

リスク評価書（案） （有害性評価部分）

1, 4-ジオキサン (1,4-Dioxane)

目 次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	8
別添 2 有害性評価書	13

1 1 物理化学的性質（別添2参照）

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：1,4-ジオキサン

4 別 名：1,4-ジエチレンジオキシド、ジオキサン、p-ジオキサン、1,4-Dioxane、
5 1,4-Diethylene dioxide、Dioxane、para-Dioxane

6 化学式：C₄H₈O₂

7 構造式：



11

12 分子量：88.1

13 CAS番号：123-91-1

14 労働安全衛生法施行令別表第9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有
15 害物）第227号

16 労働安全衛生法施行令第22条別表第3第2号（特定化学物質第2類）18の3

17 特定化学物質障害予防規則で定められた特別有機溶剤

18 労働安全衛生法に基づくがん原性に係る指針対象物質

19

20 (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の 引火点 (C.C.) : 12°C

液体 発火点 : 180°C

比重 (水=1) : 1.03 溶解性 (水) : 混和する

沸点 : 101°C オクタノール/水分配係数 log Pow : -0.27

蒸気圧 : 3.9 kPa (20°C) 換算係数 : 1 ppm = 3.60 mg/m³ (25°C)

蒸気密度 (空気=1) : 3.0 1 mg/m³ = 0.28 ppm (25°C)

融点 : 12°C

嗅覚閾値 : 2.8-5.7 ppm

21

22 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

23 製造・輸入数量 : 2,609トン (平成28年度)

24 用途 : 洗浄剤、合成皮革用、反応用の溶剤、医薬品用、農薬用

25 製造業者 : 東邦化学工業、周南ファインケミカル、輸入=BASFジャパン

26

27 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

28 (1) 発がん性

29 ○ヒトに対する発がん性が疑われる

30 根拠：ヒトへのばく露では報告がないが、下記の動物実験で発がん性が報告さ
31 れている。IARCはこれに基づき、グループ2Bに分類している。また、産

32 衛学会は第2群B、EU CLPはCarc. 2、NTPはR、ACGIHはA3と、いずれもIARC
33 とおおむね同等の位置づけの区分に分類している。

34 ・雄F344ラット（各群50匹）に1,4-ジオキサン蒸気を0、50、250、1,250 ppm
35 を6時間/日、5日/週、104週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮
36 がん（6/50）と肝細胞腺腫（21/50）が1,250 ppm群で、腹膜の中皮腫が250 ppm
37 群（14/50）と1,250ppm群（41/50）で統計学的に有意な発生頻度の増加を
38 示した。

39

40 （各評価区分）

41 IARC : Group 2B（ヒトに対する発がんの可能性がある）

42 産衛学会：第2群B（ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる（証
43 拠が比較的十分でない）

44 EU CLP : Carc. 2（発がん作用の可能性により、ヒトに対して懸念を引き起こ
45 すが、十分なアセスメントを行うのに利用できる情報が適切でな
46 い物質）

47 NTP 14th : R（合理的にヒト発がん性因子であることが予測される）

48 ACGIH : A3（確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明）

49

50 閾値の有無：あり

51 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

52

53 閾値ありの場合

54 NOAEL = 50 ppm

55 根拠：発がん性の根拠に記載のとおり

56

57 不確実係数UF = 100

58 根拠：種差（10）、がんの重大性に基づく不確実係数（10）

59 評価レベル = 0.38 ppm（1.35 mg/m³）

60 計算式：50 × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.375 ppm = 1.35 mg/m³

