

CERI 有害性評価書

1,4-ジオキサン

**1,4-Dioxane**

CAS 登録番号 : 123-91-1

<http://www.cerij.or.jp>

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

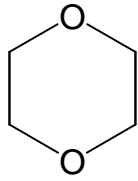
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	13
7.3.1 急性毒性.....	13
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	13
7.3.3 感作性.....	13
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	15
7.3.6 遺伝毒性.....	15
7.3.7 発がん性.....	19
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	23
文 献.....	25

## 1. 化学物質の同定情報

物質名	1,4-ジオキサン <i>p</i> -ジオキサン、1,4-ジエチレンジオキシド、 1,4-ジオキサシクロヘキサン、ジエチレン エーテル、ジオキシエチレンエーテル
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-113
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 5-839
CAS登録番号	123-91-1
構造式	
分子式	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
分子量	88.11

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	危険物第四類第一石油類
労働安全衛生法	危険物引火性の物 第二種有機溶媒 名称等を表示すべき有害物 名称等を通知すべき有害物 指針を公表した化学物質等
水道法	水質基準 0.05 mg/L
海洋汚染防止法	有害液体物質 D 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類

## 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S. NLM:HSDB, 2001
融点	11.80°C	Merck, 2001
沸点	101.1°C	Merck, 2001 ; IPCS, 1999
引火点	12°C (密閉式)	NFPA, 2002
発火点	180°C	IPCS, 1999 ; NFPA, 2002
爆発限界	2~22.5 vol% (空气中)	IPCS, 1999

比重	1.0337 (20°C/4°C)	U.S. NLM:HSDB, 2001
蒸気密度	3.30 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	4.0 kPa (20°C)、4.9 kPa (25°C)、 6.7 kPa (30°C)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = -0.27 (測定値)、-0.32 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc= 1.23 (推定値)	U.S.NLM: HSDB, 2001
溶解性	水：混和	U.S. NLM:HSDB, 2001
	一般的な有機溶媒：混和	U.S. NLM:HSDB, 2001
ヘンリー定数	0.486 Pa・m <sup>3</sup> /mol (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 3.66 mg/m <sup>3</sup>	計算値
	1 mg/m <sup>3</sup> = 0.273 ppm	

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1996	1997	1998	1999	2000	2001
製造及び輸入量	5,954	5,333	4,294	5,095	4,405	4,833
輸出量 <sup>注)</sup>	965	864	696	825	714	783
国内供給量	4,989	4,469	3,598	4,270	3,691	4,050

出典：通商産業省 (1997-2000)、経済産業省 (2002-2003)

注：2000年度の製造及び輸入量に対する輸出割合 16.2%を用いた (製品評価技術基盤機構, 2002)。

表 4-2 用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
抽出用溶剤、反応用溶剤 (セルロースエステル類及びセルロースエーテル類の溶剤、有機合成反応・抽出溶剤、合成皮革用溶剤、繊維処理・染色・印刷時の分散・潤滑剤、パルプ精製時の溶剤など)	86.7
塩素系有機溶剤の安定剤	2.5
洗浄用溶剤 (トランジスター用溶剤、洗浄剤の調整用溶剤)	0.01
その他 (塗料・医薬品の合成原料、試薬)	10.8
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2002)

過去には、塩素系溶剤、特に 1,1,1-トリクロロエタンの安定剤として 2%程度添加されて多量に使用されてきたが、モントリオール議定書及び我が国のオゾン層保護法に基づく 1996 年からの不可欠用途を除いた 1,1,1-トリクロロエタンの製造及び使用の全廃により、1,4-ジオキサンの用途は減少している。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃 度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	1.09×10 <sup>-11</sup> (25°C、測定値)	5×10 <sup>5</sup> ~1×10 <sup>6</sup>	1~2 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

OH ラジカルとの反応による生成物はアルデヒドとケトンが考えられる (U.S.NLM: HSDB, 2001)。

1,4-ジオキサンと一酸化窒素の混合物に米国テキサス州の夏季における太陽光の約 2.65 倍の強度をもつ紫外線を 27°C で照射すると 3.4 時間後には 50% が分解されるとの報告がある (U.S.NLM: HSDB, 2001)。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はない (U.S.NLM: HSDB, 2001) ので水環境中では加水分解されない。しかし、水中の OH ラジカルにより光酸化を受け、pH 7 での光酸化による半減期は 336 日である (U.S.NLM: HSDB, 2001)。

#### 5.2.2 生分解性

##### a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	1	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2 週間

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質 濃度	試験期間	分解率	出典
未馴化の工場廃水処理用活性汚泥を用いた試験	400 mg/L	10 日	40%	Verschueren, 2001

#### b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

### 5.3 環境水中での動態

水に混和するが、蒸気圧が 4.0 kPa (20℃) であり、ヘンリー定数が 0.486 Pa・m<sup>3</sup>/mol (25℃) であることからある程度の揮散が推定される。

以上のことなどから、環境水中に 1,4-ジオキサンが排出された場合は、生分解され難いと推定されるが、揮散によりゆっくりと除去されると推定される。

### 5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	10	6	0.2~0.6	濃縮性がない 又は低い
	1		0.3~0.7	

出典：通商産業省 (1976) 通商産業公報 (1976 年 5 月 28 日)

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

藻類としては、淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害を評価した試験結果が報告されている。生長阻害濃度は 580 mg/L であった。長期毒性とみなされる NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセレナストラムを用いた 72 時間試験での生長阻害を指標とした 580 mg/L (バイオマス) と 1,000 mg/L (生長速度) である (環境庁, 1996)。

海産藻類に対する毒性については、調査した範囲内では報告されていない。

表 6-1 1,4-ジオキサンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.9- 23.1	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	> 1,000	環境庁, 1996
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	バイオマス	> 1,000	
			24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	> 1,000	
			72 時間 NOEC	生長速度	> 1,000	
			24-48 時間 NOEC	バイオマス	580	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	580	
	生長速度	1,000	(a, n)			

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対する1,4-ジオキサンの急性毒性について、甲殻類の毒性値 (LC<sub>50</sub>あるいはEC<sub>50</sub>) はいずれも1,000 mg/L以上であった。最も信頼のおける値は、OECDテストガイドラインに準じた試験でのオオミジンコ48時間EC<sub>50</sub>の1,000 mg/L超である (環境庁、1996)。

長期毒性としては、OECDテストガイドラインに準じたオオミジンコ21日間繁殖試験やネコゼミジンコ7日間繁殖試験の報告があり、NOECはそれぞれ1,000 mg/L以上 (環境庁、1996) 及び625 mg/Lである (Dow, 1995)。また、海産種に対する毒性については、調査した範囲内では報告されていない。

表 6-2 1,4-ジオキサンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間以内	止水	20-22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC <sub>50</sub>	4,700 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	8450 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		OECD 202 GLP 半止水	19.6- 20.6	86	7.6- 7.8	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	> 1,000 > 1,000 (a, n)	環境庁、1996
		OECD 202 GLP 半止水	19.1- 20.5	86	7.2- 8.6	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	≥ 1,000 > 1,000 (a, n)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネコゼミジンコ属 の一種)	ND	ND	ND	ND	ND	7 日間 NOEC 7 日間 LOEC 繁殖	625 1,250 (n)	Dow, 1995

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、  
(n): 設定濃度



### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ニジマス及びアメリカナマズに関する信頼できる急性毒性データがある。その96時間LC<sub>50</sub>の確定値は6,155~9,850 mg/Lの範囲にあった。その中で最小値は、アメリカナマズに対する6,155 mg/Lである (U.S. EPA, 1996)。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの32日間の初期生活段階毒性試験において、生存率や成長を指標としたNOECが145 mg/L以上 (Dill et al., 1989)、ふ化後4日齢のメダカを28日間飼育した試験における成長や生存を指標としたNOECが1,870~3,536 mg/L (Johnson et al., 1993)、体重0.16 gのメダカの21日間の飼育試験における成長を指標としたNOECが100 mg/L以上 (環境庁, 1996) の報告がある。また、海産種に対する毒性については、調査した範囲内では報告されていない。

