

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.13

1,4-ジオキサン

1,4-Dioxane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-113

CAS 登録番号：123-91-1

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源	4
4.4 排出経路の推定	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性	5
5.2 水中での安定性	5
5.2.1 非生物的分解性	5
5.2.2 生分解性	6
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 環境中の生物への影響	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)	10
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命	10
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性	18
7.3.7 発がん性	22
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	26
文 献	28
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧	34
有害性評価報告書外部レビュー一覧	34

1. 化学物質の同定情報

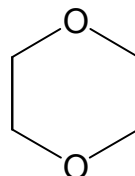
1.1 物質名 : 1,4-ジオキサン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-839

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-113

1.4 CAS登録番号 : 123-91-1

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₄H₈O₂

1.7 分子量 : 88.11

2. 一般情報

2.1 別名

p-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

2.2 純度

99.9% 以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

2-メチル-1,3-ジオキソラン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

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)

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

消防法 : 危険物第四類第一石油類

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

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)	
蒸気圧	: 4.0 kPa (20°C)、4.9 kPa (25°C)、6.7 kPa (30°C)	(Verschueren, 2001)
分配係数	: オクタン-1/水分配係数 log Kow = -0.27 (測定値)、-0.32 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 28 (基準ピーク= 1.0)、88 (0.63)、58 (0.42)	(産業技術総合研究所, 2004)
吸脱着性	: 土着吸着係数 Koc= 1.23 (推定値)	(U.S. NLM:HSDB, 2001)
溶解性	: 水：任意に混和 一般的な有機溶媒：任意に混和	(U.S. NLM:HSDB, 2001) (U.S. NLM:HSDB, 2001)
ヘンリー定数	: 0.486 Pa・m ³ /mol (4.80 × 10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2002)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 3.66 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.273 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

1,4-ジオキサンの1996年から2001年までの6年間の製造及び輸入量等は表 4-1の通りである(通商産業省, 1997-2000; 経済産業省, 2002-2003)。

表 4-1 1,4-ジオキサンの製造・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 ¹⁾	965	864	696	825	714	783
国内供給量	4,989	4,469	3,598	4,270	3,691	4,050

(通商産業省, 1997-2000; 経済産業省, 2002-2003)

1) 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)。

4.2 用途情報

1,4-ジオキサンの用途及びその使用割合は表 4-2の通りである (製品評価技術基盤機構,

2002)。1,4-ジオキサンは、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、トランジスター用・合成皮革用溶剤、塗料・医薬品の合成原料、試薬用、塩素系有機溶剤の安定剤、洗浄剤の調整用溶剤、繊維処理・染色・印刷時の分散・潤滑剤、パルプ精製時の溶剤等に用いられる。主に抽出、反応用溶剤に使用され、また塩素系溶剤の安定剤にも使用されている。

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約2%添加されて多量に使用されてきたが、モン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(平成8年)からの不可欠用途(エッセンシャルユース)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、この分野での1,4-ジオキサンの用途は減少している。

表 4-2 1,4-ジオキサンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
抽出、反応用溶剤	86.7
塩素系溶剤の安定剤	2.5
洗浄用溶剤	0.01
その他	10.8
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2002)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001年度PRTRデータ)によると、1,4-ジオキサンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ160トン、公共用水域へ23トン排出され、廃棄物として2,368トン、下水道に13トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から73トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、1,4-ジオキサンの対象業種別の環境媒体(大気、水域、土壌)への排出量と移動量を表4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 1,4-ジオキサンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾			排出計 ³⁾	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
化学工業	147	23	0	13	2,317	18	3	0	191	74
窯業・土石製品製造業	—	—	—	—	—	13	2	0	15	6
繊維工業	<0.5	0	0	<0.5	<0.5	11	2	0	13	5
食料品製造業	—	—	—	—	—	10	2	0	12	5
プラスチック製品製造業	8	0	0	0	<0.5	<0.5	0	0	8	3
電気機械器具製造業	—	—	—	—	—	4	1	0	5	2
その他の製造業	4	0	0	0	50	<0.5	0	0	4	2
精密機械器具製造業	—	—	—	—	—	3	<0.5	0	3	1
その他 ²⁾	1	<0.5	0	0	2	4	1	0	6	2
合計 ³⁾	160	23	0	13	2,368	64	9	0	256	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

