹⁾)を 2.6 mg/kg/day⁽¹⁰⁾と算出し

⁽³⁾ Derived No Effect Level

⁽⁴⁾ DNEL は、事業者が導出した値であり、ECHA が承認した値ではないため、参考扱いとした。なお、本物質に
ついては定量的評価値に相当する値が他になかったため記載した。

⁽⁵⁾ European Chemical Agency, Dossier

⁽⁶⁾ No Observed Adverse Effect Level

⁽⁷⁾ United States Environmental Protection Agency

⁽⁸⁾ Point of departure (= NOAE/LOAEL, 許容摂取量等を求める際の出発点)

⁽⁹⁾ NOAEL_{HEC}: ヒト等価 NOAEL

⁽¹⁰⁾ NOAEL_{HEC} = NOAEL × (ラット体重 0.35 kg/ヒト体重 70 kg)^{0.25} ≒ 2.6 mg/kg/day

ていた。

Health Canada (2021) では、飲料水中の健康基準値 (HBV⁽¹¹⁾) の設定にあたり、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) を選定し、肝細胞壊死の雌雄合計の発生例数から BMD 解析⁽¹²⁾ にて BMDL₅⁽¹³⁾ 5.4 mg/kg/day を算出し、不確実係数 (UF⁽¹⁴⁾) 1,000 (種差 10、個体差 10、データ不足 [生殖発生毒性の評価が不十分] 10) で除した 5.4 µg/kg/day を耐容一日摂取量 (TDI⁽¹⁵⁾) とし、この値から HBV 50 µg/L⁽¹⁶⁾を算出している。

EPA IRIS⁽¹⁷⁾ (IRIS と略) (2013) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) の雄 94 mg/kg/day 以上にみられた肝細胞及び尿細管上皮細胞の変性・壊死を指標にした NOAEL 9.6 mg/kg/day を UF 300 (種差 10、個体差 10、データ不足 [多世代生殖発生毒性試験の不足] 3) で除して、RfD⁽¹⁸⁾ 0.03 mg/kg/day を算出している。

ATSDR⁽¹⁹⁾ (2012) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) の雄 94 mg/kg/day 以上にみられた肝細胞及び尿細管上皮細胞の変性・壊死を指標にした NOAEL 9.6 mg/kg/day を UF 100 (種差 10、個体差 10) で除して Chronic MRL⁽²⁰⁾ 0.1 mg/kg/day を算出している。

環境省 (2003) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) の肝細胞の変性・壊死、肝細胞腺腫、尿細管上皮細胞の変性・再生を認めない用量である雄ラットの NOAEL 9.6 mg/kg/day を無毒性量等とした。井戸水 (地下水) からの予測最大暴露量 0.40 µg/kg/day 未満から MOE⁽²¹⁾≒2,400⁽²²⁾ 超を算出した。しかし、浄水場の水源井戸からの検出最大濃度 33 µg/kg/day を用いると MOE≒29⁽²³⁾となり、健康リスクについては情報収集が必要であるとしている。

(2) 吸入

吸入暴露による非発がん影響に関する主要な定量的評価について、表 2 に示した。ECHA には推定無影響レベル (DNEL) が記載されていたが、参考扱いとする。

表 2 1, 4-ジオキサンの吸入経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価

評価機関 発表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL/LOAEL 等	評価値	備考
ECHA dossier (accessed on 2025/3/12)	DFG MAK (2019) の MAK 値 10 ppm = 37 mg/m ³ から、一般人の慢性吸入 DNEL 算出			一般人の慢性吸入 DNEL= 6.6 mg/m ³	(労働日数変換 0.71, 労働時呼吸 量変換 0.5, 個人 差 2)
US EPA	雄ラット 2 年間吸	呼吸上皮細	ラット BMCL ₁₀ :	POD の算出	

⁽¹¹⁾ Health-based value

⁽¹²⁾ BenchMark Dose Analysis

⁽¹³⁾ BenchMark Dose Lower confidence limits : 5%発現レベルをもたらす用量-反応曲線の 95%信頼区間下限値

⁽¹⁴⁾ Uncertainty Factor

⁽¹⁵⁾ Tolerable Daily Intake

⁽¹⁶⁾ HBV=5.4 µg/kg/day×70 kg×0.2/1.5L=50 µg/L (70 kg 体重、飲料水デフォルト配分係数 20%、飲水量 1.5L/day)

⁽¹⁷⁾ Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System

⁽¹⁸⁾ Reference Dose

⁽¹⁹⁾ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁽²⁰⁾ Minimal Risk Levels

⁽²¹⁾ Margin Of Exposure

⁽²²⁾ MOE=9.6×1,000×1/10×1/0.4≒2,400

⁽²³⁾ MOE=9.6×1,000×1/10×1/33≒29

(2020, 2024)	入毒性試験 (6 h/day, 5 days/ week) (0, 50, 250, 1,250 ppm) (0, 180, 900, 4,500 mg/m ³) (Kasai <i>et al.</i> 2009)	胞及び嗅上 皮細胞の化 生	4.74 ppm (17.1 mg/m ³)	労働者(8h/day, 5 days/week) : POD: BMCL _{HEC} =12.8 mg/m ³ 一般人(24h/day, 7days/week) : POD: BMCL _{HEC} =3 mg/m ³	労働者: ラット 6h からヒト 8h 暴 露に変換 DAF: 1 一般人: 連続暴露 に変換
DFG MAK (2019)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	近位尿細管 細胞の核腫 大 鼻腔に病理 変化	全身性 NOAEC=50 ppm 局所 LOAEC= 50 ppm	労働時呼吸量 (2), 種差 (2)を考慮し て補正: 50/4=12.5≒10 ppm NOAEC を LOAEC x 1/3 と仮 定: 16.67 ppm	総合して MAK 値 (8h TWA) 10 ppm (37 mg/m ³)
	ヒトボランティア 試験 (50 ppm 6h) (Young <i>et al.</i> 1977)	眼の刺激作 用	NOAEC=20 ppm	発がん性(2)を考慮 して補正	
厚労省 (2018)	ドイツ人労働者 コホート研究 (0.06~0.69 ppm) (Thiess <i>et al.</i> 1976)	最高濃度の 0.69 ppm で も各種検査 で影響なし	NOAEL=0.69 ppm	労働者における評 価レベル=0.7 ppm (2.5 mg/m ³)	暴露時間補正 6/8h, UF=100 (LOAEL 使用 10, 種差 10)
	(参考) 雄ラット同 上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	50 ppm で 鼻腔の上皮 細胞に毒性 所見	LOAEL=50 ppm	労働者における評 価レベル=0.38 ppm (1.35 mg/m ³)	
産衛学会 (2015)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	50 ppm で 鼻腔の上皮 細胞に病変	LOAEL=50 ppm	2 ppm (7.2 mg/m ³)	UF 25 (LOAEL使用10, 種差 pharmacodynamics の差として2.5)
IRIS (2013)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	嗅上皮細胞 の萎縮と呼 吸上皮化生	LOAEL=50 ppm LOAEL POD _{ADJ} = 8.9 ppm LOAEL POD _{HEC} = 32.2 mg/m ³	Chronic RfC =0.03 mg/m ³	UF=1,000 (LOAEL10, 種差 3, 個体差 10, デ ータ不十分 3)
ATSDR (2012)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	同上	LOAEL=50 ppm LOAEL _{ADJ} =8.9 ppm	Chronic MRL =0.03 ppm	UF=300 (LOAEL 使用 10, 個人差 10, 動物からの外 挿 3)
Health Council of the Netherlands (2015)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	鼻病変	LOAEL=50 ppm	8h TWA OEL= 6 ppm (20 mg/m ³)	UF 9 (LOAEL 使 用, 個体差 3)
環境省 (2003)	ラット 2 年間吸入 毒性試験 (7 h/day, 5 days/week) (雌雄: 0, 400 mg/m ³) (Torkelson <i>et al.</i> 1974)	肝臓, 腎臓, 血液に有害 な影響なし	NOAEL=400 mg/m ³ 暴露状況補正 =83 mg/m ³	MOE=18,000 (一般環境大気中 濃度の予測最大量 =0.45 µg/m ³)	—
ACGIH (2001)	ラット同上試験 (Torkelson <i>et al.</i> 1974) ヒト薬物動態試験 (Young <i>et al.</i> 1977)	毒性なし 薬物動態	NOAEL=111 ppm (400 mg/m ³) 1, 4 -ジオキ サンの蓄積が起 こらない職場環 境濃度=50 ppm	TLV-TWA=20 ppm (72 mg/m ³)	—

ECHA dossier (accessed on 2025/3/12) では、DFG MAK⁽²⁴⁾ (2019) の MAK 値 (最大現場濃度) 10 ppm (37 mg/m³) を、労働日数変換 (5/7 days、0.71)、労働時呼吸量変換 (20 m³→10 m³=0.5)、個人差 (2) で変換して、一般人における慢性吸入 DNEL を 6.6 mg/m³⁽²⁵⁾と算出している。

US EPA (2020, 2024) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) (1, 4-ジオキサン蒸気: 0、50、250、1,250 ppm、6 時間/日、週 5 日暴露、0、180、900、4,500 mg/m³ 相当) をキースタディ⁽²⁶⁾に選定し、嗅上皮細胞の呼吸上皮化生や呼吸上皮細胞の扁平上皮化生の発生例数に基づき、BMD 解析により BMCL₁₀⁽²⁷⁾ 4.74 ppm (17.1 mg/m³) を得て、労働者作業時間 (1 日 8 時間、週 5 日労働) に変換し、さらに動物からヒトへの用量補正係数 (DAF: Dosimetric adjustment factor) =1.12 (但し 1 を超える場合は既定値 1.0 を用いる (US-EPA 1994)) で補正し、労働者におけるヒト等価 BMCL_{10HEC}⁽²⁸⁾ 12.8 mg/m³⁽²⁹⁾ を POD として算出している。また、一般人 (1 日 24 時間、週 7 日) に換算して 3 mg/m³⁽³⁰⁾ を POD として算出している。

DFG MAK (2019) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) の全身性 NOAEC⁽³¹⁾ を近位尿細管上皮細胞の核腫大を指標に、50 ppm と判断した。労働時呼吸量の増加 (2)、ラットからヒトへの種差 (2) を考慮して補正し、MAK 値 (最大現場濃度, 8h TWA⁽³²⁾) 10 ppm⁽³³⁾ を導出した。また、上記ラット試験の 50 ppm で、鼻腔局所に病理変化 (呼吸上皮及び嗅上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞萎縮、呼吸上皮化生など) がみられたことから LOAEC⁽³⁴⁾ を 50 ppm と判断し、その 1/3 を NOAEC と仮定して 16.7 ppm とした。これは、1996 年の MAK 値を設定した際のヒトボランティア試験 (Young *et al.* 1977) の眼刺激作用の NOAEC 20 ppm と同じ範囲にあった。さらに、1, 4-ジオキサンは鼻腔に対して発がん性があるため、MAK 値を 2018 年に 20 ppm から 10 ppm に引き下げ、これらを総合して MAK 値を 10 ppm (37 mg/m³) としている。

厚労省 (2018) では、1, 4-ジオキサンに暴露されたドイツ人労働者 (24 名、経験: ~41 年) のコホート研究 (Thiess *et al.* 1976、空気中 1, 4-ジオキサン濃度 0.06~0.69 ppm) において、病理所見及び悪性疾患の徴候も認められず、血液検査の結果も概ね正常であり、肝臓の肥大や黄疸はみられず、腎機能検査も尿検査も正常であったことから、最高濃度 0.69 ppm を NOAEL として、評価レベルを 0.7 ppm (2.5 mg/m³) としている。

また、参考として雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) における 50 ppm 群の鼻腔の上皮細胞に毒性所見 (呼吸上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞の萎縮、嗅

⁽²⁴⁾ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK=Maximum Workplace Concentration)

⁽²⁵⁾ $DNEL=37\text{ mg/m}^3\times0.71\times0.5/2=6.6\text{ mg/m}^3$

⁽²⁶⁾ キースタディとは、各機関の評価書において、定量的評価の根拠とされたものを指す。

⁽²⁷⁾ Benchmark Concentration Limit 10%

⁽²⁸⁾ BMCL human equivalent concentration

⁽²⁹⁾ $BMCL_{HEC}=17.1\text{ mg/m}^3\times6/8=12.8\text{ mg/m}^3$

⁽³⁰⁾ $BMCL_{HEC}=17.1\text{ mg/m}^3\times6/24\times5/7=3\text{ mg/m}^3$

⁽³¹⁾ No observed adverse effective concentration

⁽³²⁾ Time Weighted Average

⁽³³⁾ $50\text{ ppm}/2/2=12.5\approx10\text{ ppm}$

⁽³⁴⁾ Lowest observed adverse effective concentration

上皮細胞の呼吸上皮化生など) がみられたことから、LOAEL⁽³⁵⁾ を 50 ppm とし、暴露時間補正 6/8h、UF 100 (LOAEL10、種差 10) で除して、労働者 (8 時間、週 5 日労働) における評価レベル 0.38 ppm⁽³⁶⁾ (1.35 mg/m³) を算出している。

日本産業衛生学会 (産衛学会と略) (2015) は、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) で観察された呼吸上皮細胞、嗅上皮細胞の変化から得られた LOAEL 50 ppm を UF 25 (LOAEL 使用 10、種差 [pharmacodynamics の差として] 2.5) で除して、非発がん影響の濃度を 2 ppm (7.2 mg/m³) と算出した。ただし、1, 4-ジオキサン⁽³⁷⁾の許容濃度は、発がん影響から求められた 1 ppm (3.6 mg/m³) を採用している (1-2.発がん影響 (2) 発がん性の定量的評価 参照)。

IRIS (2013) では、ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) における嗅上皮細胞の萎縮と呼吸上皮化生を根拠とした LOAEL 50 ppm に基づき、連続暴露条件に補正して、LOAEL POD_{ADJ}⁽³⁷⁾ 8.9 ppm⁽³⁸⁾ (32.2 mg/m³) とし、動物からヒトへの用量補正係数 (DAF=1, US EPA (2020) と同様) で補正したヒト等価 LOAEL POD_{HEC} 32.2 mg/m³を得た。これを UF 1,000 (LOAEL 使用 10、種差 3、個体差 10、データ不十分 3) で除して、慢性参照濃度 (Chronic RfC⁽³⁹⁾) 0.03 mg/m³⁽⁴⁰⁾ を算出している。

ATSDR (2012) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) で観察された鼻腔の呼吸上皮細胞、嗅上皮細胞の変化から得られた非発がん影響の LOAEL 50 ppm を連続暴露に変換し、動物からヒトへの用量補正係数 (DAF=1, US EPA (2020) と同様) で補正し、LOAEL_{ADJ} 8.9286 ppm⁽⁴¹⁾を算出した。これに、UF 300 (LOAEL 使用 10、個人差 10、動物からの外挿 3) で除して、慢性吸入 MRL を 0.03 ppm と算出している。

Health Council of the Netherlands (2015) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) で観察された鼻病変から得られた LOAEL 50 ppm を UF 9 (LOAEL 使用 3、個体差 3) で除して、8hTWA OEL⁽⁴²⁾ を 6 ppm (20 mg/m³) と算出している。

環境省 (2003) では、ラット 2 年間吸入毒性試験 (Torkelson *et al.* 1974) において、肝臓や腎臓、血液に有害な影響を認めない 400 mg/m³を NOAEL とし、暴露状況で補正して無毒性量 83 mg/m³を得た。UF (種差 10) と一般環境大気中濃度の予測最大量 0.45 µg/m³で除し、MOE⁽⁴³⁾≒ 18,000⁽⁴³⁾を算出した。一般環境大気の吸入暴露による健康リスクについては現時点では作業は必要ないとしている。

ACGIH⁽⁴⁴⁾ (2001) では、ラット 2 年間吸入毒性試験 (Torkelson *et al.* 1974) における NOAEL

⁽³⁵⁾ Lowest observed adverse effect level

⁽³⁶⁾ 評価レベル= 50 ppm×6/8h×1/100=0.375≒0.38 ppm (1.35 mg/m³)

⁽³⁷⁾ Point of departure, Adjusted (許容摂取量等を求める際の出発点としての LOAEL)

⁽³⁸⁾ POD_{ADJ} = 50 ppm×6/24h×5/7days=8.9 ppm (32.2 mg/m³)

⁽³⁹⁾ Reference concentration

⁽⁴⁰⁾ Chronic RfC=8.9×3.6×1/1,000 = 0.03 mg/m³

⁽⁴¹⁾ LOAEL_{ADJ} = 50 ppm×6/24 hours×5/7 days×1 (DAF) = 8.9286 ppm, MRL = 8.9286/300≒0.03 ppm

⁽⁴²⁾ Occupational exposure limit

⁽⁴³⁾ MOE = 83 mg/m³×1,000/0.45≒18,000

⁽⁴⁴⁾ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

111 ppm (400 mg/m³)、及びヒトボランティア試験における 1, 4-ジオキサン⁽⁴⁵⁾の蓄積が起こらない職場環境濃度 50 ppm (Young *et al.* 1977) などから、1981 年に TLV-TWA⁽⁴⁵⁾ 25 ppm を設定した (詳細不明)。その後、1999 年に他の国際的職業暴露基準との調和を促進するため、TLV-TWA を 20 ppm に改定している。

1-2. 発がん影響

(1) 発がん性分類

主な機関による発がん性分類 (表 3) 及び定性評価の概要を以下にまとめた。

表 3 1, 4-ジオキサンの発がん性分類

評価機関 発表年	分類	分類基準
日本政府による GHS 分類結果 (2024)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
AICIS (2022)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
US NTP (2021)	R	合理的にヒト発がん性因子であることが予想される
ECHA Scientific report (2021)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
UK HSE (2021)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
EU RAC (2019)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
DFG MAK (2019)	4	実験動物での発がん性は変異原性には基づいていない作用機構によるもので MAK 及び BAT が守られていればヒトに対する発がんのリスクは有意でない物質
ECHA CLH report (2018)	1B	ヒトに対しておそらく発がん性がある
厚労省 (2018)	—	ヒトに対する発がん性が疑われる
産衛学会 (2015)	第 2 群 B	証拠が比較的十分でないが、ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる
IRIS (2013)	L	ヒト発がん性である可能性が高い
ACGIH (2001)	A3	確認された動物発がん因子であるが、ヒトとの関連は不明
IARC (1999)	2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある

日本政府による GHS⁽⁴⁶⁾ 分類結果 (2024) では、ヒトでは発がん性を示す証拠は示されていない。動物試験結果 (雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009)、ラット及びマウスの厚労省委託がん原性試験 (2 年間飲水投与) (1990) より、2 種 2 経路において、腹膜、肝臓、鼻腔を中心に悪性を含む腫瘍の発生増加が認められている) に基づき、EU RAC (2019)、AICIS (2022)、産衛学会 (2015)、IRIS (2013)、ATSDR (2012)、厚労省 (1990) を参照し、発がん性分類について 1B (ヒトに対しておそらく発がん性がある) としている。

AICIS (2022) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) に基づき、動物実験において発がん性に関して十分な証拠があるとしているが、US NTP⁽⁴⁷⁾ (2021)、UK HSE⁽⁴⁸⁾ (2021)、US EPA (2020)、EU RAC⁽⁴⁹⁾ (2019) を参照し、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるとし、発がん性分類について 1B (ヒトに対しておそらく発がん性がある) としている。

⁽⁴⁵⁾ Threshold Limit Value - Time Weighted Average : 作業環境許容濃度

⁽⁴⁶⁾ Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

⁽⁴⁷⁾ US national toxicology program

⁽⁴⁸⁾ United Kingdom Health and Safety Executive

⁽⁴⁹⁾ European Union (EU) Committee for Risk Assessment (RAC)

US NTP (2021) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) に基づき、動物実験で発がん性の十分な証拠があるとしている。ヒトに関しては Buffler *et al.* (1978) のコホート研究を取り上げているが、ヒトに対する発がん性を実証するには十分でないとし、発がん性分類について R (合理的にヒト発がん性因子であることが予想される) としている。

ECHA Scientific report (2021) では、EU RAC (2019) を参照して、発がん性分類について 1B (ヒトに対しておそらく発がん性がある) としている。