表 6-3 1,4-ジオキサンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	27-33 日齢	流水	22.1	50.2	7.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	9,850 (m)	Geiger et al., 1990
	受精後 24 時間 以内の卵	流水	23.8- 25.3	ND	7.2- 8.2	32 日間 NOEC 生存率、成長等	≥145 (m)	Dill et al., 1989
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ふ化 4 日齢	流水	25	ND	ND	28 日間 NOEC 成長 28 日間 NOEC 生存	1,870  3,536 (m)	Johnson et al., 1993
	2.1 cm 0.16 g	半止水	23.2- 24.2	82	7.2- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 100 (a, n)	環境庁、 1996
	2.2 cm 0.16 g	半止水	23.9- 24.9	75-82	7.1- 7.8	21 日間 NOEC 成長	≥100 (a, n)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	7,961	U.S. EPA, 1996
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマズ)	ND	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	6,155	U.S. EPA, 1996

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

## 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

環境中の生物に対する1,4-ジオキサンの影響については、比較的多くのデータがある。

藻類の生長阻害試験では、生長阻害のEC<sub>50</sub>は、セテナストラム及びセネデスムスでの報告があり、1,000超~5,600 mg/Lの範囲である。これらの値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期毒性とみなされる生長阻害に関する最小のNOECは、セテナストラムでの580 mg/Lである。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類のミジンコ類や昆虫類のネッタイシマカ幼生での報告があり、いずれもLC<sub>50</sub>は1,000 mg/L以上である (甲殻類についてはGHS急性毒性有害性区分に

該当しない)。長期毒性としては、ネコゼミジンコの繁殖試験でのNOECが625 mg/Lの報告がある。

魚類の96時間LC<sub>50</sub>は100超～9,850 mg/Lの範囲にあり、GHS急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性としては、ファットヘッドミノアの32日間の初期生活段階毒性試験において、生存率や成長を指標としたNOECが145 mg/L以上、メダカの成長や生存を指標とした試験でのNOECが100～3,536 mg/Lの報告がある。

以上から、1,4-ジオキサンの水生生物に対する急性毒性は、GHS急性毒性有害性区分に該当せず、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さいと判断する。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標した72時間 NOEC (バイオマス) 及び24-48時間 NOEC (生長速度) の580 mg/Lである。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (表 7-1)

1,4-ジオキサンは、経口、吸入ともに速やかに吸収され、サルでの経皮経路でも中毒の発生する量が吸収される。ラットに<sup>14</sup>C-1,4-ジオキサンを反復強制経口投与した実験で、投与量の95%が消化管から吸収された (DeRosa et al., 1996)。ラットに6時間吸入暴露した実験では、48時間後の尿中にジオキサンとβ-ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) が検出され、ほぼ完全に吸収された (DeRosa et al., 1996)。<sup>14</sup>Cで標識した1,4-ジオキサン (メタノール溶液、又はスキンローション溶液) をサルの前腕部皮膚に24時間開放適用し、5日間尿中の<sup>14</sup>Cを回収分析した試験で、最初の24時間以内の皮膚透過率はメタノール溶液の場合、2.3±0.4%、スキンローション溶液の場合、3.4±2.4%で、尿への排泄のピークは適用後4時間以内であった (Marzulli et al., 1981)。

ラットに、1,4-ジオキサンを腹腔内投与した実験で、主に血液、肝臓、腎臓、脾臓、結腸に分布するが、徐々に排泄される。肝臓への分布は吸入よりも経口投与の方が多い。また、肝臓での巨大分子との結合はないことが報告されている (DeRosa et al., 1996)。ラットにラベルした1,4-ジオキサンのを単回経口投与した実験では、それぞれ大部分が尿中に排泄されており、他に少量が呼気中や糞中に排泄された (Young et al., 1978)。

1,4-ジオキサンの代謝産物はほとんどがHEAAで、他の代謝産物としてジグリコール酸、シユウ酸である (Young et al., 1978)。

表 7-1 1,4-ジオキサンの生体内運命

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD	強制経口 17日間	10、100、1,000 mg/kg/日	95%が消化管から吸収.	DeRosa et al., 1996
ラット	吸入 単回	50 ppm 6時間	吸収：48 時間後の尿中に 7 $\mu$ g のジオキサンと 21 mg の $\beta$ -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) が検出された。吸収率はほぼ 100%.	DeRosa et al., 1996
サル(アカゲ) 雌雄 成獣	<sup>14</sup> Cで標識 経皮(前腕部)	4 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> (皮膚接触面積は3 - 15 cm <sup>2</sup> )	吸収：媒体がメタノールの場合： 皮膚浸透率 (%) 2.3 $\pm$ 0.4。 媒体がスキンローションの場合： 皮膚浸透率 (%) 3.4 $\pm$ 2.4。 排泄：尿への排泄ピークは適用後 4 時間以内。	Marzulli et al., 1981
ラット SD 雄 95-130 g	腹腔内 一部の試験で <sup>14</sup> Cで標識 50 $\mu$ Ci 単回投与	100、200、300、 400 mg/100g	尿中に変化せずに排泄されたジオキサンの量 投与量 (mg/100g) 100 200 300 400 排泄量 (%) 2.9, 6.8, 10.8, 10.8  300 mg/100g の無標識ジオキサン+50 $\mu$ Ci の <sup>14</sup> C 標識ジオキサンの投与 放射能の 40-60%が 48 時間以内の尿中から回収、尿中に存在する <sup>14</sup> C 標識した化合物の 73-86%が p-dioxane-2-one、残りは主にジオキサンとして回収 代謝物の排泄は投与後20から28時間後で最大、48 時間後に不検出	Woo et al., 1977
ヒト	吸入 (全身暴露) 7.5時間	1.6 ppm	暴露後の尿中の $\beta$ -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) とジオキサンの濃度 それぞれ、414 $\pm$ 216 $\mu$ mol/L と 3.5 $\pm$ 1.2 $\mu$ mol/L 1.6 ppm のジオキサン気体では、ヒト体内で速やかに HEAA に代謝され、代謝の飽和は起こらない。	Young et al., 1976