—: 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年の1,4-ジオキサンの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から1,4-ジオキサンの製造段階における排出量は、大気へ9トン、水域へ5トン排出されると推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からの1,4-ジオキサンの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、1,4-ジオキサンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外の1,4-ジオキサンの排出源として、ポリオキシエチレン系の非イオン界面活性剤及びその硫酸エステルの製造工程において副生成することが知られている (GDCh BUA, 1991; ECB, 2002)。また、製薬剤、農薬、マグネットテープ、塗料、ラッカー、その残渣に含まれている可能性を指摘した報告があるが (ECB, 2002)、国内で

の副生成に起因する 1,4-ジオキサンの排出、1,4-ジオキサンを含んだ製品からの排出については定量的な情報が得られていない。その他にも国立環境研究所は、2 つの廃棄物埋立処分場の放流水中から 1,4-ジオキサンを検出しており、その要因としてプラスチックの熱処理による生成の可能性を挙げているが、起源についてはなお不明な点が多いとしている（国立環境研究所、1999）。

4.4 排出経路の推定

1,4-ジオキサンは、溶剤として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、1,4-ジオキサンあるいは 1,4-ジオキサンを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。ここでは副生成による事業所からの 1,4-ジオキサンの排出、副生成した 1,4-ジオキサンの製品中からの使用による排出、廃棄物処分場からの排出については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

1,4-ジオキサンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 224 トン、水域へ 33 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,4-ジオキサンと OH ラジカルとの反応速度定数が $1.09 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 1~2 日と計算される。1,4-ジオキサンと 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)。

b. オゾンとの反応性

1,4-ジオキサンとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

1,4-ジオキサンと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。しかし、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

1,4-ジオキサンは水中の OH ラジカルにより光酸化を受け、pH 7 では半減期は 336 日である (U.S.NLM: HSDB, 2001)。1,4-ジオキサンには加水分解を受けやすい化学結合はない (U.S.NLM: HSDB, 2001) ので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

1,4-ジオキサンは化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 1% であった (通商産業省, 1976)。

また、未馴化の工場廃水処理用活性汚泥を用いた実験では、400 mg/L の濃度で、10 日後には 40% が生分解したとの報告がある (Verschuere, 2001)。

なお、1,4-ジオキサンの嫌氣的生分解性については調査した範囲内では報告されていない。

5.2.3 下水処理による除去

1,4-ジオキサンの下水処理場での除去率は最大でも 25% 程度で、生物処理による除去が非常に難しいことが報告されている (庄司ら, 2001)。活性炭への吸着性が弱く、オゾンによる分解処理でしか除去できない (相澤, 2001)。

5.3 環境水中での動態

1,4-ジオキサンは環境水中では加水分解せず、また生分解もし難い。水に任意の割合で混和するため、水面からの揮散の半減期は推定できないが、常温での比較的高い蒸気圧 (4.0 kPa, 20°C、3 章参照) からある程度の揮散は考えられる。

以上より、環境水中に 1,4-ジオキサンが排出された場合は、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

1,4-ジオキサンは化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 10 mg/L 及び 1 mg/L における生物濃縮係数 (BCF) はそれぞれ 0.2~0.6 及び 0.3~0.7 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1976)。