UK HSE (2021) では、EU RAC (2019) を参照して、発がん性分類について 1B (ヒトに対しておそらく発がん性がある) としている。

EU RAC (2019) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) に基づき、動物実験で発がん性の十分な証拠があるとしている。ヒトに関しては Buffler *et al.* (1978)、NIOSH (1977) と Thiess *et al.* (1976) のコホート研究について、1A (ヒトに対する発がん性が知られている) 分類の根拠にはならないと判断し、発がん性分類について 1B (ヒトに対しておそらく発がん性がある) としている。

DFG MAK (2019) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) 及び、遺伝毒性に関する報告の用量反応性に基づき、発がん性分類について 4 (実験動物での発がん性は変異原性には基づいていない作用機構によるもので、MAK 値及び生物学的許容値 (BAT⁽⁵⁰⁾) が守られていれば、ヒトに対する発がんのリスクは有意でない物質) としている。

ECHA CLH report⁽⁵¹⁾ (2018) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) に基づき、動物実験において発がん性の十分な証拠があるとしている。ヒトに関しては、1A (ヒトに対しておそらく発がん性がある) 分類の根拠となる報告がないとして、発がん性分類について 1B (ヒトに対して発がん性があるとみなされるべき物質) としている。

厚労省 (2018) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009)、産衛学会 (2015)、IRIS (2013)、IARC⁽⁵²⁾ (1999) を参照し、発がん性分類についてヒトに対する発がん性が疑われるとしている。

産衛学会 (2015) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) とラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) に基づき、ACGIH (2001) と IARC (1999) を参照して、微生物変異原性は陰性であるが、マウス及びラットで発がん性があるとしている。ヒトにおける発がん性は確認できていないとして、発がん性分類について第 2 群 B (証拠が比較的十分でないが、ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる) としている。

⁽⁵⁰⁾ Biological tolerance value

⁽⁵¹⁾ ECHA Harmonised Classification and Labelling (CLH) report

⁽⁵²⁾ International Agency for Research on Cancer

IRIS (2013) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) と雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009)、モルモット及びウサギ 5 日間吸入毒性試験 (Fairley 1934)、及び、コホート研究 (Buefler *et al.* 1978、Thiess *et al.* 1976) に基づき、発がん性分類について L (ヒト発がん性である可能性が高い) としている。

ACGIH (2001) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) とラット 110 週間及びマウス 90 週間飲水投与試験 (NCI 1978) に基づき、発がん性分類について A3 (確認された動物発がん因子であるが、ヒトとの関連は不明) としている。

IARC (1999) では、ラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Yamazaki *et al.* 1994) とコホート研究 (Buefler *et al.* 1978) に基づき、発がん性分類について 2B (ヒトに対して発がんの可能性はある) としている。

(2) 発がん性の定量的評価

① 経口

経口暴露による発がん性に関する主要な定量的評価について表 4 に示した。

表 4 1, 4-ジオキサンを経口経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関 発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ 発がんリスク レベル
UK HSE (2021)	マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (雄: 0, 49, 191, 677 mg/kg/day、雌: 0, 66, 278, 964 mg/kg/day) (Kano <i>et al.</i> 2009)	肝細胞腺腫/がん	T25 (経口) マウス(雌)= 18.4 [#] mg/kg/day (#: 24.7 mg/kg/day の誤り)	SCL は提案なし
US EPA (2020)	同上試験 (Kano <i>et al.</i> 2009)	同上	BMD 解析 MSW time-to-tumor model BMDL ₅₀ =27.0 mg/kg/day BMDL _{50HEC} 3.93 mg/kg/day SF=1.2×10 ⁻¹ (mg/kg/day) ⁻¹	(0.83 µg/kg/day, =10 ⁻⁵ /SF x 1,000) ^s
EU RAC (2019)	同上試験 (Kano <i>et al.</i> 2009)	同上	T25 (経口) マウス(雌)= 18.4 [#] mg/kg/day (#: 24.7 mg/kg/day の誤り)	(1 µg/kg/day, =24.7x1,000/25,000) ^s
ECHA CLH report (2018)	同上試験 (Kano <i>et al.</i> 2009) ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (雄: 0, 11, 55, 274 mg/kg/day、雌: 0, 18, 83, 429 mg/kg/day) (Kano <i>et al.</i> 2009)	同上	T25 (経口) マウス(雄)=92.2 mg/kg/day マウス(雌)=18.4 [#] mg/kg/day (#: 24.7 mg/kg/day の誤り) ラット(雄)=89.4 mg/kg/day ラット(雌)=114.3 mg/kg/day	SCL は提案なし
IRIS (2013)	マウス同上試験 (Kano <i>et al.</i> 2009)	同上	BMD 解析 Log-Logistic model BMDL ₅₀ 32.93 mg/kg/day BMDL _{50HED} 4.95 mg/kg/day SF=1.0×10 ⁻¹ (mg/kg/day) ⁻¹ UR (飲水)=2.9×10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	飲水中 3.5 µg/L (0.14 µg/kg/day 体重 50 kg, 飲水 2L/day) ^s
AICIS (2022)	SCCS (2015) で評価した「一般人の生涯 10 ⁻⁵ レベル発がんリスクは、化粧品内などの含有量を 10 ppm 以下 (55 µg/day 相当) に抑えるべき」とした報告を記載している。			55 µg/day (0.92 µg/kg/day, SCCS 2015)
SCCS (2015)	マウス 2 年間飲水投与毒性試験(雄: 0, 66, 250, 770 mg/kg/day、雌: 0, 77, 320, 1,070 mg/kg/day) (Yamazaki <i>et al.</i> 1994)	肝細胞がん (雌 0/50 例, 77 mg/kg 群 6/50 例=12%)	T25=162 mg/kg/day Human T25 = 23 mg/kg/day 生涯 10 ⁻⁵ 発がんリスク=0.92 µg/kg/day (体重 60 kg=55 µg/day)	0.92 µg/kg/day

食安委 (2007)	ラット 2 年間飲水投与毒性試験(雄: 0, 16, 81, 398 mg/kg/day、雌: 0, 21, 103, 514 mg/kg/day) (Yamazaki <i>et al.</i> 1994)	肝腫瘍及び肝臓の過形成	NOAEL=16 mg/kg/day UF=1,000	TDI=16 µg/kg/day
WHO GDWQ (2005)	ラット同上試験 (Yamazaki <i>et al.</i> 1994)	肝細胞腫瘍増加	線形多段階モデルからの 10 ⁻⁵ 発がんリスク算出: 飲料水濃度= 54 µg/L 肝細胞腫瘍 NOAEL= 16 mg/kg/day, UF=1,000 TDI= 16 µg/kg 飲料水中の等価濃度=48µg/L 両計算から 50 µg/L を採用	飲水中ガイドライン値: 50 µg/L
厚労省 (2003)	ラット同上試験 (Yamazaki <i>et al.</i> 1994)	肝細胞腫瘍	線形マルチステージモデルによる 10 ⁻⁵ 発がんリスクに相当する飲水濃度	飲水中 54 µg/L (2.16 µg/kg/day, 体重 50 kg, 飲水 2L/day) ⁵
参 考				
産総研 (2005)	ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba <i>et al.</i> 1974)	肝臓におけるがんの発生	MOE 算出	

<表中の補足事項>

: UK HSE (2021)、EU RAC (2019)、ECHA CLH report (2018) の「評価値・算出方法」欄: マウス (雌) T25 = 18.4 mg/kg/day は、24.7 mg/kg/day の誤り

§ : 各評価機関の報告書に数値記載はないが、本評価に際して算出した値を括弧内に 10⁻⁵ 発がんリスクレベルとして記載した。

網掛け (AICIS (2022)、SCCS (2015)~厚労省(2003)): これらの評価書は、Yamazaki *et al.* (1994) のデータを用いて記載されているため参考扱いとする。

UK HSE (2021) では、マウス及びラット 2 年間飲水投与試験 (Kano *et al.* 2009) より、最小 T25 値 (雌マウスにおける肝細胞腺腫/がんの担腫瘍動物より算出) が 18.4[#] mg/kg/day であったことから、1, 4 – ジオキサンの発がん効力⁽⁵³⁾ は中程度と判断され、特定濃度規制値 (SCL⁽⁵⁴⁾) は提案されなかった。(表中の補足事項⁽⁵⁵⁾: # 18.4 mg/kg/day は、24.7 mg/kg/day の誤り)

US EPA (2020) では、マウスの 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) をキースタディとし、雌マウスにおける肝細胞腺腫/がんの発生率に基づき、BMD 解析の Multistage Weibull (MSW) time-to-tumor Model から BMDL₅₀ 27.0 mg/kg/day を得て、ヒト体重 (80 kg)、マウス平均体重 (0.0359 kg) に 0.25 乗して、ヒト等価 BMDL_{50HEC} 3.93 mg/kg/day⁽⁵⁶⁾ 及び SF 1.2 × 10⁻¹ (57) (mg/kg/day)⁻¹ を算出している。

EU RAC (2019) では、マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) をキースタディと

⁽⁵³⁾ EC (1999) 及び旧指令 67/548/EEC の基準による、発がん効力の分類 (高効力発がん物質は T25: <1 mg/kg/day、中効力発がん物質は T25: 1~100 mg/kg/day の間、低効力発がん物質は T25: >100 mg/kg/day)

⁽⁵⁴⁾ Specific concentration limit

⁽⁵⁵⁾ ECHA CLH report (2018) に算出方法の詳細が記載されており、雌マウス (投与用量: 0、500、2,000、8,000 ppm: 0、66、278、964 mg/kg/day 相当) における肝細胞腺腫/がんの発生率は、500 ppm 群で 35/50 例 (70%)、対照群で 5/50 例 (10%) で、正味の発生率 66.7% (計算式: (35-5)/(50-5)×100=66.7)。T25= 49 mg/kg/day (500 ppm 摂取量)×25/((35-5)/(50-5)×100)=18.4 mg/kg/day と算出されていた。しかし、500 ppm 雌の摂取量は 49 mg/kg/day ではなく 66 mg/kg/day の誤り、従って、正しくは T25=66 mg/kg/day×25/((35-5)/(50-5)×100) = 27.4 mg/kg/day となる。UK HSE (2021)、EU RAC (2019) 及び ECHA CLH report (2018) 共通の誤り。

⁽⁵⁶⁾ BMDL_{50HEC} = 27.0 mg/kg/day×(0.0359/80)^{0.25} = 3.93 mg/kg/day

⁽⁵⁷⁾ SF = 0.5/3.93 = 1.2×10⁻¹ (mg/kg/day)⁻¹

し、雌マウスにおける肝細胞腺腫/がんの発生率（対照群 5/50 例、500 ppm 群 35/50 例）に基づく T25 値を 18.4[#] mg/kg/day と算出している（表中の補足事項：[#] 18.4 mg/kg/day は 24.7 mg/kg/day の誤り）。

ECHA CLH report (2018) では、マウス及びラット 1, 4-ジオキサン¹の 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) をキースタディとし、肝細胞腺腫/がんの発生率に基づき、マウス及びラットについての各 T25 を算出し（ラット、マウス試験の雌雄各 T25 値は、Table 4 の「評価値・算出方法」欄を参照）、最も小さい値を示した雌マウスの肝細胞腺腫/がんの発生率からの T25 値 18.4[#] mg/kg/day を採用している（表中の補足事項：[#] 18.4 mg/kg/day は、24.7 mg/kg/day の誤り）。

IRIS (2013) では、マウスの 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) をキースタディとし、雌マウスにおける肝細胞腺腫/がんの発生動物数に基づき、BMD 解析 (BMDS ver. 2.1.1.) により解析し、Log-Logistic model から BMDL₅₀ 32.93 mg/kg/day を得た。ヒト体重 (70 kg)、マウスの平均体重 (35.9 g) として、ヒト等価 BMDL_{50HED} 4.95 mg/kg/day⁽⁵⁸⁾ を得て、SF 0.10⁽⁵⁹⁾ (mg/kg/day)⁻¹ 及びユニットリスク (UR、飲水) $2.9 \times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ ⁽⁶⁰⁾ を算出し、飲水による 10⁻⁵ 発がんリスクレベルは 3.5 $\mu\text{g/L}$ ⁽⁶¹⁾ と算出している。

表 4 の網掛け部分²に示した AICIS (2022)、SCCS (2015)、食安委 (2007)、WHO GDWQ (2005)、厚労省 (2003) では、Yamazaki *et al.* (1994) のラット及びマウス 2 年間飲水投与毒性試験の報告書を根拠データにしていたが、Yamazaki *et al.* (1994) のレポートは、その後、摂餌量の再計算や病理組織学的検査の再実施（変異肝細胞巣や肝細胞腺腫に関する見直し）が行われ、修正された最終成績は前述の Kano *et al.* (2009) として報告されている。従って、Yamazaki *et al.* (1994) のデータを参照して記載された評価書は、参考扱いとする。

AICIS (2022) では、SCCS (2015) で評価した「一般人の生涯 10⁻⁵ レベル発がんリスクは、化粧品内などの含有量を 10 ppm 以下 (55 $\mu\text{g/day}$ 相当) に抑えるべき」とした報告を記載しているが、この値を算出するのに Yamazaki *et al.* (1994) のデータを用いている。

SCCS⁽⁶²⁾ (2015) では、化粧品内に微量に含まれる 1, 4-ジオキサンの量を管理して、一般人の発がんリスクを 10⁻⁵ に抑えるには、化粧品内のレベルを 10 ppm 以下 (55 $\mu\text{g/day}$) に抑えるべきであるとした提言⁽⁶³⁾をしており、その算出には、マウス 2 年間飲水投与毒性試験（雄: 0、66、250、770 mg/kg/day、雌: 0、77、320、1,070 mg/kg/day）(Yamazaki *et al.* 1994) から、雌の肝細胞がん発生例数（対照群 0/50 例=0%、77 mg/kg 群 6/50 例=12%）から T25 を 162 mg/kg/day⁽⁶⁴⁾ と算出している。さらに、マウスからヒトへの代謝スケーリングファクターに基づく変換（雌

⁽⁵⁸⁾ $\text{BMDL}_{50\text{HED}} = \text{BMDL}_{50} (32.93 \text{ mg/kg/day}) \times (0.0359/70 \text{ kg})^{0.25} = 4.95 \text{ mg/kg/day}$

⁽⁵⁹⁾ $\text{SF} = 0.5/4.95 = 0.10 (\text{mg/kg/day})^{-1}$

⁽⁶⁰⁾ $\text{UR} = 0.5/(4.95 \times 70 \text{ kg}/2 \text{ L} \times 1,000) = 2.9 \times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ (ヒト体重 70 kg、1 日飲水量 2L として算出)

⁽⁶¹⁾ 飲水による 10⁻⁵ 発がんリスク = $10^{-5}/(2.9 \times 10^{-6}) = 3.5 \mu\text{g/L}$

⁽⁶²⁾ Scientific Committee on Consumer Safety

⁽⁶³⁾ 化粧品 1 日使用量 17.4 g として 10 ppm 含有で 174 $\mu\text{g/day}$ 、経皮 50%吸収で 87 $\mu\text{g/day}$ 、約 65%の化粧品の含有量は 1 ppm であることを考慮すると、実質吸収量は 87 $\mu\text{g/day}$ 以下が予想されることから 10⁻⁵ 発がんリスクをクリアーすると考えている (SCCS 2015)。

⁽⁶⁴⁾ $\text{T25 after 104 weeks} = 104/104 \times 105/104 \times 77 \times 25/12 \text{ mg/kg/day} = 162 \text{ mg/kg/day}$ (105 週目屠殺補正含む)

マウス 25 g、ヒト体重 60 kg) にて、Human T25 を 23 mg/kg/day⁽⁶⁵⁾と算出し、 10^{-5} 生涯発がんリスクを 9.2×10^{-4} mg/kg/day⁽⁶⁶⁾ (0.92 µg/kg/day、体重 60 kg として 55 µg/day) と算出している。

食安委 (2007) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Yamazaki *et al.* 1994) における肝腫瘍 (及び肝臓での過形成) の増加に関する NOAEL=16 mg/kg/day を UF 1,000 (種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 [肝腫瘍] 10) で除して TDI 16 µg/kg/day を算出している。

WHO GDWQ⁽⁶⁷⁾ (2005) は、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (雄:0、16、81、398 mg/kg/day、雌:0、21、103、514 mg/kg/day、Yamazaki *et al.* 1994) における肝細胞腫瘍発生動物数に基づき、線形多段階モデルによって 10^{-5} 発がんリスク飲料水濃度を 54 µg/L と算出している (詳細な記載なし)。一方、肝細胞腫瘍の NOAEL を低用量の 16~21 mg/kg/day と判断し、NOAEL=16 mg/kg/day を UF 1,000 (種差 10、個体差 10、非遺伝毒性発がんに関わる係数 10) にて除して TDI を 16 µg/kg/day とし、飲料水中の等価濃度を TDI の暴露源配分係数 10%適用、体重 60 kg、1 日飲水量 2L として 48 µg/L⁽⁶⁸⁾と算出した。以上の 2 つの方法にて算出された値から飲水中ガイドライン値を 50 µg/L としている。

厚労省 (2003) では、ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Yamazaki *et al.* 1994) をキースタディとし、雌雄ラットへの 1, 4-ジオキサン濃度が 0、200、1,000、5,000 ppm による肝細胞腫瘍の発生率に基づき、線形マルチステージモデルによる 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲水濃度を、0.054 mg/L とした (発がん動物数などの詳細な記載なし)。これにより、飲料水質基準値を 0.05 mg/L と設定している。

以下は、評価値を導出した定量的評価結果ではないため参考扱いとするが、産業技術総合研究所 (産総研と略) (2005)では、ラットの 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) をキースタディとし、肝臓にがんが認められず、かつ毒性試験結果および代謝プロファイルから適当と考えられた 10 mg/kg/day を経口経路の NOAEL とし、この値と一般の集団の経口+経皮暴露量の 95%上限値である 0.079 µg/kg/day との比 Margin of Exposure (MOE) を算出した。MOE は 130,000 と計算され、不確実性係数 1,000 (種差:10、個体差:10、腫瘍性変化:10) を大きく上回っていたことから「リスクの懸念がなく、対策をとる必要はない」と判断できるとしていた。なお、産総研 (2005)では、経口暴露による非発がん影響は、発がん影響と同様に未変化体 (1, 4-ジオキサン) による細胞障害性が原因と考えられており、非発がん影響のヒトにおける評価は、発がん性に関わる評価で担保されるとし、非発がん影響に関わる定量的なリスク評価を行っていない。

⁽⁶⁵⁾ Human T25 = $163 / (60 / 0.025)^{0.25} = 23$ mg/kg/day

⁽⁶⁶⁾ 10^{-5} 生涯発がんリスク = $10^{-5} \times 23 / 0.025 = 9.2 \times 10^{-4}$ = 0.92 µg/kg/day、体重 60 kg として 55 µg/day

⁽⁶⁷⁾ World Health Organization / Guidelines for Drinking-Water Quality

⁽⁶⁸⁾ 飲料水中の等価濃度 = $16 \mu\text{g/kg/day} \times 0.1 \times 60 \text{ kg} / 2 \text{ L} = 48 \mu\text{g/L}$