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト 男性 平均年齢 44±5才 平均体重 84.1±11.8 kg 平均身長 178.3±5.1 cm	吸入 (全身暴露) 6時間	50 ppm	<p>吸収、分布： 6時間の暴露で吸収されたジオキサン量 5.4±1.1 mg/kg、又は76.1±15.1 mg/時間 血漿中のジオキサン濃度曲線 暴露開始後に急騰し、2時間後にはほぼ平坦、暴露 終了後は検出限界まで直線的に減少 血漿中のジオキサン濃度 半減値は59±7分 血漿中の HEAA 濃度 約 7 時間でピーク、その後、明らかな直線性で減 少、 暴露後の HEAA 濃度はジオキサンの濃度よ り高い</p> <p>代謝、排泄： 排泄全ジオキサンの90%が暴露中(0-6時間)の尿中 に回収、12時間後に不検出 尿中のジオキサンの半減値は48±17分 全投与量の 99%以上が HEAA として尿中に排泄、 全 HEAA の 47%が 0-6 時間に排泄、24 時間後に不 検出、尿中の HEAA の半減値は 2.7±0.5 時間 糸球体ろ過速度の平均としてのたクレアチニン・ クリアランスは 124 mL/min HEAA の腎クリアランスは 121 mL/分、 ジオキサンの腎クリアランスは 0.34 mL/分 ジオキサンの代謝クリアランスは 75 mL/分</p> <p>その他： 50 ppm ジオキサンを 8 時間/日で反復暴露した場合の 血漿中ジオキサン濃度をシミュレーション 血漿中ジオキサンの最大濃度は単回暴露後の 2.165 μ g/mL、最小濃度は次の暴露直前の 0.00013 μ g/mL 血漿中HEAA濃度の最大値と最小値は実験開始後 8.5時間と24時間、それらのHEAA濃度は単回暴露 の後で、それぞれ10.08と0.27 μ g/mL、反復暴露の 後では10.11と0.27 μ g/mL 従って、シミュレーション結果より、ジオキサンも HEAAも反復暴露で蓄積されない</p>	Young et al., 1977
ラット SD 雄 約250g	<sup>14</sup> Cで標識 単回経口 (強制)	1000 mg/kg	24時間の尿中代謝物 約85%はHEAAで、その他には未変化のジオキサンの 検出	Braun & Young, 1977
ラット SD 雄 95-130 g	一部の試験で <sup>14</sup> Cで標識 2.18 mCi/mmol 腹腔内 単回投与	3 g/kg	ラットに PB やを投与後、3 g/kg のジオキサンを腹腔 内投与 尿の代謝排泄物 ( <i>p</i> -dioxane-2-one) の量が顕著に増 加 この結果はジオキサンの代謝に P448 より P450 シ トクロムが優勢に関与していると考察 3タイプの誘発物質はPB、PCB、MCの順で効果大	Woo et al., 1978
—	PB-PKモデル計 算	—	PB-PKモデルによる計算 空気中で 740-3,700 ppb、または飲料水で 20,000-120,000 ppbのジオキサン連続摂取は、発がん 率が增加	Reitz et al., 1990

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 200 – 285g	強制経口 単回、  反復(24時間間 隔で17日間投 与)	単回経口投与 量: 10、100、1000 mg/kg  反復経口投与 量: 10、1000 mg/kg	<p>主要な排出ルートは尿、その他にジオキサンや二酸化炭素 (<math>^{14}\text{CO}_2</math>) の形で呼気に排出、排出量は尿よりかなり少なく、糞よりは大きい</p> <p>1)単回経口投与</p> <p>10 mg/kg <math>^{14}\text{C}</math> の回収率: 98.74%、 呼気中のジオキサン: <math>^{14}\text{C}</math> の回収率 0.43%</p> <p>100 mg/kg <math>^{14}\text{C}</math> の回収率: 85.52%、 呼気中のジオキサン: <math>^{14}\text{C}</math> の回収率 4.69%</p> <p>1000 mg/kg <math>^{14}\text{C}</math> の回収率: 75.74% 呼気中のジオキサン: <math>^{14}\text{C}</math> の回収率 25.2%</p> <p>2)反復経口投与</p> <p>10 mg/kg 尿中の <math>^{14}\text{C}</math> の回収率: 98.87% 呼気中のジオキサンの回収率: 1.33% 呼気中の <math>^{14}\text{CO}_2</math>: 4.17%</p> <p>100 mg/kg 尿中の <math>^{14}\text{C}</math> の回収率: 82.32% 呼気中のジオキサンの回収率: 8.86% 呼気中の <math>^{14}\text{CO}_2</math>: 6.95%</p>	Young et al., 1978
ラット SD 雄 200 – 285g	静脈内注射 単回	3、10、30、100、 300、1,000 mg/kg	<p>3 mg/kg 血漿濃度-時間曲線は直線性、半減値は 1.1 時間 血漿クリアランス: 3.33 mL/分</p> <p>10 mg/kg 血漿濃度-時間曲線は直線性、半減値は 1.1 時間 血漿クリアランス: 2.88 mL/分 腎臓クリアランス: 0.032 mL/分、 肺クリアランス: 0.032 mL/分 代謝クリアランス: 2.82 mL/分</p> <p>1000 mg/kg 血漿クリアランス: 0.25 mL/分 腎臓クリアランス: 0.029 mL/分 肺クリアランス: 0.055 mL/分 代謝クリアランス: 0.17 mL/分</p> <p>血漿クリアランスと肺と腎臓のクリアランスの差から計算した代謝クリアランスの減少はジオキサンを HEAA に代謝する許容量の飽和による。</p> <p>尿中に排泄されたジオキサンは 10 mg/kg 投与で 4.0%、1000 mg/kg 投与で 10.8% 尿と呼気に排泄されたジオキサンの全量は 10 mg/kg 投与で 5.0%、1000 mg/kg 投与で 38% 10 mg/kg の投与で 92%が、1000 mg/kg の投与では 60%が尿中に HEAA として排泄。</p>	Young et al., 1978

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 200-285g	<sup>14</sup> Cで標識 吸入暴露 (頭部) 6時間	50 ppm	暴露中 (0-6 時間) の尿への排泄量 ジオキサン: $5.1 \pm 1.9 \mu\text{g}$ 、HEAA: $7613 \pm 3540 \mu\text{g}$ 暴露後 (6-48 時間) の尿への排泄量 ジオキサン: $1.7 \pm 1.3 \mu\text{g}$ 、HEAA: $13659 \pm 7071 \mu\text{g}$  血漿中のジオキサン濃度 暴露終了直後 (6 時間): $7.3 \pm 20 \mu\text{g/mL}$ 、 8 時間後: $2.2 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ 10 時間後: $0.48 \pm 0.12 \mu\text{g/mL}$ 11 時間後: 不検出 計算による消失速度定数 $0.6838 \pm 0.1040/\text{時間}$ 、半減 値 $1.01 \pm 0.15$ 時間 尿中に排泄されたジオキサンと HEAA の量から、暴 露中にラットが吸収したジオキサンの量は少なく とも $71.9 \pm 13.6\text{mg/kg}$ と推定  吸収: 100%肺から吸収されたと仮定するなら、毎分 呼吸量 (換気量) は $0.238 \text{ l/分}$ と計算	Young et al., 1978

## 7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

1,4-ジオキサンは、ヒトの皮膚、眼、気道粘膜に対し刺激性を有する。1,4-ジオキサンの中毒事例としては、男性が本物質で手を洗浄し (期間不明)、死亡した例が報告されており、死因は脳、肝臓、腎臓の障害で本物質との関連があるとされている (Rutherford, 1959)。

1,4-ジオキサンの職業暴露としては、1,4-ジオキサン使用の作業場で、死亡した男性に (暴露量、期間不明)、剖検により出血性腎炎が、組織学的には腎臓の出血と壊死、肝臓の壊死がみられている (Barebar, 1934)。ジオキサン製造部門とジオキサン処理部門の男性についての死因調査を行った結果、本物質による暴露期間とがんによる死亡率との相関性は認められなかったと報告されている (Patricia et al., 1978)。

