

1, 4-ジオキサンの有害性情報の整理

令和7年度第9回薬事審議会化学物質安全対策部会化学物質調査会、令和7年度化学物質審議会第4回安全対策部会、第26回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会

令和8年1月13日 資料1-2-1参考

1. はじめに

令和7年9月19日開催の3省合同審議会（以下、「9月審議会」という。）の資料2-1-2の審議の際に継続審議することとなった、1, 4-ジオキサンの発がん性について遺伝毒性試験結果及び作用機序から総合的に判断し「閾値あり」としたことを丁寧に説明するため、論文等の内容を整理の上、「閾値あり」との判断に係る記述を修正した。

2. 遺伝毒性試験結果

4. 変異原性（遺伝毒性）の項で記載するとおり、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、陰性、陽性の両方の結果が混在している。<本評価における結論>の記述を以下に整理した。

試験又は報告書	試験結果又は報告内容	本評価における結論
SCE 試験 (<i>in vitro</i>)	Galloway <i>et al.</i> (1987) は唯一陽性を示した <i>in vitro</i> 試験。10.5 mg/mL は試験限度濃度の 5 mg/mL を超えた非常に高い濃度であり、非生理的条件下での陽性反応。	陽性知見として取り扱うのは妥当ではないと判断。
骨髓小核試験 (<i>in vivo</i>)	陽性結果の多くが試験限度用量の 2000 mg/kg を超えた高用量暴露の結果であった。また、同じ試験条件で実施した結果は再現性を示さず、遺伝毒性影響として認識するには一貫性がなかった。	主に高用量暴露で得られたものであること、また、染色体損傷性を検出するすべての <i>in vitro</i> 試験において陰性であったことから、証拠の重み付けに基づく総合的な評価が必要であると判断。
肝臓小核試験 (<i>in vivo</i>)	陽性結果は高用量暴露によるものであり、多くが幼若動物の使用や部分肝切除により細胞増殖活性を亢進させた状態での知見であった。	
遺伝子変異試験 (<i>in vivo</i>) (<i>gpt</i> assay)	• 最高用量 5,000 ppm で、肝細胞腫瘍の前がん病変として知られる GST-P (glutathione S-transferase placental form) 陽性変異肝細胞巣の単位面積あたりの数、突然変異頻度、DNA 修復酵素 (MGMT) の誘導が統計学的に有意に増加していた。ただし、中間用量 (1000 ppm) 及び低用量 (200 ppm) ではこ	• OECD TG488 からの逸脱 (8 週間を超える投与期間、陽性対照の設定なし) は、本試験結果の規制利用時には慎重な解釈が必要。 • これらの付加体は、対照群でも検出されたこと、8-OHdG の生成増加が確認された 200 ppm 用

	<p>これらについて増加傾向も統計学的有意差も認められなかつた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • F344 ラットに本物質を最高 5000 ppm の用量で 16 週間飲水投与して得た肝臓における DNA 付加体形成を解析したところ、200 ppm 及び 5000 ppm で 8-OHdG であることが特定された付加体の形成が対照群及び低用量群 (20 ppm) に比し増加し、5000 ppm では統計学的有意に増加していた。 • 8-OHdG 以外の構造を特定できない 2 種の DNA 付加体が対照群を含む全群に検出され、200 ppm 以上で増加傾向又は統計学的有意な増加がみられた。 	<p>量以上で増加したことに基づくと、1, 4-ジオキサンが直接DNAに作用して生成したのではなく、酸化的ストレス等の二次的な作用により生成した可能性が高く、その生成には閾値を設定できると考えた。</p>
AOP(Adverse Outcome Pathway 有害性発現経路)報告	<p>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。酸化的ストレスの原因となる活性酸素種やフリーラジカルは、特定の化学物質の暴露がない定常状態であっても様々な原因で細胞内に発生するため、酸化的 DNA 損傷は絶えず誘発されるものの、修復機構が働き修復される。しかし、化学物質の暴露により酸化的 DNA 損傷が増加し、DNA 修復能や内因性抗酸化能を超えると、DNA は修復されず塩基置換や DNA 鎮切断等が生じ、突然変異や染色体異常に陥る。</p>	<p>すなわち、本物質による肝臓及び骨髄における小核形成は、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。</p>
遺伝子変異試験 (Pig-a assay)	<p>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)。</p>	<p>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。</p>