262 ② 吸入

263 吸入暴露による発がん影響について主要な定量的評価について表5に示した。

264 表5 1, 4-ジオキサン¹の吸入経路の発がん性に関する国内外の定量的評価

評価機関 発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ 発がんリ スクレレベル
UK HSE (2021)	雄ラット2年間吸入毒性試験 (6時間/日、週5日) (雄: 0, 50, 250, 1,250 ppm (0, 180, 900, 4,500 mg/m ³) (Kasai <i>et al.</i> 2009)	腹膜中皮腫	T25 (吸入)=46.6 mg/kg/day (ECHA CLH report 2018 と同じ)	(1.9 µg/kg/day =46.6/25,000) [§]
US EPA (2020)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	鼻腔扁平上皮がん/肝細胞 腺腫・がん/腹膜中皮 腫/腎細胞がん/乳腺線 維腺腫/乳腺腺腫/ジ ンバル腺腫/皮下線維腫	<労働者> UR (吸入)=1.18×10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹ BMCL _{10HEC} =84.6 mg/m ³	<労働者> (8.47 µg/m ³ = 10 ⁻⁵ / (1.18×10 ⁻⁶)) [§]
EU RAC (2019)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	腹膜中皮腫	T25 (吸入)=46.6 (mg/kg/day) (ECHA CLH report 2018と同じ)	SCL は 提案なし (1.9 µg/kg/day =46.6/25,000) [§]
ECHA CLH report (2018)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	腹膜中皮腫 (腹膜中皮腫の発生率: 250 ppm 群 14/50 例 =28%対照群 2/50 例 =4% 正味の発生率の 25%か ら T25 65.2 mg/kg/day 算出)	1, 4-ジオキサン蒸 気は100%吸収すると 仮定250 ppm群の暴露 量65.2 mg/kg/dayを 1日当たりに換算 (週5日暴露) T25 = 65.2×5/7=46.6 mg/kg/day	SCL は 提案なし (1.9 µg/kg/day =46.6/25,000) [§]
厚労省 (2018)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	鼻腔扁平上皮がん/肝細胞 腺腫/腹膜中皮腫	<労働者> 「閾値あり」の場合 NOAEL 50 ppm UF 100 (種差 10, がん の重大性に基づく不確 実係数 10), 暴露時間 補正(6/8h) =0.38 ppm (1.35 mg/m ³) 「閾値なし」の場合 IRIS 2013 より UR (吸 入)=5×10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	— (2 µg/m ³) [§]
産衛学会 (2015)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	発がんに関する NOAEL= 50 ppm	UF=50 (種差 10, 発がん の影響としての重大 性 5) 許容濃度=1 ppm (3.6 mg/m ³)	—
IRIS (2013)	雄ラット同上試験 (Kasai <i>et al.</i> 2009)	鼻腔扁平上皮がん/肝細胞 腺腫/腹膜中皮腫/腎 細胞がん/乳腺線維腺腫 /乳腺腺腫/ジンバル腺 腫/皮下線維腫	UR (吸入)=5×10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹ BMCL _{10 HEC} =19.5 mg/m ³	(2 µg/m ³) [§]
参 考				
産総研 (2005)	ラット2年間吸入毒性試験 (Torkelson <i>et al.</i> 1974)	400 mg/m ³ (111 ppm)で も腫瘍の増加腫及び非 腫瘍性変化の発生認め ず [§]	MOE 算出	

265 <表中の補足事項>

266 §: 各評価機関の評価書に数値記載はないが、本評価に際して算出した値を括弧内に 10⁻⁵発がんリスクレベルとして記載し
267 た。

UK HSE (2021) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) (雄 : 0、50、250、1,250 ppm、6 時間/日、週 5 日、2 年間暴露) における腹膜中皮腫の発生動物数から求めた T25 を 46.6 mg/kg/day としている。

US EPA (2020) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) をキースタディとし、鼻腔扁平上皮がん、肝細胞腺腫/がん、腹膜中皮腫、腎細胞がん、乳腺線維腺腫、皮下線維腫を含む全ての腺腫/がんの発生率に基づき、BMD 解析 (BMDS ver. 2.704) により解析し、BMCL₁₀ 31.3 ppm を得て、ppm から mg へ単位換算 (×3.6) し、暴露時間 (6 時間/日、週 5 日) を労働者の暴露時間 (8 時間/日、週 5 日) に変換し、労働者におけるヒト等価 BMCL_{10HEC} 84.6 mg/m³ ⁽⁶⁹⁾ 及び UR (吸入) $1.18 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ ⁽⁷⁰⁾ を算出している。

EURAC (2019) 及び ECHA CLH report (2018) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) をキースタディとし、腹膜中皮腫の発生率に基づき、T25 を算出した。統計学的に有意な腹膜中皮腫の発生率の増加は、中間用量 (250.9 ppm) 以上群でみられ、250.9 ppm (904.27 mg/m³ ⁽⁷¹⁾) 群において 14/50 例 (28%) であった。なお、対照群の発生率は 2/50 例 (4%) であった。正味の発生率は 25% $(= (14-2)/(50-2) \times 100)$ 。また、1, 4-ジオキサン蒸気は 100% 吸収すると仮定し、暴露量 (雄ラット体重 500 g、呼吸量 6L/h、1 日 6 時間、週 5 日の暴露) を 46.6 mg/kg/day ⁽⁷²⁾ と算出している。

厚労省 (2018) では、発がん性に関して「閾値あり」と判断する場合は、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) における発がん性に関する NOAEL (50 ppm) を、暴露時間 (6 時間/日、週 5 日) を労働者の暴露時間 (8 時間/日、週 5 日) に換算し、UF 100 (種差 10、がんの重大性に基づく不確実係数 10) で除した 0.38 ppm (1.35 mg/m³) ⁽⁷³⁾ を労働者に対する評価値として算出している。また、発がん性に関して「閾値なし」と判断する場合には、IRIS (2013) を参照し、UR (吸入) を $5 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている。

産衛学会 (2015) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) の発がんに関する NOAEL 50 ppm を UF 50 (種差 10、発がんの影響としての重大性 5) で除して、許容濃度 1 ppm (3.6 mg/m³) を算出している。

IRIS (2013) では、雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) の雄ラットにみられた複合腫瘍担癌動物数 (鼻腔扁平上皮がん、肝細胞腺腫/がん、腹膜中皮腫、腎細胞がん、乳腺線維腺腫、皮下線維腫を含む全ての腺腫/がん) に基づき、BMD 解析 (BMDS ver.2.2 beta) により得られた BMCL₁₀ 30.3 ppm から、ヒト連続暴露変換にて BMCL_{10HEC} 19.5 mg/m³ ⁽⁷⁴⁾ を算出して、UR (吸入) $5 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ ⁽⁷⁵⁾ を算出している。

以下は、評価値を導出した定量的評価結果ではないため参考扱いとするが、産総研 (2005)で

⁽⁶⁹⁾ $\text{BMCL}_{\text{HEC}} = 31.3 \text{ ppm} \times 88.1/24.45 \times 6/8 = 84.5 \text{ mg}/\text{m}^3$

⁽⁷⁰⁾ $\text{UR} = 0.1/84.6/1,000 = 1.18 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

⁽⁷¹⁾ $\text{ppm} \rightarrow \text{mg}/\text{m}^3 \text{ 換算} = 250.9 \times 3.6 \approx 904.27 \text{ mg}/\text{m}^3$

⁽⁷²⁾ 暴露量 = $904 \text{ mg}/\text{m}^3 / 1,000 \times 6\text{L}/\text{h} \times 6\text{h}/\text{day} \times 0.5 \text{ kg} \times 5/7 \text{ days} = 46.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$

⁽⁷³⁾ 評価レベル = $50 \text{ ppm} \times 6/8\text{h} \times 5/5 \times 1/100 = 0.375 \text{ ppm} = 1.35 \text{ mg}/\text{m}^3$

⁽⁷⁴⁾ $\text{BMCL}_{10\text{HEC}} = 30.3 \text{ ppm} \times 6/24\text{h} \times 5/7 \text{ days} \times 3.6 = 19.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ (6h/day, 5/7 days, 1 ppm = 3.6 mg/m³)

⁽⁷⁵⁾ $\text{UR (吸入)} = 0.10/19.5 / 1,000 = 5 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

は、ラットの2年間吸入毒性試験 (Torkelson *et al.*1974) をキースタディとし、非腫瘍性変化も腫瘍の増加もなかったとされている気中濃度 400 mg/m³ (111 ppm) を暴露時間 (7 時間/日) 及び暴露日数 (5 日間/週) で補正した 83 mg/m³ を吸入経路の NOAEL とした。この値を体重当たり 1 日当たりの暴露量に換算した 25 mg/kg/day と一般の集団の吸入暴露量の 95% 上限値である 0.072 µg/kg/day との比 MOE は 350,000 と計算され、不確実性係数 1,000 (種差: 10, 個体差: 10, 腫瘍性変化: 10) を大きく上回っていたことから「リスクの懸念がなく、対策をとる必要はない」と判断できるとしていた。

1-3. 国内の他法令による規制値等

国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について表 6 にまとめた。

表 6 1, 4-ジオキサンの国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質 (中環審第 9 次答申の 71)
水質汚濁防止法	一般排水基準：0.5 mg/L 地下水浄化基準：0.05 mg/L 排水基準を定める省令の一部を改正する省令の一部を改正する省令 (平成 24 年 5 月 23 日環境省令第 15 号) 水質汚濁防止法施行規則の一部を改正する省令 (平成 24 年 5 月 23 日環境省令第 14 号)
水道法	水道水質基準：0.05mg/L 以下 水質基準に関する省令 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号)
環境基本法	水質環境基準：0.05 mg/L 以下 地下水環境基準：0.05 mg/L 以下 土壌環境基準：0.05 mg/L 以下 水質汚濁に係る環境基準について (平成 21 年 11 月 30 日環境省告示 78 号) 地下水の水質汚濁に係る環境基準について (平成 21 年 11 月 30 日環境省告示 79 号) 土壌の汚染に係る環境基準についての一部を改正する件 (平成 28 年 3 月 29 日環境省告示第 30 号)
室内濃度指針値	設定されていない
労働安全衛生法	管理濃度：10 ppm 令和 2 年 4 月 22 日厚生労働省告示第 192 号「作業環境評価基準」別表 (第 2 条関係) 「16 の 3 1, 4-ジオキサン 10 ppm」

2. 一般毒性

各機関の評価書において、評価値導出の根拠となったキースタディを収集し、その概要を以下にまとめた。

2-1. 経口

(1) ヒト

経口暴露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974 ; ECHA dossier (accessed on 2025/3/12)、Health Canada (2021)、IRIS (2013)、ATSDR (2012)、産総研 (2005)、環境省 (2003) のキースタディ) では、6~8 週齢の Sherman ラット (雌雄各群 60 例) に 1, 4-ジオキサン (純度不明) を 0、0.01、0.1、1% (雄 : 0、9.6、94、1,015 mg/kg/day、雌 : 0、19、148、1,599 mg/kg/day 相当) の用量で 716 日間飲水投与した。その結果、1%群の雌雄では、対照群と比較して、有意な体重の低値がみられ、投与 4 か月までにほぼ半数が死亡した。その他の群の生存率は対照群と同等であった。病理組織学的検査では、非発がん影響として、0.1%以上の群の雌雄に肝細胞の変性と壊死、腎尿細管上皮細胞の変性と壊死がみられた。

以上の結果から、本評価では、本試験における非腫瘍性変化の NOAEL を 9.6 mg/kg/day (雄の 0.01%の用量) と判断した。

ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009 ; US EPA (2020) のキースタディ) では、F344/DuCrj ラット (雌雄各群 50 例) に 1, 4-ジオキサン (純度 99%以上) を 0、200、1,000、5,000 ppm (雄 : 0、11、55、274 mg/kg/day、雌 : 0、18、83、429 mg/kg/day 相当) の用量で 2 年間飲水投与した。その結果、雌雄ともに 5,000 ppm 群で体重増加の抑制及び最終体重の減少、血清中の肝酵素 (AST、ALT、LDH、ALP) の増加、1,000 ppm 以上の群の雄で肝相対重量の増加、変異肝細胞巢の増加がみられた。

以上の結果から、本評価では、本試験における非腫瘍性変化の NOAEL を 11 mg/kg/day (雄の 200 ppm の用量) と判断した。

マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009 ; US EPA (2020) のキースタディ) では、Crj:BDF1 マウス (雌雄各群 50 例) に 1, 4-ジオキサン (純度 99%以上) を 0、200、1,000、8,000 ppm (雄 : 0、49、191、677 mg/kg/day、雌 : 0、66、278、964 mg/kg/day 相当) の用量で 2 年間飲水投与した。その結果、8,000 ppm 群の雌で死亡率が増加し、雌雄ともに体重増加率の減少、最終体重の減少、飲水量の減少がみられ、1,000 ppm 以上の群ではヘモグロビンとヘマトクリットの減少、血清中の肝酵素 (AST、ALT、LDH、ALP) の増加、相対肺重量の増加、鼻腔粘膜の炎症、嗅上皮細胞の萎縮または鼻腔の炎症などが観察された。

以上の結果から、本評価では、本試験における非腫瘍性変化の NOAEL を 49 mg/kg/day (雄の 200 ppm の用量) と判断した。

2-2. 吸入

(1) ヒト

ドイツ人労働者を対象に横断的に実施されたコホート研究 (Thiess *et al.* 1976 ; IRIS (2013)、厚労省 (2018) から二次引用) では、1, 4-ジオキサンに暴露された 1, 4-ジオキサン製造の現役従事者 (24 名、経験 5~41 年)、他作業就労中の現役従事者 (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) の合計 74 名を調査した。空気中 1, 4-ジオキサン濃度は、プラント調査時において 0.06~0.69 ppm、過去におけるシミュレーション濃度は 0.06~7.2 ppm であった。現役の 1, 4-ジオキサン製造従事者及び他作業従事者について、徹

底的な臨床検査、X 線検査、血液検査が行われたが、いずれの労働者にも病理所見は認められず、悪性疾患の徴候もみられなかった。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みられなかった。腎機能検査と尿検査は正常であった。退職労働者について、医療記録をレビューした結果、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-ジオキサン暴露に関連した健康上の理由（例えば、肺気腫、関節炎）は見当たらなかった。6名の現役1, 4-ジオキサン製造従事者の染色体検査において、異常所見はなかった。死亡統計は74名を対象とした。1964～1974年における期待死亡数は14.5人だったが、観察死亡数は12人であった。2件の腫瘍（lamella epithelial carcinoma 及び myelofibrosis leukemia）がみられたが、死因との関連性はないと考えられた。がんの標準化死亡比（SMR）は、対照集団と有意な差はなかった（全人口 SMR=0.83、65～75 歳男性の SMR=1.61）。

(2) 実験動物

雄ラット 2 年間吸入毒性試験（Kasai *et al.* 2009 ; US EPA (2020)、DFG MAK (2019)、IRIS (2013) のキースタディ）では、F344/DuCrj ラット（各群雄 50 例）に 1, 4-ジオキサン蒸気（純度 99% 以上）を 0、50、250、1,250 ppm (0、180、900、4,500 mg/m³) の用量で 2 年間吸入暴露（6 時間/日、週 5 日）した。その結果、1,250 ppm 群では、死亡率の増加、体重増加抑制、肝臓及び肺相対重量の増加、ヘモグロビン、MCV、MCH の減少、AST、ALT、ALP、 γ GTP の上昇、尿 pH の低下がみられ、病理組織学的検査では、50 ppm 以上の群で呼吸上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞の萎縮、嗅上皮細胞の呼吸上皮化生がみられ、250 ppm 以上の群では近位尿細管上皮細胞の核腫大、呼吸上皮細胞の扁平上皮化成、1,250 ppm では肝細胞に小葉中心性壊死及び海綿状変性がみられた。

以上の結果から、本評価では、本試験における非腫瘍性変化の LOAEL を 50 ppm と判断した。

ラット 2 年間吸入毒性試験（Torkelson *et al.* 1974 ; 産総研 (2005)、環境省 (2003)、ACGIH (2001) のキースタディ）では、Wistar ラット（雌雄各群 192 例）に、1, 4-ジオキサン蒸気を 0 及び 111 ppm (400 mg/m³) の用量で 2 年間吸入暴露（7 時間/日、週 5 日）した。その結果、1, 4-ジオキサン暴露の雄ラットにおいて、血中尿素窒素、ALP 及び白血球数の減少、赤血球数の増加がみられたが、いずれも正常範囲内の変化とされた。また、雌雄ともに肝臓、腎臓を含む主要臓器の肉眼的及び病理組織学的変化はみられなかった。

以上の結果から、本試験における非腫瘍性変化の NOAEL を 111 ppm としていたが、本評価では、単用量の試験であることから NOAEL を採用しない。

3. 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関する情報（試験数）は乏しく、経口経路ではラット発生毒性に関する試験が 1 つあるが、吸入経路に関しては、安定化剤として 1, 4-ジオキサンを少量含む 1, 1, 1-トリクロロエタンのラット及びマウスの発生毒性試験しかない。このように、1, 4-ジオキサンの生殖発生毒性を十分に評価するうえで必要な生殖毒性（2 世代試験等）及び児動物の発達に関する情報は得られなかった。

387 3-1 経口

388 (1) ヒト

389 経口暴露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

390 (2) 実験動物

391 ラット経口投与による発生毒性試験 (Giavini *et al.* 1985 : US EPA (2020)、DFG MAK (2019)、
392 厚労省 (2018)、産衛学会 (2015)、IRIS (2013) に掲載) では、妊娠 Sprague Dawley (SD) ラット
393 (各群 18~20 例) の妊娠 6~15 日目に 1, 4-ジオキサン (純度 99%) を 0、0.25、0.5、1.0
394 mL/kg/day (0、250、500、1,000 mg/kg/day 相当) の用量で強制経口投与した。その結果、1,000
395 mg/kg/day 群では、母動物の摂餌量が投与期間初期に減少し、投与期間後期には増加したが、体
396 重増加量は軽度に低下した。また、1,000 mg/kg/day 群では胎児体重の低値、胸骨分節の骨化遅
397 延を認めた。

398 以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 500 mg/kg/day と判断した。

399 3-2 吸入

400 (1) ヒト

401 吸入暴露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られなかった。

402 (2) 実験動物

403 1, 4-ジオキサンを対象とした吸入暴露による実験動物の生殖発生毒性に関する情報は得
404 られなかった。なお、1, 4-ジオキサンを 3.5%含む 1, 1, 1-トリクロロエタン 300 ppm
405 の発生毒性試験 (Schwetz *et al.* 1975 ; 環境省 (2003)、AU NICNAS ⁽⁷⁶⁾ (1998) に掲載) があるの
406 で、参考情報として記載した。

407 SD ラット (雌 23 例) 及び Swiss Webster マウス (雌 13 例) の妊娠 6 日目から 15 日目に吸
408 入暴露 (1, 4-ジオキサンの用量として 32 ppm、7 時間/日) した。その結果、胎児への影響
409 は認められなかったと報告されている。この試験は、1, 4-ジオキサン単体による試験では
410 ないため、本評価では参考扱いとする。

411 4. 変異原性 (遺伝毒性)

412 調査した範囲において、ヒトの遺伝毒性に関する情報は得られなかった。

413 表 7 及び表 8 に、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験結果の概要をまとめた。

414 1, 4-ジオキサンは、ほとんどの *in vitro* 試験で陰性を示すが、*in vivo* 試験に関しては、陰

⁽⁷⁶⁾ Australia, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme、名称変更により現在は Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS)

性、陽性の両方の結果が混在し、変異原性の有無を結論付けるには証拠が不十分としている評価書もあるが、多くの評価機関では「直接的な変異原性はなく、酸化ストレス等を介した二次的な遺伝毒性作用が認められる」と評価している。主な評価機関による変異原性（遺伝毒性）の定性評価の結論を以下に記載した。

日本政府による GHS 分類結果 (2024) では、*in vitro* 試験はいずれも陰性を示したこと、*in vivo* 試験では陰性、陽性が混在し一貫性がなかったが、小核試験で陽性を示した用量は 2000 mg/kg 以上と高用量であったこと、高濃度暴露による酸化ストレスが、活性酸素システムの調節不全を引き起こし、DNA 鎖切断や DNA 付加体などの遺伝毒性事象を引き起こす (Lafranconi *et al.* 2023) こと、また、*in vivo* 試験の高用量では遺伝毒性が見られる場合があるが、本物質が変異原性であるとする証拠は不十分である (US EPA 2020) ことなどを理由に、*in vivo* 試験の高用量で見られた陽性知見は間接的な影響と判断し、区分に該当しないとしている。

ECHA dossier (accessed on 2025/3/12) では、1, 4-ジオキサンは *in vitro* 試験において陰性を示し、*in vivo* 試験では、点突然変異や染色体異常誘発を示す陽性結果も得られているが、高用量レベルでのみみられたことに注目する必要があるとし、科学的証拠の重みづけから、1, 4-ジオキサンは変異原性を示さないと結論づけられるとしている。