表 7-2 1,4-ジオキサンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
男女合わせて12名	15分間	200 ppm	被験者の目、鼻、喉に刺激性	Leslie et al., 1946
化学工業会社、5名	7.5時間	1.6 ppm	被験者の尿中のジオキサンとβ-ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) の比率: 118対1 ラットに比べその代謝は非常に速く、この濃度では毒性が現われるとされる飽和状態にはならない	Young et al., 1976
化学工業会社、健康な白人男性、4名	6時間	53.9ppm (0.19 mg/m <sup>3</sup> )	尿中にはβ-エトキシ酢酸が代謝物として排泄され (99.3%)、代謝が飽和状態に達すると未変化体が排泄される(0.7%)。	Young et al., 1977
1,4-ジオキサン使用の作業員、死亡した男性、5名 (29、33、29、38及び30歳)	不明	不明	死亡原因は、出血性腎炎。組織学的検査では腎臓の出血と壊死、肝臓の壊死	Bareber, 1934
メキシコ生まれ、男、21歳	液体ジオキサンを手の洗淨に使用	部屋の平均濃度 470ppm (208-650ppm)	アルコールの飲酒歴があるが、アルコール中毒はみられておらず、死因としてジオキサン暴露と結論 ジオキサンは脳と肝臓及び腎臓の障害に関与	Rutherford, 1959
化学工業会社、ジオキサン製造部門100名、ジオキサン処理部門65名 (全165名中161名;白人、3名;黒人、1名;東洋人)、男性	ジオキサン製造部門; 52.8か月 (死亡例50.6か月)、ジオキサン処理部門; 61.1か月 (死亡例25.0か月) (どちらも平均値)	<25 ppm	1954年から1975年の間、ジオキサン製造部門で死亡した全7例の死因の内訳 (重複を含む) 胃がん1例、肺がん1例、胃の出血1例、心血管性不全3例、心不全1例、心筋梗塞2例、肝硬変1例 ジオキサン処理部門で死亡したは全5例の死因の内訳 (重複を含む) 心筋梗塞1例、事故死1例、感電による心停止1例、悪性縦隔腫瘍1例、腎の尿細管壊死1例 。本物質の当該条件における暴露による、暴露期間とがんによる死亡率との相関性は認められない。	Patricia et al., 1978



### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

実験動物に対する1,4-ジオキサンの経口投与によるLD<sub>50</sub>は、ラットで5,170～7,300mg/kg、マウスでは5,700 mg/kgであった。毒性症状としては、肝障害を中心としたもので、肝臓重量の増加と肝臓のオルニチンデカルボキシラーゼ活性の増加、シトクロムP450量の増加などがみられている。

表 7-3 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 <sub>50</sub>	5,700 mg/kg	5,170 - 7,300 mg/kg	2,000 mg/kg
吸入LC <sub>50</sub>	18,000 ppm (65,000mg/m <sup>3</sup> )/2h	12,780 ppm (46,000 mg/m <sup>3</sup> )/2h	ND
経皮LD <sub>50</sub>	> 8,000 mg/kg	2,100 mg/kg	7,600 mg/kg
皮下LDLo	ND	ND	1,500 mg/kg

ND：データなし

出典：Argus et al., 1973; Kitchin et al., 1990; Pawar et al., 1978

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚に515 mgの1,4-ジオキサンを適用した開放ドレイズ試験で中等度の刺激性がみられるが、ラットでは8,300 mg/kgの用量でも刺激性は見られていない(Clark et al., 1984)。

また、ウサギ及びモルモットに対し、1,4-ジオキサンは眼刺激性を有することが報告されている。

さらに、2,000 ppm以上の吸入実験で、マウス、モルモット、ネコに対し、1,4-ジオキサンは鼻、肺に刺激性を有する (ACGIH, 1991)。

#### 7.3.3 感作性

試験の詳細は不明であるが、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で1,4-ジオキサンは陰性と報告されている。

#### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

1,4-ジオキサンの経口、腹腔内、経皮投与及び吸入暴露により反復投与した試験などでの主要な標的器官は、肝臓、腎臓及び肺である。

最も信頼できる長期の経口投与（飲水）による試験としては、6～8週齢のShermanラットに1,4-ジオキサンの0、0.01、0.1、1.0%（雄：0、9.6、94、1,015 mg/kg/日相当、雌：0、19、148、1,599 mg/kg/日相当）を2年間飲水投与した試験で、0.01%群では影響はみられないが、0.1%以上の群で肝細胞の変性及び壊死、肝細胞過形成、尿細管上皮の変性、再生が、1%群の雌雄では、試験開始4か月間での生存率が有意に減少し、試験開始2日間で体重が有意に低値を示し、投与期間中に体重増加抑制、肝臓の絶対・相対重量が有意に増加している。よって、本実験でのNOAELは雌雄とも0.01% (9.6 mg/kg/日相当) とされている (Kociba et al., 1974)。



表 7-4 1,4-ジオキサンの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット	飲水	11 週	10、1,000 mg/kg/日	10 mg/kg: 影響なし 1,000mg/kg: 肝臓相対重量の増加、S 期肝細胞の増加	Stott et al., 1981
ラット Sherman 雌雄 6-8 週齢 60 匹/群	飲水	2 年間	0、0.01、0.1、1.0% (雄: 0、9.6、94、1,015 mg/kg/日相当、雌: 0、19、148、1,599 mg/kg/日相当)	0.01%: 影響なし 0.1%以上: 肝細胞の変性と壊死、肝細胞過形成、尿管上皮の変性及び再生 1%: 雌雄: 試験開始 4 か月間で生存率が有意に減少、試験開始 2 日間で体重が有意に減少(低値を示した)、投与期間中に体重増加抑制 肝臓の絶対・相対重量が有意に増加  NOAEL: 0.01 % (9.6 mg/kg/日相当)	Kociba et al., 1974
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 288 匹 (対照群は 192 匹)	吸入	2 年間 7 時間/日 5 日間/週	0、111 ppm (0.4 mg/L)	111 ppm: 雄: 影響なし 雌: 影響なし	Torkelson et al., 1974
モルモット 雄 週齢不明 22 匹 (対照群は 10 匹)	飲水	23 か月間	無処置対照群 0.5-2% (総投与量 588-635 g)	無処置対照群: 雄: 1 例で肺の気管支上皮過形成、4 例で肺胞の細胞浸潤 投与群: 雄: 9 例で肺の気管支周囲及び気管支内上皮過形成と炎症、細胞浸潤	Hoch-Ligeti & Argus, 1970
マウス A/J 雌雄 6-8 週齢 16 匹/群 (無処置対照群は雄 136 匹、雌 131 匹)	腹腔内 または 経口	8 週間 3 回/週	総投与量 腹腔内: 0(媒体対照)、4,800、12,000、24,000 mg/kg 経口: 0 (無処置対照)、24,000 mg/kg	腹腔内: 4,800 mg/kg: 雄: 影響なし 雌: 影響なし 12,000 mg/kg: 雄: 影響なし 雌: 影響なし 24,000 mg/kg: 雄: 影響なし 雌: 影響なし 経口: 24,000 mg/kg: 雄: 影響なし 雌: 影響なし	Stoner et al., 1986
マウス A/J 雄 6-8 週齢 30 匹/群	腹腔内	8 週間 3 回/週	総投与量 0(媒体対照、無処置対照)、400、1,000、2,000 mg/kg	400 mg/kg: 雄: 影響なし 1,000 mg/kg: 雄: 影響なし 2,000 mg/kg: 雄: 影響なし	Maronpot et al., 1986
マウス Swiss	経皮	60 週間 3 回/週	0.2 mg	0.2 mg/kg: 雄: 影響なし	King et al., 1973

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文献
Webster 雌雄 週齢不明 30匹				雌: 影響なし	

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

生殖・発生毒性に関する1,4-ジオキサンの報告は少なく、雌ラットに妊娠6日目から15日目まで10日間強制経口投与した試験で、最高用量のみで母体重の増加及び胎児の体重減少、胸骨骨化率の低下がみられたが、奇形は認められていない。本実験でのNOAELは、親動物及び児動物とも516 mg/kg/日と判断した。