61

62

63 （2）発がん性以外の有害性

64 ○急性毒性

65 致死性

66 ラット

67 吸入毒性：LC₅₀ = 12,568 ppm（2h）

68 経口毒性：LD₅₀ = 5,170 mg/kg 体重

69

70 マウス

71 吸入毒性：LC₅₀ = 10,109 ppm（2h）

72 経口毒性：LD₅₀ = 5,660 mg/kg 体重

73

74 ウサギ

75

経口毒性：LD₅₀ = 2,060 mg/kg 体重

76

経皮毒性：LD₅₀ = 7,060 mg/kg 体重

77

78 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

79

根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がある。

80

81 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

82

根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がある。

83

84 ○皮膚感作性：報告なし

85

根拠：調査した範囲内では情報はなく、評価できない

86

87 ○呼吸器感作性：報告なし

88

根拠：調査した範囲内では情報はなく、評価できない

89

90 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

91

NOAEL = 0.69 mg/kg体重/日

92

根拠：1,4-ジオキサソールにばく露されたドイツ人労働者について横断的調査が行

93

われている。調査対象は、1,4-ジオキサソール製造の従事者（24名、経験5～41

94

年）、他作業就労中の過去従事者（23名、経験3～38年）、及び退職した過

95

去従事者（27名、経験12～41年）の合計74名であった。プラントにおける

96

ジオキサソール濃度は、調査時で0.06～0.69 ppm、過去の濃度のシミュレーショ

97

ンでは0.06～7.2 ppmであった。現従事者及び他作業就労中の過去従事者に

98

ついては、徹底的な臨床検査、X線検査、血液検査が行われた。いずれの

99

労働者にも病理所見は認められず、悪性疾患の徴候も認められなかった。

100

血液検査の結果は概ね正常であった。肝臓の肥大や黄疸は見られなかった。

101

腎機能検査と尿検査も正常であった。退職労働者については、医療記録の

102

レビューが行われた。肝臓や腎臓の疾患、がんの報告はなかった。退職の

103

理由として1,4-ジオキサソールばく露（例えば、肺気腫、関節炎）に関連した

104

健康上の理由は見当たらなかった。6名の現従事者の染色体検査で、異常所

105

見はなかった。死亡統計は、74名を対象（1840.5人年）とした。1964-1974

106

における期待死亡数は14.5人だったが、観察死亡数は12人だった。層板状

107

上皮癌と骨髄線維症白血病の2例のがんが報告されていたが、ばく露との関

108

連はないとされた。がんの標準化死亡比(SMR)は全人口においては0.83、

109

65-75歳男性人口では1.61だった（信頼限界記述なし）。

110

IRISでは、コホートサイズが小さく発がん例も少ないため、この調査には

111

限界があるとしているが、本調査における実測の最高濃度0.69 ppmを

112 NOAELとして評価値を算出する。
113 不確実係数 UF=1
114 労働補正=1
115 評価レベル=0.7 ppm (2.5 mg/m³)
116 計算式:0.69 × 1(不確実係数) × 1 (労働補正) = 0.69 ppm = 2.5 mg/m³

117
118 (参考)
119 LOAEL = 50 ppm (ラット、吸入、104週間試験)
120 根拠：雄F344ラット (各群50匹) に1,4-ジオキサン蒸気を0、50、250、1,250
121 ppmを6時間/日、5日/週、104週吸入投与した実験では、1,250 ppm群
122 で、0 ppm群と比較し、体重減少、肝及び肺相対重量の増加、ヘモグロビ
123 ン・MCV・MCHの減少、AST・ALT・ALP・γGTPの上昇、尿pHの低
124 下を認めた。また、病理学的には50 ppmから鼻腔上皮に病変 (呼吸上皮の
125 核肥大 (50/50) ・嗅上皮の核肥大 (48/50) 、嗅上皮の萎縮 (40/50) 、
126 嗅上皮の呼吸上皮化生 (34/50)) がみられ、250 ppmからは呼吸上皮の扁
127 平上皮化生 (7/50) も認められた。LOAELは50 ppmとされた (Kasai et al
128 2009) 。

129
130 不確実係数UF = 100
131 根拠：LOAEL→NOAELの変換 (10) 、種差 (10)
132 評価レベル = 0.38 ppm (1.35 mg/m³)
133 計算式：50 × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.375 ppm = 1.35 mg/m³

134
135
136 ○生殖毒性：判断できない
137 根拠：胎児毒性がみられたとの報告があるが、軽微な変化であり、他に胎児毒
138 性または生殖能力への影響を示す情報がないことから「生殖毒性あり」と
139 判断する明確な証拠はないと判断する。

140
141 ○遺伝毒性：なし
142 根拠：In vitro、in vivoにおいてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断
143 する。
144 ヒトでの報告はない。

145
146 ○神経毒性：あり
147 根拠：ヒトや動物実験で急性の麻酔作用等中心の神経毒性の報告がある。

148
149 (3) 許容濃度等
150 ACGIH TLV : TWA : 20 ppm (72 mg/m³) (1999年設定)
151 Skin (1965年設定) 発がん性分類 A3