AICIS (2022) では、1, 4-ジオキサンは *in vitro* で遺伝毒性を誘発しなかったことから、直接的な変異原性の可能性はないものと考えられるが、利用可能なデータは、生殖細胞変異原性の分類には十分ではないとしている。

ECHA Scientific report (2021) では、細菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験は陰性であるが、*in vivo* 試験の一部は陽性であった。この陽性結果は、主に 2,000 mg/kg を超える高用量でみられ、細胞増殖の誘導につながる細胞毒性に起因した非遺伝毒性による変化と判断されるが、2000 mg/kg 以下の用量で小核陽性が認められた試験もあり、二次的な作用機序として遺伝毒性機序があることは否定できないとしている。

Health Canada (2021) では、1, 4-ジオキサンは、多くの *in vitro* 試験で遺伝毒性を示さず、遺伝毒性が観察された場合は細胞毒性を伴っていた。また、*in vivo* 突然変異及び DNA 修復は陰性で、小核試験では陽性と陰性結果が認められた。1, 4-ジオキサンによる *in vivo* での DNA 損傷に関する研究は不明確であり、低用量では遺伝毒性がなく、陽性結果は高用量のみでみられたとしている。

US EPA (2020) では、高用量での *in vivo* 遺伝毒性に関する証拠はあるが、科学的証拠の重み付けに基づき、「1, 4-ジオキサンに変異原性がある、あるいは、変異原性作用様式を通じてがんを誘発すると結論付けるには証拠が不十分である」と結論付けている。

EURAC (2019) では、1, 4-ジオキサンは *in vitro* で遺伝毒性を誘発せず、直接的な変異原性を示さなかった。*in vivo* 試験では、骨髓細胞と肝細胞におけるいくつかの試験で小核形成の増加を示したが、末梢血細胞では示さず、結果は一貫していなかった。最終的に 1, 4-ジオキサンの変異原性に対する CLP 規制 (Classification, Labelling and Packaging Regulation) による

分類はできないと判断している。

厚労省 (2018) では、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断している。

ECHA CLH report (2018) では、1, 4-ジオキサンは、ほとんどの *in vitro* 試験で陰性を示す一方で、*in vivo* 試験においては、小核試験で限界用量を超える用量で陽性を示すとの報告や細胞増殖の指標である複製 DNA 合成試験で陽性を示すとの報告があることから、二次作用機序としての遺伝毒性機序を除外することはできない。結論として、1, 4-ジオキサンは哺乳類細胞において *in vivo* で変異原性を示す。従って、1, 4-ジオキサンを生殖細胞変異原性物質として区分 2 (ヒトの生殖細胞に遺伝性突然変異を誘発する可能性があるため、ヒトに懸念をもたらす物質) に分類することが推奨されるとしている。

(補足コメント：ただし、上記 EURAC (2019) では、最終的に 1, 4-ジオキサンの変異原性に対する CLP 規制による分類はできないと判断している)。

Health Council of the Netherlands (2015) では、重要な *in vitro* 試験では陰性であったが、*in vivo* 試験の一部では予想外に制限用量を超える用量で主に陽性であったことから、1, 4-ジオキサンは、非確率的⁽⁷⁷⁾ 遺伝毒性物質であると考えるべきであり、陽性結果は細胞毒性、ひいては増殖誘導によるものであると結論することができる。細胞増殖のマーカーとしての複製 DNA 合成を測定する試験で認められた陽性結果は、この作用機序を裏付けている。一方、小核試験では、制限用量である 2,000 mg/kg 未満の用量でも時折陽性結果が認められたことから、二次作用機序としての確率的遺伝毒性機序を排除することはできない。しかし、全体としては、1, 4-ジオキサンは哺乳類細胞において *in vivo* で変異原性を示すが、主に非確率的遺伝毒性機序によって作用するとしている⁽⁷⁸⁾。

ATSDR (2012) では、1, 4-ジオキサンは *in vitro* 試験で遺伝毒性を示さず、*in vivo* 試験では、その多くが陰性であったとしている。

食安委 (2007) では、遺伝毒性・発がん性試験のまとめの項目において、1, 4-ジオキサンは、ほとんどの *in vitro* 試験で陰性であり、マウスの肝細胞を用いた小核試験で陽性であったが、この陽性反応は非遺伝毒性のメカニズムによるものであらうと結論付けられている。また、ラットを用いた DNA 合成、DNA 修復試験で 1,000 mg/kg 以下では陰性であることと、1, 4-ジオキサンによるラット・マウスの発がん性が、明らかに遺伝毒性を介したものとは言えないとしている。

産総研 (2005) では、調査した範囲内の遺伝毒性に関する実験的証拠の多くが陰性を示しているとして、1, 4-ジオキサンの発がんメカニズムを判断する際に 1, 4-ジオキサンが非遺伝毒性物質であるとしている。

⁽⁷⁷⁾ 「非確率的」とは、その影響がランダムではなく、特定の条件や刺激に依存して発生するということを指す

⁽⁷⁸⁾ 補足コメント：主に、制限用量を超える用量で陽性を示すが、陽性の結果は、細胞毒性や増殖誘導によるものと判断されるとの主旨

NITE⁽⁷⁹⁾(2005) では、*in vitro* 試験で、ネズミチフス菌での復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、大腸菌を用いた DNA 修復試験で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であり、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE⁽⁸⁰⁾) 試験で代謝活性化した場合は陰性で、活性化しない場合に弱い陽性を示し、肝臓の初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS⁽⁸¹⁾) 試験でも陰性を示していること、*in vivo* 試験で、マウスを用いた小核試験では陰性を示し、その他、雄の F344 ラットを用いた UDS 試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性を示していることから、1, 4-ジオキサンは遺伝毒性を示さないとしている。

EU RAR⁽⁸²⁾ (2002) では、*in vitro* で染色体異常誘発作用及び変異原性作用がみられていないが、*in vivo* のキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性、C57BL6 マウスを用いた経口投与試験の 1 件で陽性を示し、またアルカリ溶出試験において *in vitro* 及び *in vivo* ともに、高用量で DNA 鎖の切断が起こることが指摘されているなど、1, 4-ジオキサンが弱い遺伝子毒性を有する可能性を示唆する結果がいくつか報告されてはいる。しかし、全体的な証拠の重みづけに基づくと、1, 4-ジオキサンは遺伝毒性を有さない物質であると判断されるとし、さらに肝毒性が発現する用量で DNA 付加体が認められなかったことも、これを裏づけるものとしている。

＜本評価における結論＞

遺伝毒性試験結果及び上記の国内外の評価機関による判断などを参考に、本評価における結論を記載した。

1, 4-ジオキサンは、Ames 試験を含む *in vitro* 試験では、ほぼ陰性を示した。唯一陽性を示した SCE 試験の 10.5 mg/mL は非常に高い濃度で、生物学的妥当性⁽⁸³⁾ が乏しいと判断される（濃度 5 mg/mL までは陰性）。

In vivo で陽性を示した骨髄小核試験は、高用量暴露で陽性との結果があるが、再現性が乏しく、動物の系統差があるなど、遺伝毒性ハザードとして認識するには一貫性がなく、その陽性反応は生物学的妥当性が乏しいと判断される。

In vivo 肝臓小核試験の高用量で見られた陽性結果は、多くが部分肝切除手法を用いた非生理的条件による試験であること、また、幼若動物を用いた試験では、成獣と肝臓代謝機能が異なるため、生物学的妥当性に疑問が残ることが挙げられる。

また、Gi *et al.* (2008) による *gpt delta transgenic rat* (*gpt delta* TGR と略) の肝臓を用いた遺伝子突然変異試験（16 週間飲水投与）では、最高用量 5,000 ppm（442 mg/kg/day 相当の高暴露）のみで突然変異の増加、DNA 修復酵素 (MGMT⁽⁸⁴⁾) の誘導がみられた。OECD テストガイドラ

⁽⁷⁹⁾ National Institute of Technology and Evaluation

⁽⁸⁰⁾ Sister chromatid exchange

⁽⁸¹⁾ Unscheduled DNA synthesis test

⁽⁸²⁾ European Union Risk Assessment Report

⁽⁸³⁾ 試験条件が自然環境や生理的条件に近いこと

⁽⁸⁴⁾ Methyl guanine methyl transferase.

イン 488 (OECD TG488) ⁽⁸⁵⁾では、1 日 1 回 28 日間の反復投与を求めており、「8 週間を超える投与期間については、感度が増加する可能性はあるものの、長期投与でクローン性増殖による突然変異体頻度の見かけの増加が生じることもある」としている。これら高暴露のみの陽性結果、OECD TG488 からの逸脱は、本試験結果の規制利用時には慎重な解釈が必要と考えられる。

さらに、上記 *gpt delta* TGR での肝臓における DNA 付加体形成を解析したところ、8-OHdG ⁽⁸⁶⁾ が検出された (Totsuka *et al.* 2020)。著者らは、8-OHdG は活性酸素種から生成され、酸化ストレス関連の付加体であることが知られていることから、肝臓における突然変異増加のメカニズムには、酸化ストレスが関与している可能性が高いこと、遺伝毒性発がん物質の MeIQx ⁽⁸⁷⁾ の投与量と、MeIQx が核酸塩基に直接結合して形成される MeIQx-DNA 付加体との間には直線関係が認められるのに対し、二次的な反応を介して形成されと考えられる酸化ストレス-DNA 付加体 (8-OHdG) は、直線的な用量反応関係を欠いているとされることから、Gi *et al.* (2008)による試験においてみられた 1, 4-ジオキサン投与による突然変異誘発のメカニズムは、DNA との直接的な結合作用を必要としない可能性があると考えられている (Totsuka *et al.* 2020)。なお、8-OHdG は対照群でも認められている。

また、遺伝毒性に関する Cho *et al.* (2022) の AOP ⁽⁸⁸⁾ 報告では、酸化的 DNA 損傷と突然変異及び染色体異常 (小核) が関連づけられている。すなわち、本物質による小核の陽性は、酸化的 DNA 損傷による二次的な影響であることが示唆される。また、Itoh and Hattori (2019) のラット末梢血 *pig-a* 試験 ⁽⁸⁹⁾では、3000 mg/kg までの単回経口投与で陰性であった (15 日後及び 30 日後)。このことは、本実験条件下において、本物質あるいは代謝物の全身循環物には、突然変異作用はないことを示唆している。

これらの知見を総合的に考察すると、本物質による *in vivo* での陽性反応 (骨髓細胞小核、肝小核、肝突然変異) は、高暴露による酸化ストレスに基づく二次的な陽性が示された結果であり、直接的な遺伝毒性 (変異原性) を示すものではないと判断した。

表 7 主な *in vitro* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果		文献 (引用元の評価書)
				S9-	S9+	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1530 TA1535 TA1537	Fluctuation test	ND	—	—	Khudoley <i>et al.</i> 1987 (NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレインキュベーション法 (ラット及びハムスター S9)	100-10,000 100-10,000 100-10,000 100-10,000	— — — —	— — — —	Haworth <i>et al.</i> 1983 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	ネズミチフス菌 TA1535 TA100	ND	(mg/plate) 5.17-103 5.17-103	— —	— —	Stott <i>et al.</i> 1981 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007,

⁽⁸⁵⁾ トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験

⁽⁸⁶⁾ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

⁽⁸⁷⁾ MeIQx : 2-Amino-3,8-dimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxaline

⁽⁸⁸⁾ Adverse Outcome Pathway 有害性発現経路: 化学物質が生体内でどのように有害な影響を及ぼすかを説明するための概念的なフレームワーク

⁽⁸⁹⁾ Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A Assay

	TA98 TA1538 TA1537		5.17-103 5.17-103 5.17-103	— — —	— — —	ATSDR 2012, US EPA 2020)
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌 WP2 (pKM101) WP2uvrA (pKM101)	プレート法及びブレイン キューベーション法	156-5,000 156-5,000 156-5,000 156-5,000 156-5,000 156-5,000	— — — — — —	— — — — — —	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食 安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
マウス リンフ オーマ tk 試験	L5178Y 細胞	4 時間処理	1,250-5,000 (µg/mL)	—	—	McGregor <i>et al.</i> 1991 (NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	L5178Y 細胞	3 時間処理 24 時間処理 3 時間処理-2%S9 濃度 3 時間処理-5%S9 濃度	(µg/mL) 1,250-5,000 1,250-5,000 1,250-5,000 1,250-5,000	— — —	— — —	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食 安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
小核試 験	CHO-K1 細胞	5 時間処理-42 時間回復 44 時間処理-0 時間回復	(µg/mL) 1,250-5,000 1,250-5,000	— —	— —	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食 安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
染色体 異常試 験	CHO-WBL 細胞	-S9mix 10.5 時間処理 +S9mix 2 時間処理	1,050-10,500 1,050-10,500	—	—	Galloway <i>et al.</i> 1987 (NITE 2005, ATSDR 2012, EU RAR 2019, US EPA 2020)
	CHO-K1 細胞	5 時間処理-18 時間回復 20 時間処理-24 時間回復 20 時間処理-0 時間回復 44 時間処理-0 時間回復 5 時間処理-42 時間回復	(µg/mL) 1,250-5,000 1,250-5,000 1,250-5,000 1,250-5,000 1,250-5,000	— — — — —	— — — — —	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食 安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
SCE 試 験	CHO-WBL 細胞	-S9mix 約 25 時間処理 +S9mix 2 時間処理	(µg/mL) 1,050-10,500 1,050-10,500	+	—	Galloway <i>et al.</i> 1987 (NITE 2005, ATSDR 2012, EU RAR 2019, US EPA 2020)
	CHO-K1 細胞	3 時間処理-23 時間回復 26 時間処理	(µg/mL) 1,250-5,000 1,250-5,000	— —	— —	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食 安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
酵母異 数性試 験	Saccharomyces cerevisiae, D61.M	4 時間処理	1.48-4.75(%)	—	—	Zimmermann <i>et al.</i> 1985 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
不定期 DNA 合 成(UDS) 試験	ラット初代肝細胞	ND	10 ⁻⁸ -1 M	—	—	Stott <i>et al.</i> 1981 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	ラット初代肝細胞	ND	0.001, 0.01, 0.1, 1 mM	—	ND	Goldsworthy <i>et al.</i> 1991 (EU CLH Report 2018)
DNA 修 復試験	E. coli K-12、 343/636 株、 343/591 株	90 分処理	1,150 mmol/L	—	—	Hellmér & Bolcsfoldi 1992 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)

—：陰性、+：陽性、ND: Not described（文献中に記載なし）

表 8 主な *in vivo* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果	文献 (引用元の評価書)
遺伝子変異	<i>gpt</i> delta TGR F344	16 週間経口	200, 1,000,	<i>gpt</i> 突然変異,	Gi <i>et al.</i> 2018

試験 (<i>gpt</i> assay)	ラット肝臓 (6 週齢) <i>gpt</i> delta TGR F344 ラット肝臓 (6 週齢) Wild-type F344 ラ ット肝臓 (3 週齢)	(飲水) 投与 16 週間経口 (飲水) 投与 16 週間経口 (飲水) 投与	5,000 ppm 0.2, 2, 20 ppm 2, 20, 200, 2,000, 5,000 ppm	MGMT 誘導 + (5,000 ppm) <i>gpt</i> 突然変異 — GST-P 陽性細胞 巢 + (≥2,000 ppm)	(EPA 2020, ECHA dossier accessed on 2025/3/12)
遺伝子変異 試験 (<i>Pig-a</i> assay)	ラット, F344, 雄, 末梢血	単回経口投与 後 15 日または 30 日後検査	1,000, 2,000, 3,000 mg/kg	—	Itoh and Hattori 2019 (EPA 2020, ECHA dossier accessed on 2025/3/12)
ラット肝 小核試験	ラット, F344, 雄 ・ 幼若ラット法 ・ 部分肝切除 1 日 前投与法 ・ 部分肝切除 1 日 後投与法	・ 2 日間経口 投与して 4 日 後検査 ・ 切除前日に 単回投与して 5 日後検査 ・ 切除翌日に 単回投与して 3 日後検査	1,000, 2,000, 3,000 mg/kg	+ (1,000, 2,000, 3,000 mg/kg) + (1,000, 2,000, 3,000 mg/kg) + (2,000, 3,000 mg/kg)	Itoh and Hattori 2019 (EPA 2020, ECHA dossier accessed on 2025/3/12)
マウス肝 小核試験	マウス, CD-1, 雄	単回経口投与 後, 1 日目に部 分肝切除し, 6 日目に検査	1,000-3,000 mg/kg	+ (2,000 mg/kg 以上)	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
ラット 骨髓細胞 小核試験	ラット, F344, 雄	単回経口投与 後 24 または 48 時間	1,000, 2,000, 3,000 mg/kg	—	Itoh and Hattori 2019 (EPA 2020, ECHA dossier accessed on 2025/3/12)
マウス 骨髓細胞 小核試験	マウス, CBA 雄	単回強制経口 投与後 24 時間	1,800 mg/kg	—	Tinwell & Ashby 1994 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	マウス, C57BL6 雄	単回強制経口 投与後 24 時間	3,600 mg/kg	—	Tinwell & Ashby 1994 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	マウス, C57BL6 雌雄	単回強制経口 投与後 24, 48 時間	450-3,600 mg/kg (雄) 5000 mg/kg (雌)	+ (900-3,600 mg/kg) +	Mirkova 1994 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	マウス, BALB/c 雄	単回強制経口 投与後 24 時間	5,000 mg/kg	—	Mirkova 1994 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	マウス, B6C3F1 雄	・ 単回腹腔内 投与後 24 時間 ・ 3 日間連続 投与後 24, 48 時間	2,000-4,000 mg/kg 500, 1,000, 2,000 mg/kg ×3 (daily dose)	再現性がなく、 用量依存性を示 さない散発的な 陽性結果 (明確な結論が得 られなかった)	McFee <i>et al.</i> 1994 (食安委 2007, ATSDR 2012)
	マウス, CD-1, 雄	24 時間間隔で 2 回腹腔内投 与後 24, 48, 72 時間	500, 1000, 2000, 3200 mg/kg×2	—	Morita <i>et al.</i> 1994 (US EPA 2020) Morita <i>et al.</i> 1997
	マウス, CD-1, 雄 3 週齢 骨髓及び肝臓	5 日間強制経 口投与後 24 時 間目	1,500, 2,500, 3,500 mg/kg×5	+ (骨髓, 1,500 mg/kg×5 以上) + (肝臓, 2,500 mg/kg×5 以上)	Roy 2005 (ATSDR 2012, US EPA 2020)

マウス 末梢血 小核試験	ICR マウス (雄)	強制経口投与 後 48 時間	1,000, 2,000, 3,000 mg/kg	—	Morita & Hayashi 1998 (NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
伴性劣性致 死試験	ショウジョウバエ Carton-S 雄, Basc, 雌	給餌	35,000 ppm	—	Yoon <i>et al.</i> 1985 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
	ショウジョウバエ Carton-S 雄, Basc, 雌	注射	50,000 ppm	—	Yoon <i>et al.</i> 1985 (EU RAR 2002, NITE 2005, ATSDR 2012, US EPA 2020)
ラット肝 DNA 損傷	ラット, SD (CD 種)雌	2 回投与 (解剖 の 21 及び 4 時 間前)	168, 840, 2,550, 4,200 mg/kg	＋ (2,550, 4,200 mg/kg)	Kitchin <i>et al.</i> 1990 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)
DNA 合成	ラット, SD, 雄 肝細胞	単回強制経口	10, 100, 1,000 mg/kg	—	Stott <i>et al.</i> 1981 (EU RAR 2002, NITE 2005)
		飲水, 11 週間	10, 1,000 mg/kg	＋ (1,000 mg/kg)	Stott <i>et al.</i> 1981 (EU RAR 2002, NITE 2005)
	ラット, F344, 雄 肝細胞	単回強制経口 後 24, 48 時間	1,000, 1,500, 2,000 and 4,000 mg/kg	＋ (24h : 1,000- 2,000 mg/kg で 用量依存あり, 細胞毒性なし 48 h : 細胞毒 性なし)	Miyagawa <i>et al.</i> 1999 (EU CLH Report 2018)
DNA 修復 DNA アルキ ル化	ラット, SD, 雄	単回強制経口	1,000 mg/kg	— —	Stott <i>et al.</i> 1981 (EU RAR 2002, 食安委 2007, ATSDR 2012)
不定期 DNA 合成(UDS) 試験	ラット, F344, 雄	飲水, 8 日間	1%溶液	—	Goldsworthy <i>et al.</i> 1991 (EU RAR 2002, NITE 2005, 食安委 2007, ATSDR 2012, US EPA 2020)