表 7-5 1,4-ジオキサンの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット 雌	強制経口	妊娠6～15日	0、0.25、0.5、1.0 mL/kg/日(0、258、516、1,033 mg/kg/日)	F <sub>0</sub> : 0.25 mg/kg/日: 影響なし 0.5 mg/kg/日: 影響なし 1.0 mL/kg/日: 体重増加抑制  LOAEL: 1.0 mL/kg/日 (1,033 mg/kg/日) NOAEL: 0.5 mL/kg/日 (516 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Giavini et al., 1985
				F <sub>1</sub> : 0.25 mg/kg/日: 影響なし 0.5 mg/kg/日: 影響なし 1.0 mL/kg/日: 生存胎児体重の減少、胸骨の化骨遅延  LOAEL: 1.0 mL/kg/日 (1,033 mg/kg/日) NOAEL: 0.5 mL/kg/日 (516 mg/kg/日) (本評価書の判断)	

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

*in vitro*試験としては、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と報告されている。CHO細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では、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すと報告されている。また、肝臓の初代培養細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験でも陰性である。BALB 3T3細胞を用いた形質転換試験では、代謝活性化しない場合に陽性の結果が報告されている。

*in vivo*試験では、マウスを用いた小核試験で結果に相違がみられている。雄のC57BL-6マウスに900-3,600 mg/kgを経口投与した場合、陽性の結果が得られている。しかし、同様の二つの小核試験では陰性と報告されている。また、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はいずれも陰性の結果が報告されている。SDラットを用いたDNA合成、DNA修復試験では高用量 (1,000 mg/kg) で陽性と報告されている。以上のデータから1,4-ジオキサンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-6 1,4-ジオキサンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果 a), b)		文献		
					- S9	+S9			
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1530 TA1535 TA1537	Fluctuation test		—	—	Khudoley et al., 1987		
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ブ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 et al., 1983	
		ネズミチフス菌 TA1535 TA100 TA98 TA1538 TA1537	ND	5.17-103 5.17-103 5.17-103 5.17-103 5.17-103	—	—			Stott et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法及びブレインキュベーション法	156-5,000 156-5,000 156-5,000 156-5,000	—	—			
		大腸菌 WP2(pKM101) WP2uvrA(pKM101)		156-5,000 156-5,000	—	—			
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ND	10 <sup>-8</sup> -1 M	—	—	Stott et al., 1981		
	酵母を用いた異数性の検出	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , D61.M	28℃,4h 処理し、水中で 17h 保存し、28℃,4-5h 振とう処理。	1.48-4.75	—	—	Zimmermann et al., 1985		

試験系	試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)	結果 a), b) - S9 +S9	文献
形質転換試験	BALB/3T3 クローン A31-1-1	48 時間処理、1 回目	0.25-2.0	+	Sheu et al., 1998
		48 時間処理、2 回目	0.5-4.0	+	
		48 時間処理、3 回目	0.5-4.0	(2 及び 3mg/mL)	
		13 日間処理	0.25-2.0	+	
			1,250-5,000	(2 及び 4mg/mL) +	
染色体異常試験	CHO-W-B1 細胞	-S9mix 10.5h 処理	1,050-10,500	-	Galloway et al., 1987
		+S9mix 2h 処理	1,050-10,500	-	
	CHO-K1 細胞	5 時間処理-18 時間回復	1,250-5,000(μg/mL)	-	Morita & Hayashi, 1998
		20 時間処理-24 時間回復	1,250-5,000	-	
		44 時間処理-0 時間回復	1,250-5,000	-	
		5 時間処理-18 時間回復	1,250-5,000	-	
SCE 試験	CHO-W-B1 細胞	-S9mix 約 25h 処理 +S9mix 2h 処理	1,050 ~ 10,500	+	Galloway et al., 1987
			1,050 ~ 10,500	(10,500) -	
DNA 修復試験	<i>E. coli</i> K-12 343/113 に由来した菌株で、343/636 株の genotype は、 <i>uvrB</i> <sup>+</sup> / <i>recA</i> <sup>+</sup> / <i>lac</i> <sup>-</sup> と 343/591 株 <i>uvrB</i> <sup>-</sup> / <i>recA</i> <sup>-</sup> / <i>lac</i> <sup>+</sup> (genotype) を使用している。(Mohn et al., 1984)	3 時間処理-23 時間回復	1,250 ~ 5,000(μg/mL)	-	Morita & Hayashi, 1998
		26 時間処理	1,250 ~ 5,000	-	
マウスリンフォーマ tk 試験	L5178Y 細胞	4 時間処理	1,250 ~ 5,000(μg/mL)	-	McGregor et al., 1991
		4 時間処理	1,250 ~ 5,000	-	

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果 a), b) - S9 +S9	文献
		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	1,250 ~ 5,000(µg/mL) 1,250 ~ 5,000 1,250 ~ 5,000 1,250 ~ 5,000	- - - -	Morita & Hayashi, 1998
	<i>in vitro</i> 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 5 時間処理-42 時間回復	1,250 ~ 5,000(µg/mL) 1,250 ~ 5,000 1,250 ~ 5,000	- - -	Morita & Hayashi, 1998
	マウスの肝臓を用いた小核試験	雄、CD-1 マウス(7 週齢)の肝細胞	マウスに経口投与し、投与 1 日目に肝臓の 2/3 を切除し、投与 6 日目に肝細胞を採取する	1,000~ 3,000mg/kg	+ (2,000mg/kg 以上)	Morita & Hayashi, 1998
<i>in vivo</i>	マウスの骨髄細胞を用いた小核試験	マウス、CBA の雄	1 回強制経口投与後 -24 時間目に塗抹標本を作製	ギムザ染色 1,800mg/kg アクリジンオレンジ染色 1,800mg/kg	- -	Tinwell & Ashby, 1994
		C57Bl6 の雄	1 回強制経口投与後 24 時間目に塗抹標本を作製	アクリジンオレンジ染色 3,600mg/kg	-	
	マウス C57BL6 の雌雄	マウス C57BL6 の雌雄	4 日間連続強制経口投与後 24、48 時間目に塗抹標本を作製	24 時間解剖、雄 900~3,600 mg/kg	+ (900 ~ 3,600 mg/kg)	Mirkova, 1994
				48 時間解剖、雄 3,600 mg/kg	+ (3,600mg/kg)	
				24 時間解剖、雄 450~3,600mg/kg	+ (900~3,600 mg/kg)	
				48 時間解剖、雄 3,600mg/kg	+ (3,600 mg/kg)	
				24 時間解剖、雌 5,000 mg/kg	+ (5,000 mg/kg)	
				48 時間解剖、雌 5,000 mg/kg	+ (5,000 mg/kg)	
				24 時間解剖、雄 3,600 mg/kg	+ (3,600 mg/kg)	
	マウス BALB/c の雄	1 回強制経口投与後 -24 時間目に塗抹標本を作製	5,000 mg/kg	-		
マウスの骨髄細胞を用いた小核試験	マウス、雄、B6C3F1	腹腔内投与、単回投与、三日間連続投与	三日間連続投与後 24 時間解剖 0、500、1,000、2,000 mg/kg (daily dose)	Trend test -	Paire wise -	McFee et al., 1994
マウスの末梢血を用いた小核試験	ICR マウス(雄)	強制経口投与後 24-48 時間目に塗抹標本を作製	0、1,000、2,000、3,000 mg/kg	-	Morita & Hayashi, 1998	
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	給餌	35,000 (ppm)	-	Yoon et al.,	

試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果 a), b) - S9 +S9	文献
試験	Carton-S 雄、Basc, 雌	注射	50,000 (ppm)	—	1985
ラットの肝での DNA 損傷 (アルカリ溶出法)	ラット、雌、SD(CD種)	2 回投与(解剖の 21 及び 4 時間前)	0、168、840、2,550、4,200 mg/kg	+(2,550、4,200mg/kg)	Kitchin et al., 1990
DNA 合成	ラット、SD、雄	強制経口、1 回投与	10、100、1,000 mg/kg	—	Stott et al., 1981
		飲水、7 日/週, 11 週, 連続投与、5-6 匹	10、1,000 mg/kg	+(1,000mg/kg のみで、溶剤対照と比較し、肝臓の DNA 合成が、有意差を示し 1.5 倍増加)	Stott et al., 1981
DNA 修復	ラット、SD、雄	強制経口、1 回投与	1,000 mg/kg	+(肝の DNA 修復は増加)	Stott et al., 1981
不定期 DNA 合成試験	ラット、F344、雄	飲水、8 日間連続	1%溶液	—	Goldsworthy et al., 1991