資料 1-2-1 の 577 ~ 582 行目において、「現時点までに得ることができた *in vitro* 及び *in vivo* 試験の知見を総合的に考察すると、本物質による *in vivo* 試験の一部でみられた陽性反応 (骨髄細胞小核、肝小核、肝突然変異) は、高用量暴露のみでみられた結果あるいは 8-OHdG など DNA 付加体の生成に代表される酸化ストレスに起因する二次的な遺伝毒性と推測することが可能であり、本評価において閾値を設定できると考えた。また、これらの知見は、1, 4-ジオキサンが直接的な遺伝毒性 (変異原性) を示すものではないと考えた。」とまとめた。

3. 「閾値あり」と判断する理由

7. 作用機序の項の記述を以下に整理した。

	理 由	資料1－2－1 該当箇所
①	<p><i>in vivo</i> 変異原性（遺伝毒性）は、一部の比較的高用量で実施された試験で陽性の結果が得られていることについて、「これらの陽性反応は、活性酸素種の產生など酸化ストレスを介したDNAあるいは染色体への二次的な影響と考えられ本物質が直接DNAに作用したことを示すものではないと判断した。したがって、発がん性については、閾値の設定が可能であると判断した。」</p>	821～823行目
②	<p>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によると暴露との関連性は報告されていないこと。</p> <p>動物試験での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）、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が提案されていること。</p> <p>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二次的な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、1, 4-ジオキサンによる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こと。</p> <p>また、独立した6名の専門家が行った1, 4-ジオキサンの発がん作用機序（Mode of Action, MOA）に関するデータの信頼性評価では、肝腫瘍について、本物質を代謝するCYP2E1の代謝飽和による間接的な遺伝毒性MOAが初期のキーイベントであり、最も支持する機序であるとし、CYP2E1の誘導、酸化ストレス、細胞毒性および再生増殖がその他のMOAであるとしている。また、鼻腔および腹膜腫瘍に関する利用可能な証拠は限られていたものの、肝臓と同様の非遺伝毒性MOAが妥当であるとしていた。専門家らに最も支持された機序の信頼性は、直接的な遺伝毒性MOAに関する信頼性に比し有意に高いことから、本物質によるげっ歯類腫瘍のヒト健康リスク評価における非線形外挿手法の使用を支持することとしていること。</p>	826～827行目 835～888行目 888～896行目
③	<p>飲水及び吸入による2年間反復投与試験において、雄性F344ラットの腹膜に中皮腫が発生した。この腫瘍は対照群にも認められ、用量の増加と共に発生増加し、各々の試験の最高用量または中間用量以上の発生頻度には統計学的有意差が認められた。この腫瘍は、雄性F344ラットの自然発生腫瘍として知られ、加齢に伴い発生する。当該試験で認められた中皮腫の発生機序は</p>	897～905行目

	<p>特定されていないが、前述の通り 1, 4-ジオキサンには酸化的ストレスを発生するポテンシャルがあること、本物質が直接 DNA に作用することを示すエビデンスがないことを踏まえると、雄性 F344 ラットにおいて自然発生する腹膜中皮腫の発生増加には、本物質による直接 DNA 損傷の関与はなく、酸化的ストレスなどその他の機序が関与した可能性があると考えたこと。</p>	
--	--	--

資料 1-2-1 の 908～912 行目において、「現時点までに得られたデータからは、低用量域での詳細な分子レベルの機序等が解明されていないため、1, 4-ジオキサンの発がん機序については一定の不確実性があるものの、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、1, 4-ジオキサンの発がん性については実質的な閾値を設定することは可能と判断される。」とまとめた。