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 微生物に対する毒性

1,4-ジオキサンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物に対する毒性が報告されており、最小の毒性値は、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) の 575 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 5,340 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 1,4-ジオキサンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	2,700 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<i>Photobacterium Phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀ 15 分間 EC ₅₀ 30 分間 EC ₅₀	発光阻害	610 668 733 (n)	Kaiser & Palabrica, 1991
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	575 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
原生動物 <i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	5,620 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980a
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980b
<i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	5,340 (n)	Bringmann, 1978

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

1,4-ジオキサンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2に示す。

藻類としては、淡水緑藻のセテナストラム及びセネデスマス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580～5,600 mg/Lの範囲にあった。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テ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(成長速度)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 6-2 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> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.9-23.1	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度	> 1,000 > 1,000 > 1,000 580 580 1,000 (a, n)	環境庁、1996
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	5,600 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a

(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、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

1,4-ジオキサンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3に示す。

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は、淡水種として甲殻類のオオミジンコ及びネコゼミジンコや昆虫類のネッタイシマカ幼生での報告がある。甲殻類の毒性値(LC₅₀あるいはEC₅₀) 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EC₅₀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 6-3 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 ₃ /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 ₀ 24 時間 LC ₅₀ 24 時間 LC ₁₀₀	2,070 4,700 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8.0± 0.2	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害	6210 8450 > 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		OECD 202 GLP 半止水	19.6- 20.6	86	7.6- 7.8	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 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
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、 ネッタイマカ)	幼生 (2-3 齢 幼虫)	止水	22-24	ND	ND	4 時間 LC ₅₀	41,344	Kramer et al., 1983

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

6.1.4 魚類に対する毒性

1,4-ジオキサンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4に示す。

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LC₅₀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 6-4 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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<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 ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 症状	9,850 9,340 (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 ₅₀	> 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 ₅₀	7,961	U.S. EPA, 1996
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	ND	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	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

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,4-ジオキサンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、1,4-ジオキサンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

1,4-ジオキサンの植物に対する毒性に関しては次のようなものが報告されている。

レタスの発芽能力を調べるため、レタス種を寒天上に30°Cで72時間処理した。その結果、EC₅₀

は16.5 mol/m³ (1450±88 mg/L) であった (Reynolds, 1989)。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、1,4-ジオキサンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 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り、致死、遊泳阻害、生(成)長阻害、発芽などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物の報告があり、最小の毒性値は、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした8日間毒性閾値 (EC₃) の575 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entoshiphon sulcatum*)の増殖阻害を指標とした72時間 (EC₅) の5,340 mg/Lである。

藻類の生長阻害試験では、生長阻害のEC₅₀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LC₅₀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LC₅₀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、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。

また、海産生物種に対する影響は、信頼できる報告はない。

陸生生物に関しては、レタスの発芽能力を指標とした72時間EC₅₀は16.5 mol/m³ (1,450±88 mg/L) であった。

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、藻類であるセテ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

1,4-ジオキサンの生体内運命に関する試験結果を表 7-1に示す。

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¹⁴C-1,4-ジオキサンの10、100、1,000 mg/kg/日を17日間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50

ppmの濃度で6時間頭部暴露した実験では、48時間後の尿中に7 μ gのジオキサンと21 mgの β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) が検出された。ジオキサンの100%理論量が16 mgであることを考慮すると、ほぼ完全に吸収されたことになる (DeRosa et al., 1996)。¹⁴Cで標識した1,4-ジオキサンの4 μ g/cm² (メタノール溶液、又はスキンローション溶液) をサル (アカゲ、成獣、雌雄) の前腕部皮膚 (3-15 cm²) に24時間開放適用し、5日間尿中の¹⁴C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 \pm 0.4%、スキンローション溶液の場合、3.4 \pm 2.4%であった。尿への排泄のピークは適用後4時間以内であった (Marzulli et al., 1981)。