### 7.3.7 発がん性 (表 7-7、7-8)

IARCでは、グループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

表 7-7 1,4-ジオキサンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2001)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2001)	—	ヒトへの発がん性として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2001)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的に十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	グループ B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

1,4-ジオキサンの発がん性については多くの試験が行われており、BDF<sub>1</sub>マウスに104週間経口 (飲水) 投与した実験では、雄で肝細胞腺腫及びがんの発生率が有意に増加し、雌でも生存率の減少傾向、肝細胞腺腫及びがんの発生率が有意に増加している。また、F344ラットに104週間経口 (飲水) 投与した実験では、1000 ppm 投与群で雌雄に肝細胞腺腫の発生率が増加し、また、5,000 ppm以上では鼻腔の悪性腫瘍、肝細胞腺腫及びがんの発生率も有意に増加している。この発がん性は、複数の実験でも同様の結果が得られている。従って1,4-ジオキサンはマウス、ラットに発がん性を示し、その経口投与によるNOAELはラットの肝細胞腺腫の発生率の増加を指標とした200 ppm (雄 : 26 mg/kg/日、雌 : 29 mg/kg/日相当) である。

表 7-8 1,4-ジオキサンの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5 週齢 50 匹/群	飲水	90 週間	0、0.5、1.0% (雄：0、720、 830 mg/kg/日 相当、雌：0、 380、860 mg/kg/日相 当)	0.5%以上: 雄： 肝細胞腺腫/がんの発生率が有意に増加 雌： 生存率の減少傾向、肝細胞腺腫/がんの発生率が有意に増加	NCI. 1978
マウス BDF <sub>1</sub> 雌雄 週齢不明 50 匹/群	飲水	104 週間	0、500、2,000、 8,000 ppm	500 ppm: 雄： 影響なし 雌： 肝細胞腺腫の発生率が増加、肝細胞がんの発生率が有意に増加 2,000 ppm: 雄： 肝細胞腺腫の発生率が増加 雌： 生存率が有意に減少、肝細胞腺腫の発生率が増加、肝細胞がんの発生率が有意に増加 8,000 ppm: 雄： 肝細胞がんの発生率が有意に増加、鼻腔の鼻腔神経上皮腫(嗅神経芽細胞腫)が 1 例発生 雌： 生存率が有意に減少、肝細胞がんの発生率が有意に増加、鼻腔の腺がんが 1 例発生	Yamazaki et al., 1994
ラット Osborne-Mendel 雌雄 5 週齢 35 匹/群	飲水	110 週間	0、0.5、1.0% (雄：0、240、 530 mg/kg/日 相当、雌：0、 350、640 mg/kg/日相 当)	0.5%以上: 雄： 鼻腔の扁平上皮がんの発生率が有意に増加 雌： 鼻腔の扁平上皮がん、肝細胞腺腫の発生率が有意に増加	NCI. 1978
ラット SD 雄 週齢不明(体重 200 g) 8-11 匹/群	強制経口	部分肝切除の 24 時間後に DENA を 30 mg/kg 腹腔内 投与 5 日後から 5 日 /週、7 週間	0、100、1,000 mg/kg/日	生理食塩水+ジオキササン 100 mg/kg: 雄： 影響なし 生理食塩水+ジオキササン 1,000 mg/kg: 雄： 小葉中心性肝細胞脂肪変性 DENA+ジオキササン 100 mg/kg: 雄： 影響なし DENA+ジオキササン 1,000 mg/kg: 雄： 再生肝のガンマ-GTP 陽性 foci の数及び体積が有意に増加、小葉中心性肝細胞脂肪変性 DENA: ジエチルニトロサミン	Lundberg et al., 1987
ラット F344 雌雄 週齢不明 50 匹/群	飲水	104 週間	0、200、1,000、 5,000 ppm	<腫瘍性病変> 200 ppm: 雄： 影響なし 雌： 影響なし 1,000 ppm: 雄： 肝細胞腺腫の発生率が有意に増加 雌： 肝細胞腺腫の発生率が有意に増加	Yamazaki et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				5,000 ppm: 雄: 鼻腔の悪性腫瘍(扁平上皮がん、肉腫、鼻腔神経上皮腫、横紋筋肉腫)、肝細胞がんの発生率が有意に増加、腹膜の中皮腫、皮下の線維腫、乳腺の線維腺腫の発生率が有意に増加 雌: 鼻腔の悪性腫瘍(扁平上皮がん、肉腫、鼻腔神経上皮腫、横紋筋肉腫)肝細胞腺腫とがんの発生率が有意に増加、乳腺の腺腫の発生率が有意に増加  <腫瘍性病変以外の変化> 200 ppm: 雄: 影響なし 雌: 影響なし 1,000 ppm 以上: 雄: 肝臓の過形成の発生率が増加 雌: 肝臓の過形成の発生率が増加 5,000 ppm: 雄: 生存率が有意に減少、平均体重が対照群に比し減少、鼻腔の非腫瘍性病変(扁平上皮化生、扁平上皮過形成、腺過形成)が高率に発生、肝臓の海綿状変性の発生率が増加 雌: 生存率が有意に減少、平均体重が対照群に比し減少、鼻腔の非腫瘍性病変(扁平上皮化生、扁平上皮過形成、腺過形成)が高率に発生、肝臓の海綿状変性の発生率が増加  NOAEL: 200 ppm (CERI換算 雄 26 mg/kg/日、雌 29 mg/kg/日相当)	
ラット SD 雄 2-3月齢 30匹/群	飲水	13か月間	0、0.75、1.00、1.40、1.80%(総投与量 104、142、191-198、213-256 g)	投与群(全群の合計): 雄: 120例中6例で鼻腔の扁平上皮がん、このうちの4例で肝細胞がんが発生	Hoch-Ligeti et al., 1970
ラット SD 雄 2-3月齢 28-32匹/群	飲水	13か月間	0、0.75、1.00、1.40、1.80%	0.75%: 雄: 4例で初期肝臓腫瘍が発生 1%: 雄: 9例で初期肝臓腫瘍が発生 1.4%: 雄: 13例で初期肝臓腫瘍、3例で肝細胞がんが発生 1.8%: 雄: 11例で初期肝臓腫瘍、12例で肝細胞がんが発生	Argus et al., 1973