152 根拠：1,4-ジオキサンのTLV導出は、部分的には、動物及びヒトにおける本物質
153 の遺伝毒性及び薬物動態に関するデータを併せて考慮したげっ歯類の発がん
154 性データの解釈により異なる。
155 ジオキサンに誘発された腫瘍が、エピジェネティック（非遺伝毒性）な作用
156 機作以外のメカニズムにより生じるといふ仮説を裏付けるデータはない。
157 げっ歯類では、1,4-ジオキサンをβ-ヒドロキシエトキシ酢酸（げっ歯類およ
158 びヒトの両者における主要な尿中代謝物）に代謝する能力が限られている。
159 さらに、げっ歯類を用いた飲水発がん性試験で腫瘍発生頻度の上昇がみられ
160 た用量は、代謝クリアランスの飽和レベルよりも常に高かった。一方、50 ppm
161 のジオキサンの吸入ばく露では、ラットもヒトもクリアランスの飽和を示す
162 証拠は得られていない。
163 ジオキサンへのばく露が非常に高く、蓄積が起これると中毒が起これ、全身傷
164 害が引き起こされ、さらに発がんに至る。通常の1次のプロセスで1,4-ジオキ
165 サンが除去されるようなばく露であれば、動物でもヒトでも毒性は認められ
166 なかった。対応するNOAELは、ラットで7時間/日、5日間/週、2年間ばく露で
167 111ppm、ヒトでは職場環境濃度として少なくとも50ppmである。
168 ジオキサンの薬物動態データから、げっ歯類を用いた経口の高用量試験でみ
169 られた不均一な（disproportionate）用量－反応関係は、ミカエリス・メンテ
170 ン条件下における用量－反応関係予測には利用できないことが示される
171 げっ歯類において肝臓と肺の腫瘍が餌料中10,000 ppm近辺でみられたこと、
172 一方、これらの腫瘍が100 ppmをわずかに超える濃度の2年間吸入ばく露ではみ
173 られていないことを考慮すると、ジオキサンは、職業性発がん物質として実
174 用的な意味を持たないほどの低活性な動物発がん物質と判断される。
175 この結論は、最長50年間1,4-ジオキサンにばく露された労働者の疫学的評価
176 結果によって裏付けられる。
177 ただし、NIOSHはジオキサンの評価文書において反対の意見を示している。
178 NIOSHは、ジオキサンは、ばく露された労働者に腫瘍を引き起こす可能性が
179 ある一方で、安全ばく露限界を導出できるような情報は現在入手できないと
180 の考え方にに基づき、上限濃度として1 ppmを勧告している。
181 ACGIHは、労働者に発生した肝毒性や腎毒性データからTLVを導出すべきで
182 あり、動物試験では、これらの影響が有意な発がん反応を引き起こす量の10
183 分の1のばく露で引き起こされることが示されていると判断する。
184 TLV-TWAの25ppmから20ppmへの改定は、他の国際的職業ばく露基準との調
185 和を促進する目的で制定された。従って、ジオキサンに対しTLV-TWA 20 ppm
186 を勧告する。
187 飲水投与による動物の発がん性試験データから、A3（確認された動物発がん
188 性因子であるが、ヒトとの関連は不明）に分類される。
189 動物試験での皮膚吸収性と、ヒトにおける全身毒性への寄与が報告されてい
190 るため、皮膚Skinマークを付与する。
191 SENマークとTLV-STEL値の勧告に十分なデータは得られていない。

192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231

日本産業衛生学会：許容濃度：1 ppm (3.6mg/m³) (2015年改定)
皮(経皮吸収) (1984提案) 発がん性分類 第2群B
根拠：1984年設定の許容濃度は、ラットを1,4-ジオキサン蒸気に111 ppm × 7時間/日 × 5日/週 × 2年間ばく露した実験で催腫瘍性を見出さなかったことに基づき、その1/10である10 ppmが提案された。また、1,4-ジオキサンは経気道的に吸収される以外に、動物実験によれば経皮的にも中毒量が吸収されることから、皮マークが付されている。その上で、技術的に可能なかぎりいっそう低濃度とすることを求めている。

その後の研究によっても、ヒト健康影響についての閾値を直接に推定するにはなお十分な情報は得られていない。ヒトへのばく露では報告がないが、動物実験で発がん性が報告されていることより発がん分類は、従来通り第2群Bとする。遺伝毒性はin vitro、in vivoにおいてほとんどが陰性であり、変異原性はみられないと考えられることから、発がん閾値なしとする根拠に乏しい。ラット(各群50匹)に1,4-ジオキサン蒸気を104週吸入ばく露した実験では、鼻腔の扁平上皮がん、肝細胞腺腫、腹膜中皮腫の発生が統計学的に有意に増加し、NOAELは50 ppmであった。不確実係数として、種差(10)、発がんの影響としての重大性(5)を考慮し、これらの障害を示さないことが期待される濃度として1 ppm (3.6 mg/m³)が求められる。この値は、同じラットの吸入実験で観察された鼻腔上皮、嗅上皮の変化から得られる非発がん影響のLOAEL 50 ppmに、不確実係数としてLOAEL → NOAELの変換(10)、種差(dynamicsの差として2.5)を適用して求めた2 ppm (7.2mg/m³)よりも小さく、発がん以外の影響を防ぐことができると期待できる。

DFG MAK : 10 ppm (37 mg/m³) (2018年改定提案)、ピーク濃度限度 I (2) (2000年設定)、H (経皮吸収の危険性あり) (1996年設定)、発がん性分類 4 (1988年設定)

根拠：2018年改定提案されたMAK 10 ppmの根拠文書は未公表である。
改定前のMAK値は20 ppm (72 mg/m³)であり、ラット及びボランティアによる50 ppmの吸入試験で、臓器毒性や細胞毒性を示さなかったが、ヒトの眼に著しい刺激が認められたことを根拠として設定された。

NIOSH REL : Ca, C 1 ppm (3.6 mg/m³) [30-minute]、IDLH 500 ppm
OSHA PEL : 100 ppm (360 mg/m³) [skin]
UK WEL : LTEL 20 ppm (73 mg/m³)、Sk
OARS WEEL : 設定なし

(4) 評価値

○一次評価値：0.38ppm (1.35mg/m³)

発がん性が疑われ、遺伝毒性がなく、閾値がある場合に該当することから、

232 動物試験より導き出された評価レベルを一次評価値とした。
233 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、
234 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。
235 ○二次評価値：1 ppm (3.6 mg/m³)
236 日本産業衛生学会が勧告している許容濃度を二次評価値とした。
237 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
238 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
239 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ
240 き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用してい
241 る。
242
243