4. 委員のご意見への対応

9月審議会当日またはその後に環境委員からいただいた閾値の有無に係るご意見への対応は次のとおり。

菅野 委員	<p>(本文の修正案)</p> <p>また、Gi <i>et al.</i> (2008) による <i>gpt delta</i> transgenic rat (<i>gpt delta</i> 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 で、肝細胞腫瘍の前がん病変として知られる GST-P (glutathione S-transferase placental form) 陽性変異肝細胞巣の単位面積あたりの数、DNA 修復酵素 (MGMT) の誘導、中間用量 (1000 ppm) からの突然変異頻度が統計学的に有意に増加していたことから、著者らは当該物質が Genotoxic carcinogen であると報告した。ただし、OECD テストガイドライン 488 (OECD TG488) 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。</p>
	<p>さらに、上記 <i>gpt delta</i> TGR の背景系統である F344 ラットに本物質を最高 5000 ppm の用量で 16 週間飲水投与して得た肝臓における DNA 付加体形成を解析したところ、DNA 付加体は用量依存的に増加し、200 ppm 及び 5000 ppm で 8-OHdG であることが特定された付加体を含む合計 3 種類の付加体の形成が対照群及び低用量群 (20 ppm) に比し増加し、5000 ppm では統計学的有意に増加していた (Totsuka <i>et al.</i> 2020)。これらの付加体の生成は、1, 4-ジオキサンと 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察している (Totsuka <i>et al.</i> 2020)。著者らは、それらの内の 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、1000 ppm および 5000 ppm でみられた肝臓における突然変異頻度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としている。</p>

【対応】

- 菅野委員による修文案で追記された「著者らは当該物質が Genotoxic carcinogen であると報告した。」という内容については記載しました。ただし、資料 1-2-1 における当該試験についての詳細な記載は、結果を客観的に説明するだけに留めております。
- また、中間用量から突然変異頻度が増加していたと修正されていましたが、遺伝毒性がご専門の委員のご意見を尊重し、9月審議会資料 2-1-2 の事務局案を維持し、統計学的有意差が 5000 ppm のみで増加している点に着眼した考察としました。
- 加えて、統計学的有意差は確認されておらず、ばらつきが大きい点が気になりますが、原著の解釈に合わせて 200 ppm 以上で対照群及び低用量群に比して 8-OHdG が増加していた、としました。
- (資料 1-2-1 524~550 行目 参照)

菅野 委員	<p>二次的なアダクト生成物においても、それ自体に閾値を設定できないので、二次的なアダクトの生成過程についての閾値設定のメカニズムを論議する必要がある。</p> <p>Ginsberg <i>et al.</i> 2022 が引用する <i>in vivo</i> TGR 試験の知見を総合的に引用した評価をお願いしたい。</p> <p>この二点を吟味すると、「閾値無し」を考慮すべき点が、各種のエンドポイントについての用量作用関係からも見えてくると考えられる、との結論になる。</p> <p>よって、両論併記の状況がまだ解消されないという立場から、値を一つに決めるのであれば、ALARA の原則に従って、低い値の方を採用すべきではないか。</p>
----------	--

【対応】

- ご意見を踏まえ、本研究で検出された 2 種の付加体についても言及し、その意義について考察しました。
- Ginsberg *et al.* 2022 について追記しました。
- (資料 1-2-1 551~555 行目、879~883 行目 参照)

【対応】

- 酸化的 DNA 損傷についての AOP の詳細を追記しました。この機序による突然変異や染色体異常については閾値があることを示しております。
- Kirsch-Volders *et al.* (2009) や英国の COMMITTEE ON MUTAGENICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT による GUIDANCE STATEMENT : THRESHOLDS FOR IN VIVO MUTAGENS によると、内因性の（背景レベルの）DNA 損傷レベ

ルは測定することが困難であり、「真の閾値」を判断することはできませんが、酸化的ストレスなどの機序による間接的な変異原性には「実質的な閾値」を設定できる可能性があると説明されています。

- また、Kirkland *et al.* (2007) でも、閾値がある遺伝毒性機序として、代謝の飽和を超えた時に生じる活性酸素種 ROS の產生等を挙げています。
- 酸化ストレスで生じる二次的な DNA 損傷の増加や内因性 DNA 損傷の増加をもってすべて「閾値なし遺伝毒性発がん」とするのではなく、本評価で得られた全ての知見・考察に鑑み、1, 4-ジオキサンの遺伝毒性はヒトへのハザードとは考えられていないこと、その遺伝毒性は ROS が関与するものと考えられることから、「閾値あり」の評価を支持しています。
- このことは、遺伝毒性がご専門の委員の方々による証拠の重み付けをしながら妥当性を判断することになります。
- (資料 1-2-1 566~582行目、818~912行目参照)

菅野
委員 (本文の修正案)

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（骨髄細胞小核、肝小核、肝突然変異）は、80H-dG などの DNA 付加体の生成に代表される酸化ストレスに基づく二次的な変異原性によるものであり、1, 4-ジオキサンの直接的な遺伝毒性を示すものではないと判断される。

【対応】

- 現時点までに得ることができた知見から考察した内容を整理し修正しました。二次的な DNA 損傷には閾値を設定できること、本物質は直接 DNA 損傷作用を有しないことをここで明確にしております。
- (資料 1-2-1 577~582行目 参照)