540 — : 陰性、+ : 陽性

541 5. 発がん性

542 5-1 経口

543 (1) ヒト

544 経口暴露によるヒトの発がん性に関する情報は得られなかった。

545 (2) 実験動物

546 マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009 ; UK HSE (2021)、US EPA (2020)、EU RAC
547 (2019)、ECHA CLH report (2018)、IRIS (2013) のキースタディ) において、Crj:BDF1 マウス (雌
548 雄各群 50 例) に 1, 4-ジオキサン (純度 99%以上) を 0、500、2,000、8,000 ppm (雄 : 0、
549 49、191、677 mg/kg/day、雌 : 0、66、278、964 mg/kg/day 相当) の用量で 2 年間飲水投与した。
550 その結果、雄では、2,000 ppm 以上の群で肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん複合、8,000 ppm 群で
551 肝細胞がんの用量依存的で統計学的に有意な増加、2,000 ppm 群で肝細胞腺腫の統計学的に有意
552 な増加が認められた。雌では、500 ppm 以上の群で肝細胞がん、肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん
553 複合の用量依存的で統計学的に有意な増加、500 及び 2000 ppm 群で肝細胞腺腫の統計学的に有

554 意な増加が認められた。また、8,000 ppm 群では、鼻腔に神経上皮細胞腫が雄 1 例、腺がんが雌
555 1 例認められた。観察した担腫瘍動物数を表 9 に示した。

556 表9 マウス2年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) における担腫瘍動物数

飲水中 1, 4-ジオキサン濃度 (ppm)	0	500	2,000	8,000	Peto 検定
雄：投与量 (mg/kg/day)	0	49	191	677	
雄例数	50	50	50	50	
鼻腔：神経上皮腫	0	0	0	1	
肝臓：肝細胞腺腫	9	17	23**	11	
肝細胞がん	15	20	23	36**	↑↑
肝細胞腺腫/がん 複合	23	31	37**	40**	↑↑
雌：投与量 (mg/kg/day)	0	66	278	964	
雌例数	50	50	50	50	
鼻腔：腺がん	0	0	0	1	
肝臓：肝細胞腺腫	5	31**	20**	3	
肝細胞がん	0	6*	30**	45**	↑↑
肝細胞腺腫/がん 複合	5	35**	41**	46**	↑↑

557 フィッシャーの正確確率検定: *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, Peto 検定: ↑↑: $p \leq 0.01$

558 ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009 ; UK HSE (2021)、ECHA CLH report (2018) の
559 キースタディ) において、F344/DuCrj ラット (雌雄各群 50 例) に 1, 4-ジオキサン (純度 99%
560 以上) を 0、200、1,000、5,000 ppm (雄 : 0、11、55、274 mg/kg/day、雌 : 0、18、83、429 mg/kg/day
561 相当) の用量で 2 年間飲水投与した。その結果、雌雄ともに 5,000 ppm 群で鼻腔の悪性腫瘍 (主
562 として扁平上皮がん)、肝細胞腺腫及び肝細胞がん、乳腺腫瘍の用量依存的で統計学的に有意な
563 増加が認められた。また、雄の 5,000 ppm 群には腹膜の中皮腫の用量依存的で統計学的に有意
564 な増加も認められた。観察した担腫瘍動物数を表 10 に示した。

565 表10 ラット2年間飲水投与毒性試験 (Kano *et al.* 2009) における担腫瘍動物数

飲水中 1, 4-ジオキサン濃度 (ppm)	0	200	1,000	5,000	Peto 検定
雄 投与量 (mg/kg/day)	0	11	55	274	
雄例数	50	50	50	50	
鼻腔：扁平上皮がん	0	0	0	3	↑↑
神経上皮腫	0	0	0	1	
横紋筋肉腫	0	0	0	1	
肉腫 (詳細不明)	0	0	0	2	
肝臓：肝細胞腺腫	3	4	7	32**	↑↑
肝細胞がん	0	0	0	14**	↑↑
肝細胞腺腫/がん 複合	3	4	7	39**	↑↑
腹膜：中皮腫	2	2	5	28**	↑↑
乳腺：線維腺腫/腺腫	1	2	2	6	↑↑
線維腺腫	1	1	0	4	↑↑
腺腫	0	1	2	2	
皮下：線維腫	5	3	5	12	↑↑
雌 投与量 (mg/kg/day)	0	18	83	429	
雌例数	50	50	50	50	
鼻腔：扁平上皮がん	0	0	0	7**	↑↑
神経上皮腫	0	0	0	1	
横紋筋肉腫	0	0	0	0	
肉腫 (詳細不明)	0	0	0	0	
肝臓：肝細胞腺腫	3	1	6	48**	↑↑
肝細胞がん	0	0	0	10**	↑↑
肝細胞腺腫/がん 複合	3	1	6	48**	↑↑
腹膜：中皮腫	1	0	0	0	

乳腺：線維腺腫/腺腫	8	8	11	18*	↑↑
線維腺腫	3	2	1	3	
腺腫	6	7	10	16*	↑↑
皮下：線維腫	0	2	1	0	

フィッシャーの正確確率検定: *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ 、Peto検定: ↑↑: $p \leq 0.01$

ラット 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974 ; US EPA (2020)、EU RAC (2019)、ECHA CLH report (2018) に掲載) では、6～8 週齢の Sherman ラット (雌雄各群 60 例) に 1, 4-ジオキサン (純度不明) を 0、0.01、0.1、1% (雄: 0、9.6、94、1,015 mg/kg/day、雌: 0、19、148、1,599 mg/kg/day 相当) の用量で 716 日間飲水投与した。その結果、1%群で肝臓における悪性腫瘍及び鼻腔扁平上皮がんの統計学的に有意な増加が認められた (表 11)。

表11 ラット2年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) における担腫瘍動物数

飲水中 1, 4-ジオキサン濃度 (%)	0	0.01	0.1	1
用量 雄/雌 mg/kg/day	0/0	10/19	94/148	1015/1599
雌雄合計例数	120	120	120	120
肝臓：肝臓がん(すべてのタイプ)	2	0	1	12 ^a
肝臓：肝細胞がん	1	0	1	10 ^b (6 M, 4F)
鼻腔：扁平上皮がん	0	0	0	3 ^c (1M, 2F)

フィッシャーの正確確率検定: ^a: $p=0.00022$, ^b: $p=0.00033$, ^c: $p=0.05491$ 、

M: Male, F: Female、記載の無い欄: 性別不明

AICIS (2022)、SCCS (2015) のキースタディとされたマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Yamazaki *et al.* 1994) は試験結果の見直しが行われたため (1-2 (2) ①経口の項参照)、本評価では採用しなかった。

また、キースタディではないが、US EPA (2020) には、ラット 110 週間飲水投与試験 (NCI 1978) 及びマウス 90 週間飲水投与試験が掲載されていた。

Osborne-Mendel ラット (雌雄各群 35 例) に 1, 4-ジオキサンを雄: 0、240、530 mg/kg/day、雌: 0、350、640 mg/kg/day の用量で 110 週間飲水投与した。その結果、鼻腔扁平上皮がんの発生率は、雌雄において有意に増加した (雄: 0/33、12/33、16/34、雌: 0/34、10/35、8/35)。また、雌において、用量に依存した肝臓腺腫の有意な増加が認められた (0/31、10/33、11/32)。

B6C3F1 マウス (雌雄各群 50 例) に 1, 4-ジオキサンを雄: 0、720、830 mg/kg/day、雌: 0、380、860 mg/kg/day の用量で 90 週間飲水投与した。その結果、雌雄ともに、用量に依存して肝細胞腺腫又はがんの発生率が増加した (雄: 8/49、19/50、28/47、雌: 0/50、21/48、35/37)。

しかし、これらのラット、マウス試験はともに、対照群 (0 mg/kg/day) として他試験のデータ (matched-control data) を使用し、用量設定幅が狭く、死亡例が多いなど、US EPA (2020) ではデータの信頼性が低いとされていたため、本評価では使用しなかった。

5-2 吸入

(1) ヒト

以下の情報があつたが、いずれも 1, 4-ジオキサンの暴露と発がんとの関連は見い出されていない。

1, 4-ジオキサンに暴露された作業員のコホート研究 (Buffler *et al.* 1978 : 厚労省 (2018)、IRIS (2013) に掲載) によると、テキサス州の化学製造施設で 1954 年以降に低濃度 1, 4-ジオキサン暴露を受けていた製造工場 (100 人) 及び加工場 (65 人) の前向き死亡率調査 (環境中の 1, 4-ジオキサン濃度は、両者とも 25 ppm 未満と推定) では、1975 年時点で製造工場 (従事者の 7 人が死亡した。そのうち 2 名ががんによる死亡であった。加工場従事者では 5 人が死亡し、そのうち 1 名ががんによる死亡であった。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かった (製造工場 : 観察値 7.9、期待値 4.9、加工場 : 観察値 4.9、期待値 5)。

1, 4-ジオキサンの大気濃度と乳がん発生率に関する大規模コホート研究 (Garcia *et al.* 2015、US EPA (2020) に掲載) によると、カリフォルニアの教師 (1995 年～2011 年に、現役及び退職した女性教師及び管理者) の参加者 (112,378 名の女性) における乳がん発生率と 1, 4-ジオキサンの大気濃度暴露の関係を調査したが、統計学的に有意な関連性はみられなかった。

(2) 実験動物

雄のラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009 : UK HSE (2021)、US EPA (2020)、EU RAC (2019)、ECHA CLH report (2018)、厚労省 (2018)、産衛学会 (2015)、IRIS (2013) のキースタディ) では、F344/DuCrj ラット (各群 50 例) に 1, 4-ジオキサン蒸気を 0、50、250、1,250 ppm (0、180、900、4,500 mg/m³) の用量で 6 時間/日、週 5 日、2 年間吸入暴露した。その結果、腹膜中皮腫、鼻腔扁平上皮がん、肝細胞腺腫/がん、腎細胞がん、乳腺線維腺腫、ジンバル腺の腺腫、皮下線維腫が発生し、鼻腔扁平上皮がんと肝細胞腺腫は 1,250 ppm 群で、腹膜中皮腫が 250 ppm 以上の群で、皮下線維腫が 250 ppm 群で、統計学的に有意な発生率の増加を示した。観察した担腫瘍動物数を表 12 に示した。

表 12 雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009) における担腫瘍動物数

1, 4-ジオキサン蒸気濃度 (ppm, 吸入)	0	50	250	1,250	Peto 検定
mg/m ³	0	180	900	4,500	
雄例数	50	50	50	50	
鼻腔：扁平上皮がん	0	0	1	6*	↑↑
肝臓：肝細胞腺腫	1	2	3	21**	↑↑
肝臓：肝細胞がん	0	0	1	2	
腎臓：腎細胞がん	0	0	0	4	↑↑
腹膜：中皮腫#	2	4	14**	41**	↑↑
乳腺：線維腺腫	1	2	3	5	↑
乳腺：腺腫	0	0	0	1	
ジンバル腺：腺腫	0	0	0	4	↑↑
皮膚：皮下線維腫	1	4	9**	5	

フィッシャーの正確確率検定: *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ 、Peto 検定 : ↑: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

#: 同施設 (日本バイオアッセイ研究センター) F344/DuCrj 雄ラットを用いた 10 年間 (2005-2014 年) の吸入試験での中皮腫の背景値は 18/697 例、発生率 2.6% (最小 0～最大 6%) (高信 健司ら 2015)

ラット 2 年間吸入毒性試験 (Torkelson *et al.* 1974 : 産総研 (2005)、環境省 (2003)、ACGIH (2001) のキースタディ) では、Wistar ラット (雌雄各群 192 例) に、1, 4-ジオキサンを 0 及び 111 ppm (400 mg/m³) の用量で 2 年間吸入暴露 (7 時間/日、週 5 日) した。その結果、1, 4-ジオ

622 キサン暴露に関連したと思われる腫瘍は認められなかった。

623 6. その他の有害性に関する情報

624 6-1. 生体内運命（体内動態）

625 US EPA (2020) では、1, 4-ジオキサンの体内動態に関するヒト及びラットの情報を以下の
626 ようにレビューしている。

627 <吸収>

628 1, 4-ジオキサンの経口吸収を評価するためのヒト情報はなかった。

629 雄ラットに [¹⁴C]-1, 4-ジオキサン 10、100、1,000 mg/kg を単回投与、又は 10、1,000 mg/kg/day
630 を 17 回連続投与したところ、消化管から速やかに吸収され、放射能の 75～98%が尿中に、1～
631 2%が糞中に回収された (Young *et al.* 1978 a, b)。また、1, 4-ジオキサン 65 mg/kg を単回経口
632 投与した雄ラットでは、投与 1 時間後に最大血中濃度に達し、8 時間後には血中に検出された
633 が、12 時間後には検出されなくなった (Take *et al.* 2012)。

634 1, 4-ジオキサンを 50 ppm の濃度で吸入暴露した 4 人の成人男性ボランティアを対象とし
635 た研究では、速やかに血漿中に取り込まれ、6 時間後までに定常状態に近づいた (Young *et al.*
636 1977)。また、20 ppm の濃度で 8 時間吸入暴露された研究では、平均血中濃度が 4 時間後に 0.98
637 mg/L、8 時間後に 1.1 mg/L で、4 時間以内に定常状態に近づいたことが示された。さらに、吸
638 入暴露の各時間中に 10 分間運動したボランティアでは平均血中濃度が高く、4 時間後に 1.48
639 mg/L、8 時間後に 1.47 mg/L に達した (Göen *et al.* 2016, Young *et al.* 1976, 1977)。

640 動物の吸入暴露では、1, 4-ジオキサンを 50 ppm の濃度で 6 時間吸入暴露したラットの血
641 漿中濃度は平均 7.3 µg/mL であった (Young *et al.* 1978a, b)。また、250 ppm の濃度で吸入暴露し
642 た雄ラットでは、3 時間以内に定常状態の血中濃度に達した (Take *et al.* 2012)。

643 <分布>

644 1, 4-ジオキサンのヒト組織における分布に関する情報はなかった。

645 動物実験では、ラットに 1, 4-ジオキサンを吸入暴露し、肺、肝臓、脳、腎臓、腹部脂肪へ
646 の分布を観察した試験では、すべての臓器で、暴露 3 時間後には定常状態に達した。また、暴
647 露を中止してから 2 時間後までは、これらの臓器で検出可能であったが、6 時間後には検出不
648 可能となった。ラットへの単回経口投与では、これらの臓器のすべてで暴露後 1 時間後にピー
649 ク濃度に達し、12 時間後には検出されなくなった (Take *et al.* 2012)。

650 なお、ヒト及び動物において、1, 4-ジオキサンまたはその代謝物が胎盤を通過するかと
651 うか、また、母乳に入るかどうかはわかっていない (EPA 2020)。

652 <代謝>

653 ECHA Scientific report (2021) に記載された代謝経路を図 1 に示す。

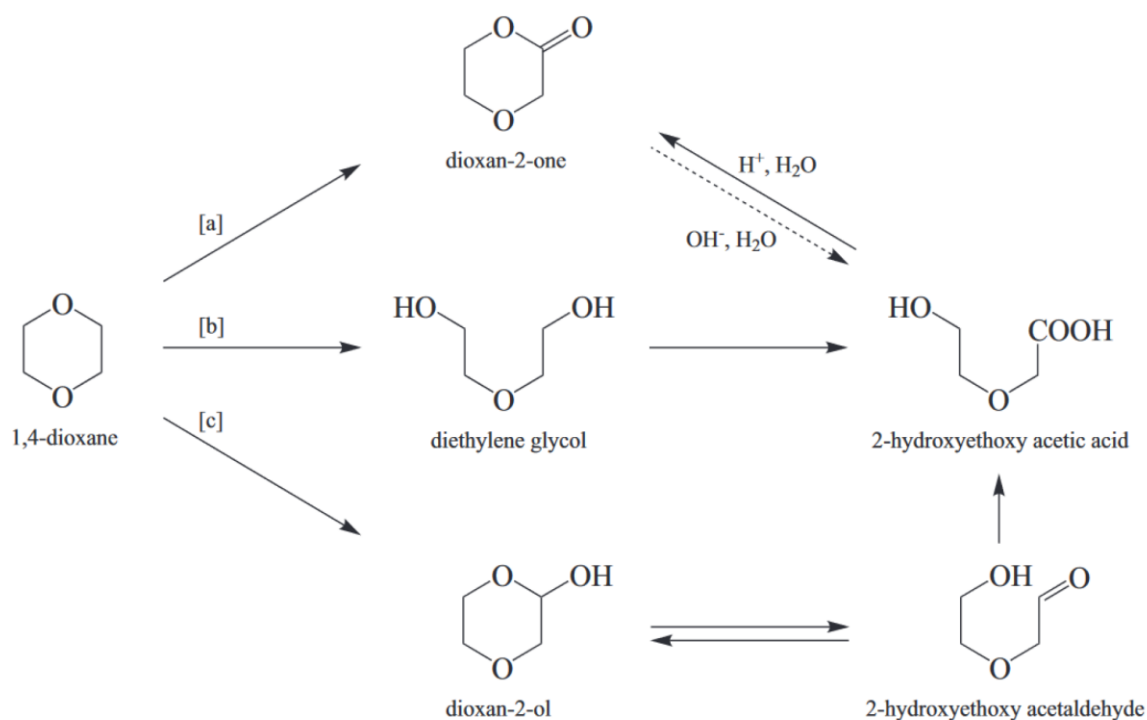


図1 1, 4-ジオキサン代謝経路

(ECHA Scientific report 2021 より [Woo et al. 1977a より改変])

[a] Cytochromes P450 (CYP) による酸化とそれに続くヒドロキシル化

[b] CYP による酸化、ジエチレングリコールへの開環とそれに続く

2-hydroxyethoxy acetic acid への酸化

[c] 上記の経路が飽和した場合の代謝の仮説：α-ヒドロキシル化によるジ

オキサン-2-オール生成、2-ヒドロキシ-エトキシアセトアルデヒド

への開環、それに続く HEAA への酸化（アルデヒド中間体は実験的

に観察されていない）

ヒトやラットにおいて、1, 4-ジオキサンは [a]及び[b]経路の酸化により代謝されるが、飽和した場合に [c] 経路が想定されている。全身循環における一次代謝産物は、p-ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA, 2-hydroxyethoxy acetic acid) である (EPA 2020)。

1, 4-ジオキサン 50 ppm を 6 時間吸入した成人男性ボランティアでは、その 99%以上（呼吸排泄は無視できると仮定）が HEAA として尿中に出現した (Young et al. 1977)。1.6 ppm の 1, 4-ジオキサンに 7.5 時間暴露された労働者の尿中に検出された HEAA 量と 1, 4-ジオキサン量の比は 118 : 1 の割合 (Young et al. 1976)、また、50 ppm の 1, 4-ジオキサンを 6 時間吸入したラットでは 3,100 : 1 の割合であった (Young et al. 1978a, b)。CYP450 の誘導は尿中の HEAA 量を増加させ、CYP450 の抑制は尿中の HEAA 量を減少させたことから、1, 4-ジオキサンの代謝が一部 CYP450 によって媒介されていることが示された (Woo et al. 1978, 1977b)。また、経口暴露後、1, 4-ジオキサンは、肝ミクロソームにおいて、CYP2B1/2、CYP2C11、CYP2E1、CYP3A などいくつかの CYP450 異性体を誘導するが、CYP4A1 は誘導しなかった

(Nannelli *et al.* 2005)。In vitro の肝ミクロソーム CYP2E1 酵素活性を測定した代謝研究から、1, 4-ジオキサンは、CYP2E1 を介した p-ニトロフェノールヒドロラーゼ活性の用量依存的阻害を示すこと (Patil *et al.* 2015)、肝臓ミクロソームにおける CYP450 の水溶性基質の代謝を阻害することがわかった (Shah *et al.* 2015)。