SDラットに、1,4-ジオキサンの1~7 mg/kg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約2.5倍多い。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10, 100, 1,000 mg/kgを単回経口投与した実験では、それぞれ99%, 85%, 75%が尿中に排泄されており、呼気中には0.5%, 5%, 23%で、糞中には1~2%であった (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)。HEAAへの中間体として1,4-ジオキサン-2-オンが考えられているが、速い速度でHEAAに加水分解されるので分析の条件で検出されない場合がある (DeRosa et al., 1996)。

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 μ g のジオキサンと 21 mg の β -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	¹⁴ Cで標識 経皮(前腕部)	4 μ g/cm ² (皮膚接触面積は3-15 cm ²)	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 ¹⁴ Cで標識 50 μ 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 μ Ci の ¹⁴ 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 ¹⁴ 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 β -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 μ mol/L と 3.5 \pm 1.2 μ 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 μg/mL、最小濃度は次の暴露直前の0.00013 μg/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 μg/mL、反復暴露の後では10.11と0.27 μg/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	¹⁴ 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	一部の実験で ¹⁴ Cで標識 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 (p-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、発がん率が増加	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 ($^{14}\text{CO}_2$) の形で呼気に排出、排出量は尿よりかなり少なく、糞よりはる</p> <p>1)単回経口投与</p> <p>10 mg/kg ^{14}C の回収率: 98.74%、 呼気中のジオキサン: ^{14}C の回収率 0.43%</p> <p>100 mg/kg ^{14}C の回収率: 85.52%、 呼気中のジオキサン: ^{14}C の回収率 4.69%</p> <p>1000 mg/kg ^{14}C の回収率: 75.74% 呼気中のジオキサン: ^{14}C の回収率 25.2%</p> <p>2)反復経口投与</p> <p>10 mg/kg 尿中の ^{14}C 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 $^{14}\text{CO}_2$: 4.17%</p> <p>100 mg/kg 尿中の ^{14}C 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 $^{14}\text{CO}_2$: 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	¹⁴ 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 ± 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 l/分 と計算	Young et al., 1978

7.2 疫学調査及び事例

1,4-ジオキサンの疫学調査及び事例を表 7-2に示す。

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-ジオキサンは、吸入、皮膚暴露、経口暴露により速やかに吸収され、 53.9ppm (0.19 mg/m^3) の6時間の吸入で尿中に β -ヒドロキシエトキシ酢酸が代謝物として99.3%が排泄され、代謝が飽和状態に達すると未変化体が排泄される (0.7%)。飽和に達する暴露量は 1.2 mg/kg 以上と推定されている (Young et al., 1977)。また、 1.6 ppm で7.5時間の吸入で尿中の代謝物である β -ヒドロキシエトキシ酢酸と未変化体のジオキサンの比率は118:1で、飽和に達しない濃度ではほとんどが代謝されることが明らかにされている (Young et al., 1976)。

1,4-ジオキサンの中毒事例としては、21才の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、5名(29、33、29、38及び30歳)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)。古いデータではあるが、反復投与毒性の項で示すように、動物でのデータと非常に類似の変化がみられている。

ジオキサン製造部門100名、ジオキサン処理部門65名の男性についての死因調査を行った結果、製造部門での死因の内訳は胃がん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例であった。またジオキサン処理部門では全死亡者5例のうち心筋梗塞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例であった。本物質の当該条件における暴露 (暴露濃度 25 ppm 以下、製造部門で平均52か月、処理部門で61か月) 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 ³)	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浄に使用	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; 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)	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

経口、経皮投与及び吸入で行われている1,4-ジオキサンの急性毒性試験結果を表 7-3に示す (Argus et al., 1973; Kitchin et al., 1990; Pawar et al., 1978)。

実験動物に対する1,4-ジオキサンの経口投与による急性毒性試験のLD₅₀は、ラットで5,170～7,300 mg/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 ₅₀	5,700 mg/kg	5,170 - 7,300 mg/kg	2,000 mg/kg
吸入LC ₅₀	18,000 ppm (65,000mg/m ³)/2h	12,780 ppm (46,000 mg/m ³)/2h	ND
経皮LD ₅₀	> 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