動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				TD <sub>5</sub> : 72 g TD <sub>50</sub> : 149 g TD <sub>95</sub> : 260 g	
ラット Sherman 雌雄 6-8 週齢 60 匹/群	飲水	2 年間	0, 0.01, 0.1, 1.0% (雄: 0, 9.6, 94, 1,015 mg/kg/日相当、 雌: 0, 19, 148, 1,599 mg/kg/日相当)	0.01%: 発がん性の影響なし 0.1%以上: 発がん性の影響なし 1%: 雌雄: 肝臓腫瘍(肝細胞がん、胆管がん、胆管腫)発生率が有意に増加、鼻腔の扁平上皮がんを誘発	Kociba et al., 1974
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 288 匹 (対照群は 192 匹)	吸入	2 年間 7 時間/日 5 日間/週	0, 111 ppm (0.4 mg/L)	111 ppm: 雄: 影響なし 雌: 影響なし	Torkelson et al., 1974
モルモット 雄 週齢不明 22 匹 (対照群は 10 匹)	飲水	23 か月間	無処置対照群 0.5-2% (総投与量 588-635 g)	無処置対照群: 雄: 1 例で肺の気管支上皮過形成、4 例で肺胞の細胞浸潤 投与群: 雄: 9 例で肺の気管支周囲及び気管支内上皮過形成と細胞浸潤、2 例で胆のうがん、3 例で肝細胞がん、1 例で腎臓の腺腫	Hoch-Ligeti & Argus, 1970
マウス A/J 雌雄 6-8 週齢 16 匹/群 (無処置対照群は雄 136 匹、雌 131 匹)	腹腔内 または 経口	8 週間 3 回/週	総投与量 腹腔内: 0 (媒体対照)、 4,800、 12,000、 24,000 mg/kg 経口: 0 (無処置対照)、 24,000 mg/kg	腹腔内: 4,800 mg/kg: 雌雄: 影響なし 12,000 mg/kg: 雄: 肺腫瘍発生率が有意に増加 雌: 影響なし 24,000 mg/kg: 雌雄: 影響なし 経口: 24,000 mg/kg: 雌雄: 影響なし	Stoner et al., 1986
マウス A/J 雄 6-8 週齢 30 匹/群	腹腔内	8 週間 3 回/週	総投与量 0 (媒体対照、 無処置対照)、 400, 1,000、 2,000 mg/kg	400 mg/kg: 雄: 影響なし 1,000 mg/kg: 雄: 影響なし 2,000 mg/kg: 雄: 担腫瘍動物数及び 1 匹あたりの腫瘍数が有意に増加	Maronpot et al., 1986
マウス SENCAR 雌 6-8 週齢 25 匹以上/群	経口、 皮下、 局所	イニシエーターとして投与後、TPA 1 $\mu$ g を 3 回/週、20 週間塗布	1,000 mg/kg	ジオキサン 1,000 mg/kg + TPA: 雌: いずれの経路でも皮膚乳頭腫の発生に有意な増加はみられていない	Bull et al., 1986
マウス Swiss Webster 雌雄 週齢不明 30 匹	経皮	60 週間 3 回/週	0.2 mg	0.2 mg/kg: 雌雄: 影響なし	King et al., 1973

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトに対する1,4-ジオキサンの影響として、眼、鼻、咽頭に刺激性がみられ、さらに急性中毒として脳、肝臓、腎臓の障害がみられている。

1,4-ジオキサンは、経口投与、吸入暴露ともに速やかに消化管から吸収され、皮膚投与においても中毒量が速やかに吸収される。代謝産物はほとんどが $\beta$ -ヒドロキシエトキシ酢酸である。

実験動物に対する1,4-ジオキサンの経口投与によるLD<sub>50</sub>は、ラットで5,170~7,300mg/kg、マウスでは5,700 mg/kgであった。毒性症状としては、肝障害を中心としたもので、肝臓重量の増加と肝臓のオルニチンデカルボキシラーゼ活性の増加、シトクロームP450量の増加などがみられている。

ウサギの皮膚で中等度の刺激性がみられるが、ラットでは刺激性は見られていない。また、ラット及びモルモットに対し眼刺激性を有し、マウス、モルモット、ネコに対し、鼻、肺に刺激性を有する。試験の詳細は不明であるが、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で1,4-ジオキサンは陰性と報告されている。

反復投与毒性試験は、経口、腹腔内、経皮投与及び吸入による結果が報告されており、標的器官は、肝臓、腎臓及び肺である。6~8週齢のShermanラットに2年間飲水投与した試験で、肝細胞の変性、壊死、肝細胞過形成及び尿細管上皮の変性、及び再生がみられている。したがって、経口のNOAELは雌雄とも0.01% (9.6 mg/kg/日相当) である。

生殖・発生毒性に関する1,4-ジオキサンの報告は少なく、雌ラットに妊娠6日目から15日目まで10日間強制経口投与した試験で、最高用量のみで母体重の増加及び胎児の体重減少、胸骨骨化率の低下がみられたが、奇形は認められていない。本実験でのNOAELは、親動物及び児動物とも516 mg/kg/日と判断した。

1,4-ジオキサンの遺伝毒性については、*in vitro*試験としては、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試験では、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す。また、肝臓の初代培養細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験でも陰性である。*in vivo*試験では、マウスを用いた二つの小核試験では陰性と報告されている。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はいずれも陰性の結果が報告されている。これらの結果から、1,4-ジオキサンは遺伝毒性を示さないと判断する。

1,4-ジオキサンの発がん性については多くの試験が行われており、BDF<sub>1</sub>マウスに104週間経口(飲水)投与した実験では、雄で肝細胞腺腫及びがんの発生率が有意に増加し、雌でも生存率の減少傾向、肝細胞腺腫及びがんの発生率が有意に増加している。また、F344ラットに104週間経口(飲水)投与した実験では、1000 ppm 投与群で雌雄に肝細胞腺腫の発生率が増加し、また、5,000 ppm以上では鼻腔の悪性腫瘍、肝細胞腺腫及びがんの発生率も有意に増加している。その他、複数の実験で同様の結果が得られている。従って1,4-ジオキサンはマウス、ラットに発がん性を示し、その経口投与によるNOAELはラットの肝細胞腺腫の発生率の増加を指標とし

た200 ppm (雄：26 mg/kg/日、雌：29 mg/kg/日相当) である。

IARCは、グループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2001年4月)<sup>1)</sup>

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6<sup>th</sup> Ed., Vol.1, Cincinnati, OH.
- Argus, M.F., Arcos, J.C. and Hoch-Ligeti, C. (1965) Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. J. Natl. Canc. Inst., **35**, 949-958.
- Argus, M.F., Sohal, R.S., Bryant, G.M., Hoch-Ligeti, C. and Arcos, J.C. (1973) Dose-response and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis. Europ. J. Cancer, **9**, 237-243.
- Bareber, H. (1934) Haemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxin poisoning, Guy's Hospital Rep., **84**, 267-280.
- Braun, W.H. and Young, J.D. (1977) Identification of  $\beta$ -hydroxyethoxyacetic acid as the major urinary metabolite of 1,4-dioxane in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., **39**, 33-38.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen Protozoa. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen Daphnia magna. Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 161-164.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen II. Bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980b) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forschung, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen Daphnia magna in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1-6.
- Bull, R.J., Robinson, M. and Laurie, R.D. (1986) Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. Environ. Health Perspect., **68**, 11-17.
- Clark, B., Furlong, J.W., Ladner, A. and Slovak, A.J.M (1984) Dermal toxicity of dimethyl acetylene dicarboxylate, N-methyl pyrrolidone, triethylene glycol dimethyl ether, dioxane and tetralin in the rat. IRCS Medical Science, **12**, 296-297.
- DeRosa, C.T., Wilbur, S., Holler, J., Richter, P. and Stevens, Y.-W. (1996) Health evaluation of 1, 4-dioxane. Toxicol. Ind. Health, **12**, 1-43.
- Dill, D. C., Bartlett, E. A., Barron, M. G., Mayes, M. A. and Murpy, P. G. (1989) 1,4-Dioxane: Embryo-larval toxicity test with the fathead minnow, *Pimephales promelas* Rafinesque. Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Science. The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, 1-22. (NICNAS, 1998 より引用)
- Dow (1995) Toxicity and environmental references for 1,4-dioxane. Personal communication. (NICNAS, 1998 より引用)
- ECB, European Chemicals Bureau (2002) European Union Risk Assessment Report, 1,4-dioxane. European Commission Joint Research Centre.
- Galloway, S. M., Armstrong, M. J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A. D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk S, Rimp, J., Margolin, B.H., Resnick, M. A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. Environ. Mol. Mutagen., **10** (Suppl 10): 1-175.
- GDCh BUA (1991) GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA) Report 80 1,4-Dioxane.
- Geiger, D. L., Brooke, L. T. and Call, D. J., ed. (1990) Acute toxicity of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume V. Center for Lake Superior Environmental Studies University of Wisconsin-Superior, WI: 332.
- Giavini, E., Vismara C, and Broccia, M.L. (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol. Lett., **26**, 85-88.
- Goldsworthy, T.L., Monticello, T.M., Morgan, K.T., Bermudez, E., Wilson, D.M., Jackh, R. and Butterworth, B.E.