菅野
委員 Totsuka *et al.* にある、Apparent threshold は 日本語訳としては、「明らかな閾値」ではなく「見かけ上の閾値」である。

中皮腫が誘発されている点も、細胞障害と細胞回転だけが発がん機序であるという説明に疑問を感じる点となっている。実験動物学的には気になるところで、肝において提唱されている、細胞障害と細胞回転に該当する変化が中皮でも起こっているという事は、なかなか想像が難しい、とい点に起因している。

【対応】

- 用量依存的に発生増加していた雄ラットの腹膜中皮腫の機序について、考察しました。4. 変異原性（遺伝毒性）の<本評価における結論>の項でも示した通り、本物質には変異原性がないと判断したため、「閾値なし」の機序で発生したのではなく、酸化的ストレス等の「閾値あり」と言える機序で発生した可能性があるとの考察を追記しました。
- （資料1－2－1 897～905行目 参照）

菅野 委員	「8. 有害性評価の導出」の前半で文献情報を概要で書いている部分で、閾値なし・ありのことが読み取れるように記述ということと、いくつか国について、閾値あり・閾値なしについてガイダンスなりで書いているようなので、「閾値あり」という結果にすることについては、検討したほうがよい。
----------	--

【対応】

- 「8. 有害性評価の導出」の項は、1. から 7. までの項の記述を踏まえた結論を示す項であり、個別の文献情報を詳述する箇所ではありません。個別の文献情報は1. から 7. の項でご確認ください。
- 各国の1, 4-ジオキサンについて調べた範囲では、下記のとおりでした。

機関	情報源	設定年	値 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	閾値あり・なし	備考
WHO	ガイドライン	2022	50	閾値あり	非遺伝毒性（細胞毒性→再生性過形成）の MOA に基づく閾値 (TDI) アプローチ。Yamazaki et al. (1994)によるラット飲水試験の結果より、NOAEL : 16 mg/kg/day、UF : 1000を採用。飲料水のアロケーション10%を考慮、体重 60kg、飲水量 2L/日。各国の多くはこの値を採用。
IRIS (U. S. EPA) ¹	10-6 生涯がんリスク対応値	2023	0.35	閾値なし	変異原性 MOA を前提とする線形外挿（閾値なしアプローチ）。 スロープファクター0.1 (mg/kg/day) -1、生涯発がんリスク 10^{-6} 、体重 70kg、飲水量 2L/日。

¹ EPAによるFinal Risk Evaluation for 1,4-Dioxane (2020)によると、1,4-ジオキサンに変異原性があり、それが発がん機序になっていると結論付けるには証拠が不十分としていた。また、機序に関する結論として、評価した時点では、1,4-ジオキサンの発がん性の作用機序（MOA）を特定するのに十分な情報はないとして、デフォルトのアプローチである線形外挿法により発がん性を評価していた。したがって、EPAは発がん性について「閾値なし」と判断したわけではない。

U. S. EPA	地域スクリーニングレベル (RSL)	2023	0.46	閾値なし	上記と同じ 10^{-6} のがんリスクを用いた水道水の RSL (※州により計算に用いるパラメータが若干異なる)
Health Canada ²	健康ベース値	2021	50	閾値あり	<p>ラット及びマウスで最も発がん感受性が高いとされた肝臓の MOA (Mode of Action) について、閾値有無の 2 案で比較した上で、証拠の重みに基づき非遺伝毒性 MOA (細胞毒性→再生増殖) を採用している</p> <p>MOA No1: 遺伝毒性誘発発がん: 改変 Bradford Hill 基準による妥当な MOA の条件 (dose concordance 等) を満たさず、遺伝毒性のパターンが、遺伝毒性が発がん性 MOA における早期・直接的・重要な主要事象であるような MOA とは一致しないことを示しているため、主要経路としては支持しにくい</p> <p>MOA No2: 再生増殖誘発発がん (非遺伝毒性): 腫瘍を誘発する用量域で細胞毒性が見られること、代謝能の飽和を超える用量で長期暴露により肝腫瘍形成に至ること、その結果、<i>in vivo</i> データは regenerative proliferation MOA を指すこと</p>
ドイツ環境庁 (UBA)	ガイドライン	2014	5	閾値あり	当初は WHO と整合させていたが、過小評価の懸念から $5 \mu \text{g/L}$ に改訂
ニュージーランド 保健省	最大許容値	2022	50	閾値あり	WHO 推奨と整合
日本	飲料水基準	2015	50	閾値あり	
	安衛法一次評価値	2018	0.38 ppm	閾値あり	遺伝毒性なしという判断に基づき、発がん性は閾値ありと判断している。閾値なしの場合の値は参考扱いであった
韓国	飲料水基準	—	50	閾値あり	