また、1, 4-ジオキサンの局所代謝により、組織特異的な代謝物が生じ、組織特異的な毒性に寄与する可能性がある。ラットの経口暴露後、1, 4-ジオキサンは肝臓、鼻粘膜と腎臓で CYP2E1 を誘導したが、肺組織では CYP2E1 の誘導はみられなかった。このように、組織特異的に CYP 誘導が制御されていることが示唆された (Nannelli *et al.* 2005)。

1, 4-ジオキサンの代謝は一次速度論に従うと思われ、高用量での経口または静脈内暴露により代謝が飽和することを示す証拠がいくつか存在する。一方、吸入暴露後の代謝飽和の証拠は報告されていない。13 週間の吸入試験では、雄ラット及び雌ラットの血漿中濃度がそれぞれ 730 及び 1,054 µg/mL まで、代謝飽和は観察されなかった (Kasai *et al.* 2008)。この研究で代謝が飽和しなかったのは、1, 4-ジオキサンの反復吸入暴露による P450 酵素 (CYP2E1 含む) の誘導による代謝の促進、あるいは、経口暴露と吸入暴露のトキシコキネティックの違い (経口暴露の場合、摂取後の初回通過効果により、肝臓が高い暴露量を受けるため飽和効果が高まる可能性) によると考えられる (EPA 2020)。

<排泄>

ヒト及びラットにおける 1, 4-ジオキサンの排泄は、主に代謝物 HEAA として尿を介して排泄される (Göen *et al.* 2016、Young *et al.* 1976, 1978a)。血漿中の 1, 4-ジオキサンの消失半減期は、ヒトとラットで約 1 時間、尿中の HEAA の消失は 2.7 時間であった (Young *et al.* 1977)。1, 4-ジオキサン及び代謝物 HEAA の半減期が短いことから、毎日反復暴露されても 1, 4-ジオキサンまたは HEAA の体内蓄積をもたらす可能性が少なくと推察される。

なお、ECHA dossier (accessed on 2025/3/12) には、1, 4-ジオキサンの代謝・排泄過程は、経口投与の場合、高用量で飽和するが、その飽和する用量レベルは、ラットで 9.6~42 mg/kg/day、マウスで 57~66 mg/kg/day の範囲であると報告されている (Dourson *et al.* 2017)

6-2. 急性毒性

(1) ヒト

厚労省 (2018) によると、ヒトでの急性 (短期間暴露) 毒性について以下の情報があった。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 週間暴露され、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壊死、尿細管腔に赤血球像、肝細胞壊死、脳での脱髄と神経線維消失を認めた。職場での暴露濃度は、208~650 ppm (平均 470 ppm) であった (産衛学会 2015)。

レーヨン製造工場での 1, 4-ジオキサン暴露による死亡例が報告されている。5 名の作業者が高濃度の 1, 4-ジオキサン (暴露濃度不明) に吸入暴露され、重度の出血性腎炎及び小葉

中心性肝細胞壊死を発症し、約 1 週間後に急性腎不全で死亡した。黄疸はみられなかった。他の労働者は悪心、嘔吐、眼や気道の刺激を訴えた (ACGIH 2001)。

男女それぞれ 6 人のボランティアに、1, 4-ジオキサン 20 ppm を 2 時間吸入暴露したが、「溶剤臭」の感知はあったものの、眼、鼻、及び喉の不快感、呼吸困難、頭痛、疲労、悪心、めまい、中毒感などの訴えはなく、また血漿中の炎症マーカー (C-反応性タンパク質及びインターロイキン-6 など) の上昇、及びまばたき頻度、肺機能または鼻の腫脹などの有意な影響はなかった (IRIS 2013)。

(2) 実験動物

厚労省 (2018) によると、動物での急性毒性について以下の情報があった (表 13、NIOSH(1994)、ACGIH (2001)、MAK (2003)より)。

表 13 1, 4-ジオキサンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	5,660 mg/kg 5,900 mg/kg	5,170 mg/kg 5,400 mg/kg	2,060 mg/kg 2,500 mg/kg
吸入 LC ₅₀	10,109 ppm/2h	12,568 ppm/2h 14,250 ppm/4h	—

ラット (雌雄各群 3 例) を 155,000 mg/m³ (43,400 ppm) の 1, 4-ジオキサンに、1、3 または 7 時間吸入暴露したところ、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腸内容物がみられた (EU RAR 2002)。

また、ラット、マウス、及びモルモットに経口投与 (用量不明) 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 (EU RAR 2002)。

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-ジオキサンに吸入暴露したところ、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昇が認められた (EU RAR 2002)。

モルモットへの 2,000 ppm の数時間吸入暴露で、重度の症状はみられなかった (ACGIH 2001)。

6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

(1) 刺激性・腐食性

① ヒト

厚労省 (2018) によると、1930~40 年代にボランティアを種々の濃度の 1, 4-ジオキサンに暴露し、その影響を調べた試験がいくつか報告されている。5,500 ppm の 1 分間の吸入暴露で、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 の 10 分間でも、程度は軽減したが同様の申告がなされた。1,000 ppm の 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。2,000 ppm の 3 分間では不快感の訴えはなかった。280 ppm 以

上の数分間暴露で鼻と喉粘膜のわずかな刺激、1,400 ppm の数分間では、鼻に痒み、喉に乾きとヒリヒリ感の訴えがあった。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。また、ヒトへの 50 ppm、6 時間、単回吸入暴露で、眼の刺激が報告されている (IRIS 2013)。

② 実験動物

刺激性に関して、以下の結果が厚労省 (2018) に掲載されている。

マウスへの吸入暴露で、2,800 ppm の 1, 4-ジオキサンを 8~9.5 時間暴露、あるいは 8,300 ~3,900 ppm の 3.5~1 時間暴露により、粘膜刺激症状を認めた。

モルモットへの吸入暴露で、2,000 ppm で 8 時間暴露、あるいは 3,000 ppm で 8 時間暴露により、粘膜刺激症状を認めた。

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。

(2) 感作性

呼吸器感作性に関する情報は得られなかった。

皮膚感作性に関しては、日本政府による GHS 分類結果 (2024) に以下の結果が掲載されている。動物試験では陰性を示したが、ヒトでは症例数が少ないながら皮膚炎に関連した知見が得られているが、データ不足のため分類できないとしている。

モルモット (10 例) を用いたマキシマイゼーション試験 (EU Method B.6、GLP：皮内感作：5%、経皮感作及び惹起：100%) では、惹起終了 24 時間後の陽性率は 0% (0/10) で、陰性と判定された。

本物質を含む溶剤に 3 年間毎日浸漬した後、左手に皮膚炎を発症した 52 歳の男性で本物質 (0.5%水溶液) に対するパッチテストで陽性反応がみられた。

本物質に数週間経皮ばく露を受けた 47 歳女性臨床検査技師が上肢及び顔面に炎症性皮膚変化を生じた。4 週間仕事を休んで皮膚が無傷に回復した後、患者は職務を再開した。しかし、わずか数日のばく露で再発した。皮膚を組織学的に調べた結果、湿疹の臨床症状が認められた。皮膚パッチテストにより、本物質原液に対する陽性反応がみられた。

脱脂溶剤として用いた本物質との接触によって明らかに皮膚炎を生じた作業者で本物質に対するパッチテスト陽性例の報告がある。

7. 作用機序

1, 4-ジオキサンの *in vitro* 変異原性は陰性と判断される。一方、*in vivo* 変異原性 (遺伝毒性) は、一部の比較的高用量で実施された遺伝子突然変異試験 (*gpt assay*)、骨髄や肝臓小核試験で陽性の結果が得られているが、4. 変異原性 (遺伝毒性) の <本評価における結論> に記載したように、これらの陽性反応は、酸化ストレスに基づく二次的なものと考えられ、直接的な遺伝毒性 (変異原性) を示すものではないと判断した。したがって、発がん性に関する閾値

774 の設定は可能であると判断した。

775 1, 4-ジオキサンヒトにおける発がん性に関しては、吸入暴露による限られた疫学調査
776 によると暴露との関連性は報告されていない。一方、ラットとマウスの2年間飲水投与毒性試
777 験、及び雄ラットの2年間吸入毒性試験では、肝臓、鼻腔、腎臓、腹膜、乳腺などに腫瘍の発
778 生が報告されている。

779 経口投与では、1, 4-ジオキサンの代謝・排泄過程は高用量投与で飽和するとされ、肝臓
780 における肝細胞の核腫大、壊死または過形成などの傷害性変化及び腫瘍形成は、その飽和レベ
781 ルを超えた用量で観察されている。また、ラットの鼻腔の発がんに関連する持続的な傷害性変
782 化は、吸入暴露に加えて、飲水による経口投与でもみられている。飲水投与でも吸入暴露と同
783 様に、呼吸器への局所暴露、局所的な刺激事象を排除できないことが指摘されている。

784 肝腫瘍の発生機序に関しては、①1, 4-ジオキサンの代謝飽和とその後の細胞毒性・再生
785 過形成機序、②代謝飽和を超えた場合の細胞分裂促進作用機序(肝細胞の傷害を伴わない機序)、
786 ③DNA修復系の飽和後の遺伝毒性、④DNA損傷を伴う酸化ストレス反応などのメカニズム
787 が提案されている。以下に、それら論文の概要とコメントを記載した。

788 ①代謝飽和とその後の細胞毒性・再生過形成機序

789 Dourson *et al.* (2014, 2017) は、ラットあるいはマウスへの1, 4-ジオキサンの高用量暴露
790 で、代謝物HEAAへの代謝飽和が起こり、肝臓への1, 4-ジオキサンの蓄積、肝細胞肥大、
791 肝重量の増加につながり、肝肥大、炎症、肝細胞壊死、過形成及び前腫瘍性病変、さらには
792 肝細胞腺腫及び腺がんに行進すると考えた。ECHA dossier (accessed on 2025/3/12) 及びECHA
793 Scientific report (2021) では、この作用機序を支持している。

794 ②代謝飽和を超えた場合の細胞分裂促進作用機序

795 Lafranconi *et al.* (2021) は、マウスの飲水投与試験において、肝重量増加、細胞増殖に伴うグ
796 リコーゲン様空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、GST-P陽性変異肝細胞巢の増加がみられたこ
797 とから、肝細胞分裂が促進されることを示し、さらに、Chappell *et al.* (2021) は、GST-P陽性
798 結節に関係して、グルタチオン抱合の第Ⅱフェーズに係る遺伝子増幅がみられたが、DNA損
799 傷反応に関係する遺伝子の増幅がみられなかったことから、1, 4-ジオキサンによる肝腫
800 瘍は、代謝飽和を超えた場合に惹起される非変異原性の細胞分裂促進作用機序を支持すると
801 した。

802 ③DNA修復系の飽和後の遺伝毒性機序

803 Gi *et al.* (2018) は、*gpt delta* TGRラットに1, 4-ジオキサンを16週間飲水投与したところ、
804 5,000 ppm群では*gpt transgene*の変異頻度の有意な増加(A:TからG:C及びA:TからT:Aへ
805 の変異など)がみられた。さらに、5,000 ppmの用量でDNA修復酵素MGMTが有意に誘導
806 されたことから、広範な遺伝子損傷が肝細胞の修復能力を超え、結果として肝臓発がんに至
807 ったことを示唆しているとした。

808 ④DNA損傷を伴う酸化ストレス反応

正常マウスとグルタチオン欠損 (GCLM⁽⁹⁰⁾-null) マウスに 1,000 mg/kg/day の 1, 4-ジオキサンを 1 週間経口強制投与する群と 5,000 ppm の濃度で 3 か月間飲水投与する群を設定する試験を実施した。その結果、両群ともに軽度の肝細胞毒性を生じたが、その背景には NRF2⁽⁹¹⁾ の活性化、CYP2E1 誘導、GSH プールの酸化、脂質過酸化、酸化的ストレス発現、酸化性 DNA 損傷及び DNA 修復反応上昇に関連した遺伝子発現の変動が肝臓で観察され、これらの反応は、GSH 欠損マウスでより強く認められた。これは、1, 4-ジオキサンによる肝がん発症メカニズムが酸化ストレスであることを示唆するとした (Chen *et al.* 2022)。また、1, 4-ジオキサン処理後のラット肝臓における DNA 付加体形成を解析したところ、酸化的 DNA 損傷関連分子である 8-OHdG が検出されたとしている (Totsuka *et al.* 2020)。

Lafranconi *et al.* (2023) のレビューでは、本物質の発がん機序として、①~④を統合して、吸収された本物質の代謝クリアランス超過、直接的な有糸分裂促進、Cyp2E1 活性の上昇、酸化ストレスによる遺伝毒性及び細胞毒性の発現、再生修復による持続的増殖による腫瘍発生を提言しており、直接的な遺伝毒性の関与はないとする判断を支持している。

以上の知見より、1, 4-ジオキサンについては、DNA に直接作用することを示す知見は認められず、酸化ストレス等二次的影響に起因する知見が認められていることから、発がん性について閾値を設定することは可能と判断される。

8. 有害性評価値の導出

ヒト及び実験動物において、1, 4-ジオキサンの毒性情報をレビューしたところ、ヒトから得られた情報は吸入経路に限られ、さらに 1, 4-ジオキサンの暴露量と各種エンドポイントの間の用量反応関係が評価できないことが確認された。したがって、本評価では、動物試験成績を基に有害性に関する定量的な評価を実施することとした。

経口経路に関して、動物における非発がん影響として一般毒性の標的は、肝臓（肝細胞の変性、壊死など）及び腎臓（腎臓尿細管上皮細胞の変性、再生など）などであった。発生毒性については胎児体重の低値、胸骨分節の骨化遅延などがみられたが、生殖毒性、児動物の発達に関する情報及び 2 世代試験などの情報はなかったため、生殖発生毒性の十分な評価はできなかった。

吸入経路に関して、動物における非発がん影響は、鼻腔（嗅上皮細胞の萎縮と呼吸上皮化生など）への影響が認められた。安定化剤として 1, 4-ジオキサンを低用量添加した他剤の発生毒性試験では、胎児への影響は認められなかったとされるが、詳細な情報はなく、1, 4-ジオキサンの生殖発生毒性に関する十分な評価はできなかった。

変異原性については、4. 変異原性（遺伝毒性）で総合的に考察したごとく、*in vitro* 試験系で陰性、*in vivo* 試験系では、高用量暴露で二次的な陽性がみられたが、直接的な突然変異（変異

⁽⁹⁰⁾ Glutamate-cysteine ligase modifier subunit

⁽⁹¹⁾ Nuclear factor erythroid 2-related factor 2：酸化ストレスにより活性化する核内転写因子

原性)を示すものではないと判断した。

発がん性については、げっ歯類において経口、吸入経路で肝臓、鼻腔、腎臓、腹膜、乳腺などに腫瘍がみられているが、その発生機序は、7. 作用機序に記載したごとく、吸収された本物質の代謝クリアランス超過、直接的な有糸分裂促進、Cyp2E1 活性の上昇、酸化ストレスによる遺伝毒性及び細胞毒性の発現、再生修復による持続的増殖により、腫瘍が発生すると考えられ、直接的な遺伝毒性機序による発がんではないと判断した。したがって、後述の発がん性に関する有害性評価値導出においては、「閾値あり」として対応することとした。

以上の知見を考慮し、経口、吸入経路ともに、非発がん影響（一般毒性）、発がん影響に関する各毒性項目の有害性評価値を導出したのち、安全面を考慮して最も小さい値を経口経路、吸入経路それぞれの有害性評価値とすることとした。

経口経路に関しては、一般毒性は、最も低い NOAEL が得られたラットの 2 年間飲水投与毒性試験 (Kociba *et al.* 1974) をキースタディに選定し、肝臓（肝細胞の変性と壊死）、及び腎臓（腎尿細管上皮細胞の変性と壊死）への影響を指標とした NOAEL 9.6 mg/kg/day を UF100（種差 10、個体差 10）で除した 96 µg/kg/day を有害性評価値として導出した。

発がん性については、最も発がんに対する感受性が高かったマウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano 2009) をキースタディに選定し、他の腫瘍と比較して、最低用量から統計学的に有意に、用量に依存した増加を示した雌の肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん複合の担腫瘍動物数（表 9 参照）を選択した。本試験では、NOAEL が得られなかったことから、BMD 法 (BMDS online Version 24.1) を用いた POD の算出を試みた（10.（参考）BMD 解析データ 10-1. 経口暴露による発がんリスク解析 <通常の BMDL₁₀ 解析 (BMR 10%)> 参照）。しかしながら、BMDL₁₀ 算出では適合モデルが得られなかったため BMDL₅₀ を求めた結果、BMDL₅₀ 13.0 mg/kg/day が得られた。BMDL₁₀ は NOAEL 相当と考えられること、得られた用量反応曲線の低用量域はほぼ直線状であったことから（10-1. 経口暴露による発がんリスク解析 <BMDL₅₀ 解析 (BMR 50%)> 参照）、直線外挿により BMDL₁₀ 相当値を求めた結果、2.6 mg/kg/day⁽⁹²⁾ となったため、この BMDL₁₀ 相当値を POD とした。発がん性に関しては「閾値あり」と判断したことから、POD を UF 1,000（種差 10、個体差 10、重篤な影響 [発がん性] 10）にて除した 2.6 µg/kg/day を経口経路による発がん性に関する有害性評価値として導出した。

上記のうち、値が最小であった発がん性に関する有害性評価値 2.6 µg/kg/day を経口経路による有害性評価値とした（表 14 参照）。

吸入経路に関しては、一般毒性は、雄ラットの 2 年間吸入毒性試験 (Kasai *et al.* 2009)（6 時間/日、週 5 日）をキースタディに選定した。鼻腔（呼吸/嗅上皮細胞の核肥大、嗅上皮細胞の萎縮/呼吸上皮化生など）、腎臓（近位尿細管上皮細胞の核腫大）、及び肝臓（小葉中心性肝細胞壊死など）への影響を指標とした LOAEL 50 ppm (180 mg/m³) を連続暴露補正した LOAEL 32.1 mg/m³⁽⁹³⁾をラットの体重 (0.35 kg)、呼吸量 (0.26 m³/day)、呼吸率 (1.0) と仮定して内部暴露量

⁽⁹²⁾ BMDL₁₀ 相当値 = BMDL₅₀ / 5 = 13.0 / 5 = 2.6 mg/kg/day

⁽⁹³⁾ 連続暴露補正 = 180 × 6/24 × 5/7 = 32.1 mg/m³

23.8 mg/kg/day⁽⁹⁴⁾ に換算し、UF 1,000（種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10）を適用して 0.0238 mg/kg/day を得た。さらに、ヒトの体重（50 kg）及び呼吸量（20 m³/day）を用いてヒト等価用量に換算した 59.5 µg/m³ (0.016 ppm)⁽⁹⁵⁾ を有害性評価値として導出した。

発がん性については、雄ラットの 2 年間吸入毒性試験（Kasai 2009）をキースタディに選定し、他の腫瘍と比較して、中間用量から統計学的に有意に、用量に依存した発生増加を示した腹膜中皮腫の担腫瘍動物数（表 12 参照）を用い、経口経路と同様に、BMD 解析にて POD の算出を試みた。その結果、BMCL₁₀ 170 mg/m³、連続暴露補正で BMCL_{10ADJ} 30.4 mg/m³ を得て、ラットの体重（0.35 kg）、1 日呼吸量（0.26 m³/day）とヒトの体重（50 kg）、1 日呼吸量（20 m³/day）から、ヒト等価用量換算した BMCL_{10HEC} 56.5 mg/m³⁽⁹⁶⁾、UR 1.77×10⁻³ (mg/m³)⁻¹ が得られ、BMCL_{10HEC} の値 56.5 mg/m³ を POD とした。発がん性に関しては「閾値あり」と判断したことから、POD を UF 1,000（種差 10、個体差 10、重篤な影響 [発がん性] 10）にて除した 56.5 µg/m³ (0.015 ppm) を吸入経路による発がん性に関する有害性評価値として導出した（10.（参考）BMD 解析データ 10-2. 吸入経路 参照）。