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- (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., Speck, W. and Zeiger, E., (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **Suppl. 1**, 3-142
- Hellmer, L. and Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the E.coli K-12 uvrA/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In-vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.*, **272**, 145-160.
- Hoch-Ligeti, C. and Argus, M.F. (1970) Effect of carcinogens on the lung of guinea pigs. Conference on the morphology of experimental respiratory carcinogenesis. AEC Symposium Series No. 21, 267-279.
- Hoch-Ligeti, C., Argus, M.F. and Arcos, J.C. (1970) Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. *Br. J. Cancer*, **24**, 164-167.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Johnson, R., Tietge, J. and Stokes, G. (1993) Validation of the medaka assay for chemical carcinogens and the medaka carcinogenesis model. In: Technical Report 9306, Compendium of the FY1988 & FY1989 research reviews for the research methods branch, U.S. Army Biomedical Research & Development Lab., Ft. Detrick, Frederick, MD: 45-60, 147-172 (U.S. NTIS AD-A272667).
- Kaiser, K. L. E. and Palabrica, V.S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index, *Water Poll. Res. J. Canada*, **26**, 361-431.
- Khudoley, V.V., Mizgirev, I., and Pliss, G.B. (1987) The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *nassays*: testing of 126 compounds. *Arch. Geschwulstforsch.*, **57**, 453-462.
- King, M.E., Shefner, A.M. and Bates, R.R. (1973) Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxins and related chemicals. *Environ. Health Persp.*, **5**, 163-170.
- Kitchin, K.T. and Brown, J.L. (1990) Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? *Cancer Letters*, **53**, 67-71.
- Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelson, T.R. and Gehring, P.J. (1974) 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 275-286.
- KowWin ver 1.66 (2002) Syracuse Research Corporation.
- Kramer, V. C., Schnell, D. J. and Nickerson, K. W. (1983) Relative toxicity of organic solvents to *Aedes aegypti* Larvae. *J. Invertebr. Pathol.*, **42**, 285-287.
- Lundberg, I., Högberg, J., Kronevi, T. and Holmberg, B. (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett.*, **36**, 29-33.
- Maronpot, R.R., Shimkin, M.B., Witschi, H.P., Smith, L.H. and Cline, J.M. (1986) Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *J. Natl. Cancer Inst.*, **76**, 1101-1112.
- Marzulli, F.N. Anjo, D.M. and Maibach, H.I. (1981) *In vivo* skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet. Toxicol.* **19**, 743-747.
- McFee, A.F., Abbott, M.G., Gulati, D.K. and Shelby, M.D., (1994) Results of the mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutat. Res.*, **322**, 141-150.
- McGregor, D. B., Brown, A. G., Howgate, S., McBride, D., Riach, C., and Caspary, W. J., (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V:27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **17**, 196-219.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mirkova, E. T. (1994) Activity of the rodent carcinogen, 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **322**, 141-150.
- Morita, T. and 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
- NCI, National Cancer Institute (1978) Bioassay of 1,4-Dioxane for possible carcinogenicity (CAS No. 123-91-1). NTIS PB-285, **711**, 1-108.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NICNAS, National Institute Chemicals Notification and Assessment Scheme (1998) 1,4-Dioxane. Priority Existing Chemical Assessment Report No.7, National Occupational Health and Safety Commission, Australia.
- Pawar, S.S. and Mungikar, A.M. (1978) Dioxane toxicity and hepatic mixed function oxidase enzymes in mice. *Indian. J. Exp. Biol.*, **16**, 54-56.
- Reitz, R. H. McCroskey, P. S. Park, C. N. Andersen, M. E. and Gargas, M. L. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **105**, 37-54
- Reynolds, T. (1989) Comparative effects of heterocyclic compounds on inhibition of lettuce fruit germination. *J. Exp. Botany.*, **40**, 391-404.

- Sheu, C. W., Moreland, F. M., Lee, J. K., and Dunkel, V. C., (1998) In vitro BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**, 41-48.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stoner, G.D., Conran, P.B., Greisiger, E.A., Stober, J., Morgan, M. and Pereira, M.A. (1986) Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 19-31.
- Stott, W. T., Quast, J. F. & 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
- Tinwell, H. and Ashby, J. (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res.*, **322**, 141-150.
- Torkelson, T.R., Leong, B.K.J, Kociba, R.J., Richter, W.A. and Gehring, P.J. (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 287-298.
- U.S. EPA (1996) ASTER Database. Minnesota, National Health and Environmental Effects Research Laboratory. (NICNAS, 1998 より引用)
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002) NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) 9th Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Ed., Van Nostrand Reinhold Co.
- Woo, Y.T., Arcos, J.C., Argus, M.F., Griffin, G.W., and Nishiyama, K. (1977) Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **299**, 283-287.
- Woo, Y.T. Argus, M.F. and 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. and Sakabe, H. (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-Dioxane in F344 rats and BDF1 mice. *Drinking studies. Proceedings on the second Asia-Pacific symposium on environmental and occupational health, Environmental and occupational chemical hazards (2)*, Kobe University, 193-198.
- Yoon, J. D., Mason, J. M., Valencia, R., Woodruff, R.C., and Zimmering, S., (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **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**, 654-646.
- Young, J.D. Braun, W.H. Rampy, L.W. Chenoweth, M.B. and Blau, G.E. (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, **3**, 507-520.
- Young, J.D. Braun, W.H. and Gehring, P.J. (1978) The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 263-282.
- 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*. *Mutat. Res.*, **149**, 339-351.
- 相澤貴子 (2001) 新たな汚染物質による水道水源の汚染, *環境技術*, **30**, 592-597.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 環境庁環境保健部環境安全課 (1996) 平成7年度環境庁化学物質の生態影響試験事業,  
 1,4-ジオキサンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第07021号, 1996年3月29日)  
 1,4-ジオキサンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第07022号, 1996年3月29日)  
 1,4-ジオキサンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第07023号, 1996年3月29日)  
 1,4-ジオキサンのメダカ (*Orizias latipes*) に対する急性毒性試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第07024号, 1996年3月29日).
- 経済産業省 (2002) 告示第149号 (官報号外, 平成14年3月29日).



- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報, 平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 .  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) から引用)
- 国立環境研究所 (1999) 廃棄物埋立処分に起因する有害物質暴露量の評価手法に関する研究 (平成 6~9 年度) 国立環境研究所特別研究報告.
- 庄司成敬, 安部明美 (2001) 1,4-ジオキサソおよび界面活性剤の事業所からの排出実態, 用水と廃水, **43**, 1046.
- 製品評価技術基盤機構 (2002) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成13年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1976) 通商産業省公報 (1976 年 5 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.  
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1997) 告示第 685 号 (官報, 平成 9 年 12 月 5 日)
- 通商産業省 (1998) 告示第 673 号 (官報, 平成 10 年 12 月 16 日).
- 通商産業省 (2000) 告示第 14 号 (官報, 平成 12 年 1 月 13 日).
- 通商産業省 (2000) 告示第 762 号 (官報, 平成 12 年 12 月 19 日).
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).

## CERI 有害性評価書 1,4-ジオキサン

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。