² <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-1-4-dioxane/1-4-dioxane-pdf-eng.pdf>

豪州 AICIS ³	複数の海外機関が発がん性について再評価したため、化粧品や家庭用品への不純物の許容レベル見直しを行った。	2022		閾値あり／なし データが不十分として発がん性の MOA については特定できないが、閾値あり／なし両方の可能性を考慮し、発がん性区分をカテゴリー1Bとした。 ただし、遺伝毒性に関する判断は右記のとおり。	(Gi らの報告を含めて得られた全ての試験結果を検討した結果)直接的な変異原性はないものの、さまざまな代謝過程の結果として、高用量で体内において遺伝毒性の可能性があるかもしれない*としながらも、ジオキサンの発がんメカニズムを特定するにはデータ不十分と結論付けている。 *いくつかの補助的な研究の証拠に基づくと、この化学物質は高用量で遺伝毒性の可能性があるかもしれないが、 <i>in vitro</i> で遺伝毒性を誘発せず、直接的な変異原性の可能性はないことが示唆されている。全体として、1,4-ジオキサンに関する利用可能なデータは、生殖細胞変異原性の分類を行うには不十分。
欧州 SCCS SCCS/1570/15	化粧品中 1,4-ジオキサンの許容残留濃度 (Acceptable Trace Level) の設定を行った	2015		閾値を判断できない	1,4-ジオキサンは遺伝毒性なしと見なした上で、閾値アプローチは閾値が同定できれば正当化されるものの、閾値が同定できないため、REACH のガイダンス (ECHA 2012) の「閾値を想定できたとしても同定できない場合は non-threshold を仮定するのが安全側」との考え方に基づき、T25 から線形外挿で生涯発がんリスク (LCR) を計算。なお、閾値が同定できないとしたのは、Yamazaki <i>et al.</i> (1994) の試験で発がん性の NOAEL を特定できないためだが、この試験はその後見直され、最終成績は Kano <i>et al.</i> (2009) として報告されている (資料 1-2-1 参照)。

³ <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/2022-06/EVA00003%20-%20Evaluation%20statement%20-%2030%20June%202022.pdf>

英國 REACH, the Health and Safety Executive (HSE) AGENCY TECHNICAL REPORT ⁴		2025	閾値あり	<p>遺伝毒性について、利用可能な証拠は、1, 4-ジオキサンが遺伝毒性を持たないか、非常に弱い可能性があることを示唆している。in vivo 試験については、ほとんどが陰性であり、陽性結果は主に高濃度での動物試験で報告されており、例えばDNA 修復能力が超えた場合 (Gi et al., 2018; ECHA, 2021a に引用) にみられたとしている。</p> <p>発がん性については、代謝の飽和の結果、細胞毒性を生じる濃度で本物質が細胞内に蓄積した本物質が細胞傷害を生じたため、あるいは鼻腔腫瘍については本物質の刺激性によるものと考えられるため、リスク評価にあたっては閾値があることを前提としたアプローチを採用できるとしている。</p>
Cal EPA FIRST PUBLIC REVIEW DRAFT 1, 4-Dioxane in Drinking Water ⁵		2025	発がん機序を特定できないため、デフォルトである non-threshold approach を採用（閾値なしとは判断していない）	<p>Mode of action and mechanistic considerations の summary によると、1, 4-ジオキサンの発がんにおける単一の主要なメカニズムに関する利用可能な証拠は決定的ではなく、in vivo 研究における遺伝毒性の証拠、酸化ストレスの増加、慢性炎症の誘導、細胞増殖の亢進に基づく複数のメカニズムが関与していると考えられるため、発がん用量反応解析に OEHHA のデフォルトである線形低用量外挿法を採用。</p>

⁴ <https://www.hse.gov.uk/reach/assets/docs/technical-report-1-4-dioxane.pdf>

⁵ <https://oehha.ca.gov/sites/default/files/media/2025-09/1%204-dioxane%20PHG%20draft%20092625.pdf>