上記のうち、値が最小であった発がん性に関する有害性評価値 56.5 µg/m³ (0.015 ppm) を吸入経路による有害性評価値とした。なお、この値はヒトにおける 1 日当たりの摂取量 22.6 µg/kg/day⁽⁹⁷⁾ に相当する（表 14 参照）。

経口（飲水）及び吸入経路による毒性メカニズムの詳細は解明されていないが、1，4－ジオキサンの非発がん影響の標的臓器（肝臓、腎臓など）及び発がん影響の標的臓器（肝臓、鼻腔、腎臓、腹膜、乳腺など）が、ほぼ同じであることから、経口及び吸入経路のハザード比（HQ）を合算することによりリスク推計を行うことが適切と考えられる。

表 14 1，4－ジオキサンの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性評価値	根拠データ及び導出方法
経口	2.6 µg/kg/day	マウス 2 年間飲水投与毒性試験（Kano 2009）をキースタディに選定した。雌の肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん複合の担腫瘍動物数を用い、BMD 解析を用いて BMDL ₁₀ 相当の値 2.6 mg/kg/day を算出し、この値を POD とした。発がん性に関しては「閾値あり」と判断し、UF 1,000（種差 10、個体差 10、重篤な影響 [発がん性] 10）にて除した 2.6 µg/kg/day を経口経路による発がん性に関する有害性評価値として導出した。
吸入	56.5 µg/m ³ (0.015 ppm) (1 日摂取量 22.6 µg/kg/day に相当)	雄ラットの 2 年間吸入毒性試験（Kasai 2009）をキースタディに選定した。腹膜中皮腫の担腫瘍動物数を用い、BMD 解析にて BMCL ₁₀ 170 mg/m ³ を得て、連続暴露補正した BMCL _{10ADJ} 30.4 mg/m ³ を、ヒト等価用量換算した BMCL _{10HEC} 56.5 mg/m ³ (0.015 ppm) を得て、この値を POD とした。発がん性に関しては「閾値あり」と判断し、UF 1,000（種差 10、個体差 10、重篤な影響 [発がん性] 10）にて除した 56.5 µg/m ³ (0.015 ppm) を吸入経路による発がん性に関する有害性評価値として導出した。

⁽⁹⁴⁾ 内部暴露量=32.1×0.26/0.35×1=23.8 mg/kg/day

⁽⁹⁵⁾ ヒト等価用量換算 = 0.0238×50/20 = 59.5 µg/m³ (0.016 ppm)

⁽⁹⁶⁾ BMCL_{10HEC} = 30.4×0.26/0.35×50/20 = 56.5 mg/m³

⁽⁹⁷⁾ ヒト 1 日当たりの摂取量=56.5 µg/m³×20/50 = 22.6 µg/kg/day

9. 参照文献

9-1. 国内外の評価書・試験報告書

- ACGIH (2001): American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), TLVs and BEIs with 7th Edition Documentation (Booklet) : 1,4-Dioxane.
- AICIS (2022): Australian Government Department of Health, Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme, 1,4-Dioxane, Evaluation statement (June 2022).
<https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/2022-06/EVA00003%20-%20Evaluation%20statement%20-%2030%20June%202022.pdf> (accessed on 2025/3/12)
- ATSDR (2012): U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for 1,4-Dioxane.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp187.pdf> (accessed on 2025/3/12)
- DFG MAK (2019): 1,4-Dioxane MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2019
https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/dam/Vol2020/Iss1/Doc008/mb12391e5_1.pdf (accessed on 2025/3/12)
- ECHA dossier (accessed on 2025/3/12): European Chemical Agency (ECHA). REACH Registration dossier, 1,4-Dioxane.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15842/7/1> (accessed on 2025/3/12)
- ECHA CLH report (2018): European Chemical Agency (ECHA) Harmonised Classification and Labelling (CLH) report for 1,4-dioxane.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/8d441e6e-348d-90a5-b23c-5fe36e5564d5> (accessed on 2025/3/12)
- ECHA Scientific report (2021): European Chemical Agency (ECHA) Scientific report for evaluation of limit values for 1,4-dioxane at the workplace.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/ffebd37d-e38c-0b15-7376-229481dd9619> (accessed on 2025/3/12)
- EU RAC (2019): European Union (EU) Committee for Risk Assessment (RAC), Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,4-dioxane.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/024a7c7e-eb2a-827d-0d88-5ef4a48e932e> (accessed on 2025/3/12)
- EU RAR (2002): Information from the Existing Substances Regulation (ESR), European Union Risk Assessment Report (RAR), PL-2 Vol.21, 1,4-Dioxane.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/a4e83a6a-c421-4243-a8df-3e84893082aa> (accessed on 2025/3/12)
- Health Canada (2021): Health of Canada, Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document - 1,4-Dioxane.
<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy->

934 [living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-1-4-dioxane/1-4-dioxane-pdf-eng.pdf](https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2015/11/13/14-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-1-4-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf)
 935 (accessed on 2025/3/12)

936 Health Council of the Netherlands (2015) 1,4-Dioxane, Re-evaluation of the carcinogenicity and
 937 genotoxicity
 938 [https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2015/11/13/14-](https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2015/11/13/14-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-1-4-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf)
 939 [dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-1-4-dioxane-re-](https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2015/11/13/14-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-1-4-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf)
 940 [evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf](https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2015/11/13/14-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity/advisory-report-1-4-dioxane-re-evaluation-of-the-carcinogenicity-and-genotoxicity.pdf) (accessed on 2025/3/12)

941 IARC (1999): International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of
 942 Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, p589-602, 1,4-Dioxane.
 943 [https://publications.iarc.who.int/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c](https://publications.iarc.who.int/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf)
 944 [33b0298cf0a3aff3d.pdf](https://publications.iarc.who.int/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf) (accessed on 2025/3/12)

945 IRIS (2013): U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Integrated Risk Information System (IRIA).
 946 Toxicological review of 1,4-Dioxane (CAS RN. 123-91-1).
 947 https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0326tr.pdf (accessed on
 948 2025/3/12)

949 IRIS Summary (2013): Chemical Assessment Summary of 1,4-Dioxane (CAS RN. 123-91-1).
 950 https://iris.epa.gov/static/pdfs/0326_summary.pdf (accessed on 2025/3/12)

951 NICNAS (1998): National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) : 1,4-
 952 Dioxane, Priority Existing Chemical (PEC) No.7, Full public report.
 953 <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/PEC7-1-4-Dioxane.pdf> (accessed on
 954 2025/3/12)

955 NIOSH (1977): "Criteria for a recommended standard: Occupational Exposure to Dioxane." In. Washington:
 956 U.S . Department of Health, Education and Welfare, Center for Disease Control, National Institute
 957 for Occupational Safety and Health (NIOSH).
 958 <https://www.cdc.gov/niosh/docs/77-226> (accessed on 2025/3/12)

959 NITE (2005): (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.13 1 ,
 960 4-ジオキサン.
 961 [https://www.chem-](https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/113riskdoc.pdf)
 962 [info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/113riskdoc.pdf](https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/113riskdoc.pdf)
 963 (accessed on 2025/3/12)

964 SCCS (2015): Scientific Committee on Consumer Safety, SCIENTIFIC OPINION ON: The Report of the
 965 ICCR Working Group: Considerations on Acceptable Trace Level of 1,4-Dioxane in Cosmetic
 966 Products, 15 December 2015, SCCS/1570/15
 967 https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_194.pdf(accessed
 968 on 2025/3/12)

969 UK HSE (2021): United Kingdom Health and Safety Executive (HSE), Agency technical report on the
 970 classification and labelling of 1,4-dioxane (CAS RN. 123-91-1).
 971 [https://www.hse.gov.uk/chemical-classification/classification/harmonised-classification-self-](https://www.hse.gov.uk/chemical-classification/classification/harmonised-classification-self-classification/mcl-azaa-0076.pdf)
 972 [classification/mcl-azaa-0076.pdf](https://www.hse.gov.uk/chemical-classification/classification/harmonised-classification-self-classification/mcl-azaa-0076.pdf) (accessed on 2023/12/08) 2025/3/12 現在アクセス不可

973 US NCI (1978): Bioassay of 1,4-Dioxane for Possible Carcinogenicity (CAS No. 123-91-1). NCI-CG-TR-
 974 80. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, U.S. National Institutes
 975 of Health, Bethesda, MD
 976 https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/lt_rpts/tr080.pdf (accessed on 2025/3/12)
 977 US NTP (2021): U. S. Department of Health and Human Services/National Toxicology Program (NTP), RoC
 978 Profile: 1,4-Dioxane: 15th Roc 2021.
 979 <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/dioxane.pdf> (accessed on 2025/3/12)
 980 US EPA (2020): U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Final Risk Evaluation for 1,4-Dioxane (CAS
 981 RN. 123-91-1).
 982 [https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-](https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-dioxane_casrn_123-91-1.pdf)
 983 [dioxane_casrn_123-91-1.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-dioxane_casrn_123-91-1.pdf) (accessed on 2025/3/12)
 984 US EPA (2024): U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Supplement to the Risk Evaluation for 1,4-
 985 Dioxane (CAS RN. 123-91-1).
 986 [https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-11/1.-1-4-dioxane-.supplement-to-the-risk-](https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-11/1.-1-4-dioxane-.supplement-to-the-risk-evaluation-.public-release-.hero.-nov-2024.pdf)
 987 [evaluation-.public-release-.hero.-nov-2024.pdf](https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-11/1.-1-4-dioxane-.supplement-to-the-risk-evaluation-.public-release-.hero.-nov-2024.pdf) (accessed on 2025/7/4)
 988 WHO/GDWQ (2005): 1,4-Dioxane in Drinking-water, Background document for development of WHO
 989 Guidelines for Drinking-water Quality WHO/SDE/WSH/05.08/120.
 990 [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/dioxane-](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/dioxane-bd.pdf?sfvrsn=1910104c_4)
 991 [bd.pdf?sfvrsn=1910104c_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/dioxane-bd.pdf?sfvrsn=1910104c_4) (accessed on 2025/3/12)
 992 環境省 (2003): 環境省環境リスク評価室: 化学物質の環境リスク初期評価 第2巻 [9] 1, 4-ジ
 993 オキサン.
 994 <https://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/pdf/chap01/02-2/09.pdf> (accessed on 2025/3/12)
 995 厚労省 (1990): 厚労省委託がん原性試験実施結果: 1, 4-ジオキサンのラット及びマウスを用
 996 いた経口(混水)投与によるがん原性試験.
 997 https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm (accessed on 2025/3/12)
 998 厚労省 (2003): 厚生科学審議会 (生活環境水道部会水質管理専門委員会) 水質基準の見直しにお
 999 ける検討概要 (平成15年4月) 1, 4-ジオキサン.
 1000 (令和6年4月1日より、環境省へ移管)
 1001 <https://www.env.go.jp/content/000219051.pdf> (accessed on 2025/3/12)
 1002 厚労省 (2018): 厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課化学物質評価室: 化学物質のリ
 1003 スク評価検討会 (2018年12月17日)「1, 4-ジオキサン リスク評価書(案)(有害性
 1004 評価部分)」.
 1005 <https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000454949.pdf>
 1006 <https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000454950.pdf>
 1007 <https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000454951.pdf> (accessed on 2025/3/12)
 1008 産衛学会 (2015): 日本産業衛生学会 許容濃度の暫定値(2015)の提案理由 1, 4-ジオキサン 産
 1009 衛誌 57巻4号 178-182頁 (2015)
 1010 https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/57/4/57_S15002/_article/-char/ja (accessed on
 1011 2025/3/12)

産総研 (2005): 国立研究開発法人産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター詳細リスク評価書シリーズ 2 1, 4-ジオキサン.
https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/1,4-Dioxane_executive_summary.pdf
http://www.aist-riss.jp/projects/RAD/download01/download01.cgi?RISS_1_4-dioxane_e
 (accessed on 2025/8/18)

食安委 (2007): 内閣府食品安全委員会清涼飲料水評価書 1, 4-ジオキサン(府食第 274 号、平成 19 年 3 月 15 日).
https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20071024062&fileId=06_001_001
 (accessed on 2025/3/12)

日本政府による GHS 分類結果 (2024) : 1, 4-ジオキサン.
<https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/ghs/24-jniosh-2009.html>

9-2. 文献

Buffler, P.A., Wood, S.M., Suarez, L., Kilian, D.J. (1978): Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. Occup. Environ. Med.*, **20**, 255-259.

Chappell, G.A., Heintz, M.M., Haws, L.C. (2021): Transcriptomic analyses of livers from mice exposed to 1,4-dioxane for up to 90 days to assess potential mode(s) of action underlying liver tumor development. *Current Research in Toxicology*, **12**(2), 30–41.

Chen, Y., Wang, Y., Charkoftaki, G., Orlicky, D.J., Davidson, E., Wan, F., Ginsberg, G., Thompson, D.C., Vasiliou, V. (2022): Oxidative stress and genotoxicity in 1,4-dioxane liver toxicity as evidenced in a mouse model of glutathione deficiency. *The Science of the Total Environment*, **806** (Pt 2), 150703.

Dourson, M., Reichard, J., Nance, P., Burleigh-Flayer, H., Parker, A., Vincent, M., McConnell, E.E. (2014): Mode of action analysis for liver tumors from oral 1,4-dioxane exposures and evidence-based dose response assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **68** (3), 387–401.

Dourson, M., Higginbotham, J., Crum, J., Burleigh-Flayer, H., Nance, P., Forsberg, N.D., Lafranconi, M., Reichard, J. (2017): Update: Mode of action (MOA) for liver tumors induced by oral exposure to 1,4-dioxane. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **88**, 45-55.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, *et al* (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10** (Suppl 10), 1-175.

Garcia, E., Hurley, S., Nelson, D.O., Hertz, A., Reynolds, P. (2015): Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study. *Environ. Health.*, **14**: 14.

Gi, M., Fujioka, M., Kakehashi, A., Okuno, T., Masumura, K., Nohmi, T., Matsumoto, M., Omori, M., Wanibuchi, H., Fukushima, S. (2018): *In vivo* positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats. *Arch. Toxicol.*, **92**. 3207-3221.

Giavini, E., Vismara, C., Broccia, M.L. (1985): Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol Lett.*, **26**: 85-88.

Göen, T., von Helden, F., Eckert, E., Knecht, U., Drexler, H., Walter, D. (2016). Metabolism and

toxicokinetics of 1,4-dioxane in humans after inhalational exposure at rest and under physical stress. Arch. Toxicol., **90**, 1315-1324.

Goldsworthy T.L., Monticello T.M., Morgan K.T., Bermudez E., Wilson D.M., Jäckh R. and Butterworth B.E. (1991): Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. Arch. Toxicol., **65**, 1-9.

Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., *et al.* (1983): Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutag., **5**, Suppl. 1, 1-142.

Hellmér L. and Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the E.coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. Mut. Res., **272**, 145-160.

Itoh, S. and Hattori, C. (2019): *In vivo* genotoxicity of 1,4-dioxane evaluated by liver and bone marrow micronucleus tests and *Pig-a* assay in rats Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, **837**, 8-14.

Kano, H., Umeda, Y., Kasai, T., Sasaki, T., Matsumoto, M., Yamazaki, K., Nagano, K., Arito, H., Fukushima, S. (2009): Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking water to rats and mice for 2 years. Food. Chem. Toxicol., **47**, 2776-2784.

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

Khudoley V.V., Mizgireuv I., Pliss G.B. (1987): The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with Salmonella typhimurium assays: Testing of 126 compounds. Arch. Geschwulstforsch, **57**, 453-462.

Kitchin K.T. and Brown J.L. (1990): Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? Cancer Lett., **53**, 67-71.

Kociba, R.J., Mccollister, S.B., Park, C., Torkelson, T.R., (1974): Gehring, P.J. 1,4-dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **30**, 275-286.

Lafranconi M., Budinsky, R., Corey, L., Klapacz, J., Crissman, J., LeBaron, M., Golden, R., Pleus, R. (2021): A 90-day drinking water study in mice to characterize early events in the cancer mode of action of 1,4-dioxane. Regulatory Toxicology and Pharmacology, **119**, 104819.

Lafranconi M, Anderson J, Budinsky R, Corey L, Forsberg N, Klapacz J, LeBaron MJ. (2023): An integrated assessment of the 1,4-dioxane cancer mode of action and threshold response in rodents. Regul Toxicol Pharmacol. **142**:105428.

McFee A.F., Abbott M.G., Gulati D.K., and Shelby M.D. (1994): Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. Mut. Res., **322**, 145-148.

McGregor D.B., Brown A.G., Howgate S., *et al.* (1991): Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward-mutation assay. V. 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **17**(3), 196-219.

Mirkova E.T. (1994): Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mut. Res., **322**, 142-144.

Miyagawa, M, Shirotori, T., Tsuchitani M., and Yoshikawa, K. (1999): Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat-hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: Evidence for stimulus of hepatocyte proliferation. Experimental and Toxicologic Pathology, **51**, 555-558.

- Morita, T. (1994). No clastogenicity of 1,4-dioxane as examined in the mouse peripheral blood micronucleus test. *Mammalian Mutagenicity Study Group Communications* 2: 7-8.
- Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. *Mammalian Mutagenicity Study Group. Mutat Res.* Feb 28;389(1):3-122.
- Morita T., Hayashi M. (1998): 1,4-dioxane is not mutagenic in five *in vitro* assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. *Environ. Mol. Mutagen.*, **32**, 269-280.
- Nannelli, A., De Rubertis, A., Longo, V., Gervasi, P.G. (2005). Effects of dioxane on cytochrome P450 enzymes in liver, kidney, lung and nasal mucosa of rat. *Arch. Toxicol.*, **79**, 74-82.
- Patil, P.G., Kamble, S.H., Shah, T.S., Iyer, K.R. (2015). Effect of water miscible organic solvents on p-nitrophenol hydroxylase (CYP2E1) activity in rat liver microsomes. *Indian J. Pharmaceut. Sci.*, **77**, 283-289.
- Roy S.K., Thilagar A.K., Eastmond D.A. (2005): Chromosome breakage is primarily responsible for the micronuclei induced by 1,4-dioxane in the bone marrow and liver of young CD-1 mice. *Mutat. Res.*, **586** (1), 28-37.
- Schwetz, B.A., Leong, B.K.J., Gehring, P.J. (1975): The Effect of Maternally Inhaled Trichloroethylene, Perchloroethylene, Methyl Chloroform and Methylene Chloride on Embryonal and Fetal Development in Mice and Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 84-96. (厚労省 2018、NICNAS 1998 より引用)
- Shah, T.S., Kamble, S.H., Patil, P.G., Iyer, K.R. (2015): Effect of Water-miscible Organic Solvents on CYP450-mediated Metoprolol and Imipramine Metabolism in Rat Liver Microsomes. *Indian J. Pharmaceut. Sci.*, **77**, 382-390.
- Sheu C.W., Moreland F.M., Keun L.J. and Dunkel V.C. (1988): *In vitro* BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ. Mol. Mutag.*, **11**, 41-48.
- Stott W.T., Quast J.F. and Watanabe P.G. (1981): Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 287-300.
- Take, M., Ohnishi, M., Yamamoto, S., Matsumoto, M., Nagano, K., Fukushima, S. (2012). Distribution of 1,4-dioxane by combined inhalation plus oral exposure routes in rats. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **92**, 1715-1728.
- Thiess, A.M., Tress, E., Fleig, I. (1976): [Industrial-medical investigation results in the case of workers exposed to dioxane]. *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed*, **11**: 35-46. (厚労省 2018 より引用)
- Tinwell H. and Ashby J. (1994): Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mut. Res.*, **322**, 148-150.
- Torkelson, T.R., Leong B.K.J., Kociba R.J., Richter W.A., Gehring P.J., (1974): 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 287-298
- Totsuka, Y., Maesako, Y., Ono, H., Nagai, M., Kato, M., Gi, M., Wanibuchi, H., Fukushima, S., Shiizaki, K.,

- Nakagama, H. (2020): Comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences, **96**, 180-87.
- Woo, Y., Argus, M., Arcos, J., 1977a. Metabolism in vivo of dioxane: effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases. *Biochem. Pharmacol.* **26**, 1539–1542.
- Woo, Y.T., Argus, M.F., Arcos, J.C. (1977b): Tissue and subcellular distribution of 3H-dioxane in the rat and apparent lack of microsome-catalyzed covalent binding in the target tissue. *Life Sci.*, **21**, 1447-1456.
- Woo, Y.T., Argus, M.F., Arcos, J.C. (1978): Effect of mixed-function oxidase modifiers on metabolism and toxicity of the oncogen dioxane. *Cancer Res.*, **38**, 1621-1625.
- Yamazaki, K., Ohno, H., Asakura, M., Narumi, A., Ohbayashi, H., Fujita, H., Ohnishi, M., Katagiri, T., Senoh, H., Yamanouchi, K., Nakayama, E., Yamamoto, S., Noguchi, T., Nagano, K., Enomoto, M., Sakabe, H. (1994): Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice. Proceedings: Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health 22-24 July 1993: Kobe (pp. 193-198). (食安委 2007 より引用)
- Yoon J.S., Mason J.M., Nalepa R, *et al.* (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 349-367.
- Young, J.D., Braun, W.H., Gehring, P.J., Horvath, B.S., Daniel, R.L. (1976). 1,4-Dioxane and beta-hydroxyethoxyacetic acid excretion in urine of humans exposed to dioxane vapors. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, **38**, 643-646.
- Young, J.D., Braun, W.H., Rampy, L.W., Chenoweth, M.B., Blau, G.E. (1977): Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *Toxicol. Environm. Health*, **3**, 507–520
- Young, J.D., Braun, W.H., Gehring, P.J. (1978a). The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 263-282.
- Young, J.D., Braun, W.H., Gehring, P.J. (1978b). Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats(b). *J. Toxicol. Environ. Health.*, **4**, 709-726.
- Zimmermann F.K., Mayer V.W., Scheel I. and Resnick M.A. (1985): Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mut. Res.*, **149**, 339-351.
- 高信 健司ら(2015) : F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍 産衛誌; **57** (3): 85-96

1159 10. (参考) BMD 解析データ

1160 US EPA が公開しているソフトウェア BMDS Online Version 24.1 ⁽⁹⁸⁾ を用いて、BMD 解析を行
1161 った。モデル選定等の解析方法は、「ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス」
1162 (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。
1163 現在、化審法で採用されている「非連続データ」に関する BMDL の選定方法では、適合した
1164 モデルから算出された BMDL の中から、安全サイドの観点に立ち、最も低い BMDL を選定す
1165 るが、この時、最適な数値を選定するための除外基準 (P : <0.1、最低用量/BMDL 比 : >10、
1166 BMD/BMDL 比 : >10) を採用している。

1167 10-1. 経口暴露による発がんリスク解析

1168 <通常の BMDL₁₀ 解析 (BMR 10%)>

1169 1, 4-ジオキサンの経口経路の発がん性に関する有害性評価値導出 (「閾値なし」の場
1170 合) において、マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano 2009) の 雌の肝細胞腺腫/がんの発生例
1171 数を用いて、通常の BMDL₁₀ 解析を実施 (BMR 10%) したところ、以下に示すように、全ての
1172 モデルが除外され、適合したモデルが得られなかった。(灰色カラムは除外値)

1173 Data : マウス 2 年間飲水投与毒性試験 (Kano 2009) 雌 肝臓 肝細胞腺腫/がん発生頻度

Dose (mg/kg)	N	Incidence
0	50	5
66	50	35**
278	50	41**
964	50	46**

1174 フィッシャーの正確確率検定: **: p≤0.01

Model	BMDL	BMD	BMDU	除外基準 P-Value <0.1	AIC	Scaled Residual at Control	Scaled Residual near BMD	Show Recommendati on and note	除外基準 最低用量/ BMDL 比 >10	除外基準 BMD/BMDL >10	適合
Restricted Models											
Hill	1.228	3.372	42.692	0.428	175.225	-0.01	-0.01	Questionable	53.75	2.75	×
Gamma	19.504	26.431	37.711	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
LogLogistic	3.658	5.542	9.436	0.142	176.214	-0.121	-0.121	Questionable	18.04	1.52	×
Multistage 1	19.504	26.431	37.558	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
Multistage 2	19.504	26.431	37.558	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
Multistage 3	19.504	26.431	37.558	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
Weibull	19.504	26.431	37.561	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
LogProbit	19.572	26.37	37.859	< 0.0001	198.354	-1.166	-1.166	Questionable	3.37	1.35	×
Unrestricted Models											
Logistic	44.436	58.047	77.50	< 0.0001	214.951	-4.411	3.201	Questionable	1.49	1.31	×
LogProbit	7.22E-05	0.418	4.555	0.768	174.698	-0.002	-0.002	Questionable	914127.42	5789.47	×
Probit	56.223	69.895	89.37	< 0.0001	217.671	-4.659	3.114	Questionable	1.17	1.24	×
Quantal Linear	19.504	26.431	37.558	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
Hill	1.03E-04	0.495	4.958	0.711	174.748	-0.003	-0.003	Questionable	640776.70	4805.83	×
Gamma	0.005	0.007	0.169	0.63	173.516	-0.157	-0.157	Questionable	13200.00	1.40	×
LogLogistic	1.03E-04	0.495	4.958	0.711	174.748	-0.003	-0.003	Questionable	640776.70	4805.83	×
Multistage 1	19.504	26.431	37.558	< 0.0001	203.331	-2.654	-2.654	Questionable	3.38	1.36	×
Multistage 2	8.034	10.421	14.132	0.00186	183.755	-0.574	-0.574	Questionable	8.22	1.30	×
Multistage 3	7.595	9.178	11.51	-	182.382	-4.99E-01	-4.99E-01	Questionable	8.69	1.21	×
Weibull	0	0.024	0.848	0.858	174.643	-0.002	-0.002	Unusable	#DIV/0!	#DIV/0!	×

1175

⁽⁹⁸⁾ EPA Benchmark Dose Software (BMDS) は、2024 年 11 月に BMDS Online Version 24.1 としてリリースされ、これまでの Download 版の BMDS (Version 3.3.2) に代わり、現在、FDA の主要な用量反応モデリングプラットフォームとなっている。

< BMDL₅₀ 解析 (BMR 50%) >

BMR10%で適用モデルが得られなかった理由を考察すると、この試験では、最低用量 (66 mg/kg/day) でも肝細胞腺腫/がんの発生頻度が 50%を超えており、BMR10%まで下方に外挿するのは、値の信頼性に問題生じる可能性があり、用量反応曲線から判断すると外挿可能なレベルは BMR50%くらいまでではないかと考えられた。従って、BMR10%を使用するより、BMR50%を算出すべきと判断した⁽⁹⁹⁾。

なお、IRIS (2013)、EPA (2020) でも同じデータを用いて BMDL₅₀ を得て、ヒト等価 BMDL₅₀HEC 及び SF を導出している (Page 10、1-2. 発がん影響、(2) 発がん性の定量的評価、① 経口 参照)。

また、信頼性限界曲線の幅について、BMR10%を前提に検討した 95%信頼限界の許容される幅の大きさ (BMD/BMDL 比 : >10) から考察すると、BMR50%の場合の幅は、それより小さい幅で許容されるべき (信頼性限界曲線の幅は一般的に 50%付近が狭くなる) と考えられるため、今回の除外基準は BMD/BMDL 比 : >10 ではなく、BMD/BMDL 比 >3 を採用することとした⁽¹⁰⁰⁾。

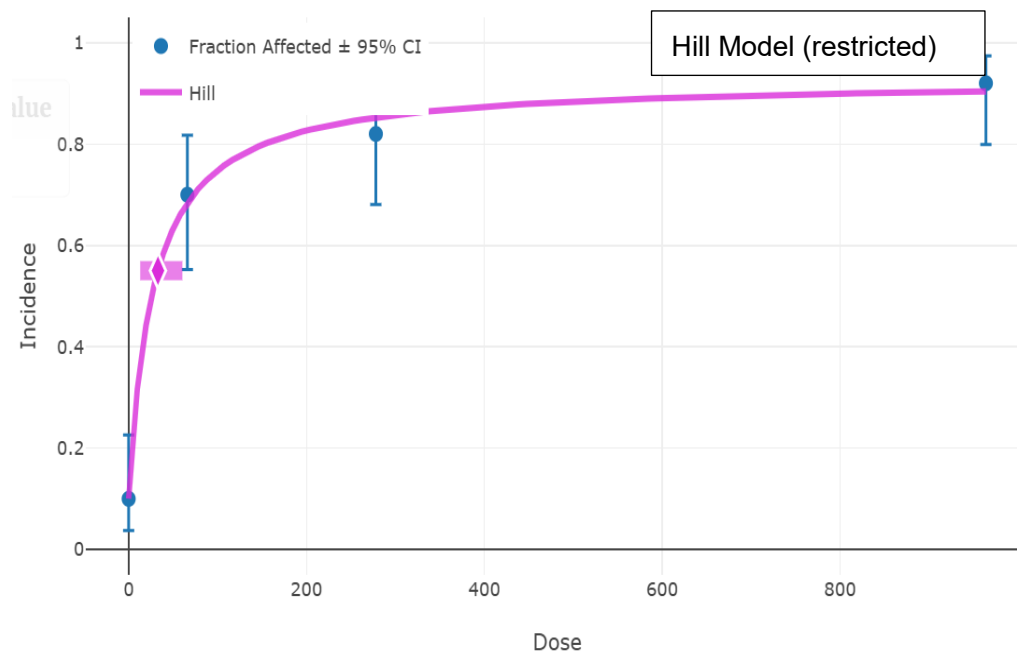
上記に沿って、BMR 50%として BMDS Online Version 24.1 にて再計算後、除外基準 (P : <0.1、最低用量/BMDL 比 : >10、BMD/BMDL 比 : >3) を適用すると、Restricted model の Hill、Logistic、Unrestricted model の Gamma が適合した (灰色カラムは除外値) が、そのうち最小の BMDL₅₀ 値を示した Hill model を選択した。

Model : Hill
BMDL₅₀ = 13.0 mg/kg/day
BMDL₁₀ 相当値 = 13.0/5 = 2.6 mg/kg/day = POD

Model	BMDL	BMD	BMDU	除外基準 P-Value <0.1	AIC	Scaled Residual at Control	Scaled Residual near BMD	Show Recommendation and note	除外基準 最低用量/ BMDL 比 >10	除外基準 BMD/BMDL >3	適合
Restricted Models											
Hill	13.02	32.961	60.41	0.428	175.225	-0.01	-0.01	Viable	2.00	2.53	○
Gamma	128.316	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
LogLogistic	32.926	49.88	75.895	0.142	176.214	-0.121	1.237	Viable	1.32	1.51	○
Multistage 1	128.314	173.884	247.087	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
Multistage 2	128.314	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
Multistage 3	128.314	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
Weibull	128.316	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
LogProbit	70.501	94.989	139.108	< 0.0001	198.354	-1.166	3.391	Questionable	0.69	1.35	×
Unrestricted Models											
Logistic	226.632	298.148	404.772	< 0.0001	214.951	-4.411	2.05	Questionable	0.22	1.32	×
LogProbit	0.602	19.301	54.807	0.768	174.698	-0.002	-0.002	Questionable	3.42	32.06	×
Probit	290.246	361.008	466.431	< 0.0001	217.671	-4.659	2.499	Questionable	0.18	1.24	×
Quantal Linear	128.316	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
Hill	0.806	21.407	56.248	0.711	174.748	-0.003	-0.003	Questionable	3.08	26.56	×
Gamma	15.267	23.809	52.378	0.63	173.516	-0.157	-0.157	Viable	2.77	1.56	○
LogLogistic	0.806	21.407	56.248	0.711	174.748	-0.003	-0.003	Questionable	3.08	26.56	×
Multistage 1	128.314	173.884	247.084	< 0.0001	203.331	-2.654	1.03	Questionable	0.38	1.36	×
Multistage 2	55.065	72.115	98.963	0.00186	183.755	-0.574	2.289	Questionable	0.92	1.31	×
Multistage 3	53.283	66.566	86.111	-	182.382	-0.499	2.004	Questionable	0.99	1.25	×
Weibull	0.265	14.424	50.442	0.858	174.643	-0.002	-0.002	Questionable	4.58	54.43	×

⁽⁹⁹⁾ 2024 年 3 月から 4 月において、厚生労働省 化学物質調査会 委員によって実施された「1, 4-ジオキサン」のヒト健康影響に係る評価 II 評価方法の検討」に関する意見聴取と BMD 解析の研究経験を持つ委員による打合せとその経過報告 (2024 年 4 月) において、当該内容 (データの特性を考慮して BMR 50% を使用するべき) が報告された。

⁽¹⁰⁰⁾ 同「評価方法の検討」のなかで、当該内容 (今回の除外基準を BMD/BMDL 比 : >10 ではなく、BMD/BMDL 比 >3 を採用するべき) が報告された。



最小 BMDL₅₀ は、Hill Model からの BMDL₅₀ 13.0 mg/kg/day（小数点以下 2 位で四捨五入）であった。BMDL₁₀ は NOAEL 相当と考えられること^{*,**}、得られた用量反応曲線の低用量域はほぼ直線状であったことから、直線外挿により BMDL₁₀ 相当値を求めた結果、2.6 mg/kg/day となったため、この BMDL₁₀ 相当値を POD とした。

* 様々な研究が、NOAEL における過剰リスクの上限の中央値が 10%に近いことを推計している。"Various studies estimated that the median of the upper bounds of extra risk at the NOAEL was close to 10%, suggesting that the BMDL₁₀ may be an appropriate default (Allen *et al.*, 1994; Fowles *et al.*, 1999; Sand *et al.*, 2011). Also, a BMR of 10% appears preferable for quantal data because the BMDL can become substantially dependent on the choice of dose-response model at lower BMRs (Sand *et al.*, 2002) (EFSA 2017) <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4658>

**：「理想的な POD と考えられる真の有害性反応の閾値を求めることは理論的に不可能なので、経験的に NOAEL に近い BMDL が算出されるように BMR の条件を設定することとなり動物実験における有害性の誘発率の有無を示す二値データについては、BMR として 10%の動物に有害反応を誘発する用量に対応する BMDL₁₀ が POD として妥当であると考えられた。」（広瀬明彦 2021）化学物質のリスクアセスメントにおける用量反応評価の現状と課題 –動物実験データの適用を中心に– *Bull. Natl Inst. Health Sci.*, 139, 29-42 (2021)

<https://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2021/029-042.pdf>

1215 10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析

1216 Data：雄ラット 2 年間吸入毒性試験 (Kasai 2009) 雄 腹膜 中皮腫 発生頻度

Dose (mg/m ³)	N	Incidence
0	50	2
180	50	4
900	50	14**
4,500	50	41**

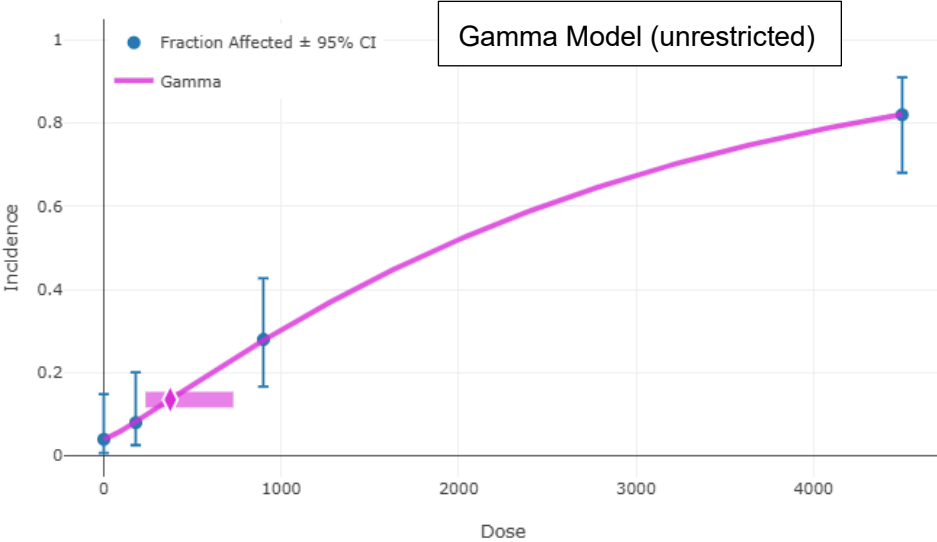
Model : Gamma
BMCL₁₀ = 170 mg/m³
BMCL₁₀ 連続暴露換算=170×(6/24h)×(5/7days)=30.4 mg/m³
(ラット 1 日呼吸量 0.26 m³/day、ラット体重 0.35kg、ヒト 1 日呼吸量 20 m³/day、ヒト体重 50 kg)
BMCL_{10HEC}= 30.4×(0.26/0.35)×(50/20)= 56.5 mg/m³ = POD
UR = 0.1/56.5 = 1.77×10⁻³ (mg/m³)⁻¹

1217 フィッシャーの正確確率検定: **: $p \leq 0.01$
1218 (暴露：6 時間/日、週 5 日)

1219 本試験では、「ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス」に従い、BMR10%、除外基準
1220 (P：<0.1、最低用量/BMDL 比：>10、BMD/BMDL 比：>10) 適用し、最小の BMDL₁₀ (吸入暴露
1221 では BMCL₁₀ と読み替え) を示した Gamma Model を採用し、BMCL₁₀ 170 mg/m³ を得た。連続暴
1222 露換算にて BMCL₁₀ 30.4 mg/m³、ヒト等価用量換算にて BMCL_{10HEC} 56.5 mg/m³、Unit risk (UR)
1223 1.77×10⁻³ (mg/m³)⁻¹ を算出した。この BMCL_{10HEC} 56.5 mg/m³ を POD として採用した。

Model	BMDL	BMD	BMDU	除外基準 P-Value <0.1	AIC	Scaled Residual at Control	Scaled Residual near BMD	Show Recommendation and note	除外基準 最低用量/ BMDL 比 >10	除外基準 BMD/ BMDL >10	適合
Restricted Models											
Hill	227.034	437.955	757.894	0.736	157.219	-0.166	0.257	Viable	0.79	1.93	○
Gamma	235.142	374.745	729.956	0.944	157.111	0.023	-0.051	Viable	0.77	1.59	○
LogLogistic	227.034	437.955	757.894	0.736	157.219	-0.166	0.257	Viable	0.79	1.93	○
Multistage 1	231.763	295.941	386.988	0.851	155.433	0.25	-0.331	Viable	0.78	1.28	○
Multistage 2	234.526	346.432	689.204	0.97	155.168	0.099	-0.204	Viable	0.77	1.48	○
Multistage 3	234.526	346.432	689.201	0.97	155.168	0.099	-0.204	Viable	0.77	1.48	○
Weibull	235.031	368.113	715.049	0.903	157.121	0.043	-0.093	Viable	0.77	1.57	○
LogProbit	392.793	509.816	793.535	0.807	155.536	-0.436	0.479	Viable	0.46	1.30	○
Unrestricted Models											
Logistic	727.423	903.773	1,118.15	0.0706	160.497	-1.28	1.781	Questionable	0.25	1.24	×
LogProbit	234.728	465.293	788.744	0.547	157.463	-0.336	0.45	Viable	0.77	1.98	○
Probit	695.107	842.377	1,022.18	0.0961	159.813	-1.166	1.717	Questionable	0.26	1.21	○
Quantal Linear	231.765	295.941	386.981	0.851	155.433	0.25	-0.331	Viable	0.78	1.28	○
Hill	227.034	437.955	757.894	0.736	157.219	-0.166	0.257	Viable	0.79	1.93	○
Gamma	170.216	374.745	729.956	0.944	157.111	0.023	-0.051	Viable	1.06	2.20	○
LogLogistic	227.034	437.955	757.894	0.736	157.219	-0.166	0.257	Viable	0.79	1.93	○
Multistage 1	231.763	295.941	386.985	0.851	155.433	0.25	-0.331	Viable	0.78	1.28	○
Multistage 2	206.668	346.432	689.206	0.805	157.168	0.099	-0.204	Viable	0.87	1.68	○
Multistage 3	132.926	398.675	734.358	-	159.106	6.07E-08	-7.10E-08	Questionable	1.35	3.00	×
Weibull	177.788	368.113	715.049	0.903	157.121	0.043	-0.093	Viable	1.01	2.07	○

1224



1225