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

経口、腹腔内、経皮投与及び吸入による1,4-ジオキサンの反復投与毒性試験結果を表 7-4に示す。

1,4-ジオキサンの標的器官は、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。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)。

吸入暴露では、ラットを111 ppmに7時間/日、週5日間で2年間暴露した試験で、何ら影響がみられていないとの報告がある (Torkelson et al., 1974)。

以上から、経口投与での NOAEL はラットへの 2 年間の飲水投与による試験 (Kociba et al., 1974) における肝細胞の変性及び壊死、肝細胞過形成、尿細管上皮の変性、再生を指標とした 0.01 % (9.6 mg/kg/日相当)である。

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、尿細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 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 Webster	経皮	60 週間 3 回/週	0.2 mg	0.2 mg/kg: 雄: 影響なし 雌: 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
雌雄 週齢不明 30匹					

7.3.5 生殖・発生毒性

報告数は少ないが1,4-ジオキサンの生殖・発生毒性試験結果を表 7-5に示す。

雌ラットに0、0.25、0.5、1.0 mL/kg/日 (0、258、516、1,033 mg/kg/日)の1,4-ジオキサンを妊娠6日目から15日目まで10日間強制経口投与した試験で、最高用量で母体重の体重増加抑制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 (Giavini et al., 1985)。本評価書では本実験でのNOAELは、親動物及び児動物とも516 mg/kg/日と判断した。

その他、雌SDラットを用い、1,4-ジオキサンの3.5%を含む1,1,1-トリクロロエタンで妊娠6日目から15日目まで吸入暴露した試験で影響なしとの報告があるが、データの詳細が不明のため1,4-ジオキサンの生殖・発生毒性としては信頼性がない。

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)	<p>F₀ :</p> <p>0.25 mg/kg/日: 影響なし</p> <p>0.5 mg/kg/日: 影響なし</p> <p>1.0 mL/kg/日: 体重増加抑制</p> <p>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)</p> <hr/> <p>F₁ :</p> <p>0.25 mg/kg/日: 影響なし</p> <p>0.5 mg/kg/日: 影響なし</p> <p>1.0 mL/kg/日: 生存胎児体重の減少、胸骨の化骨遅延</p> <p>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)</p>	Giavini et al., 1985

7.3.6 遺伝毒性

1,4-ジオキサンの遺伝毒性試験結果を表 7-6に示す。

*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 (Haworth et al., 1983; Khudoley et al., 1987; Morita and Hayashi, 1998; Stotto et al., 1981)、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)

細胞を用いた染色体異常試験 (Galloway et al., 1987)、マウスリンフォーマ試験 (McGregor et al., 1991; Morita and Hayashi, 1998)、大腸菌を用いたDNA修復試験 (Hellmer and Bolcsfoldi, 1992)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 (SCE) 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 (Galloway et al., 1987)。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 (Stott et al., 1981)。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 (Sheu et al., 1998)。

*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、雌のC57BL-6マウスに5,000 mg/kgを経口投与した場合、陽性の結果が得られている (Mirkova, 1994)。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 (McFee et al., 1994; Tinwell & Ashby, 1994)。また、雄のF344ラットを用いたUDS試験 (Goldsworthy et al., 1991)、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験 (Yoon et al., 1985)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 (Stott et al., 1981)。

以上から、*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。

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	Fluctuation test				Khudoley et al., 1987
		TA98					
		TA100					
		TA1530					
		TA1535					
	TA1537						
		ネズミチフス菌	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
	TA98						
	TA100						
TA1535							
	ネズミチフス菌	ND	5.17-103 5.17-103 5.17-103 5.17-103 5.17-103			Stott et al., 1981	
TA1535							
TA100							
TA98							
TA1538							
TA1537							

試験系	試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)	結果 a), b)		文献
				-S9	+S9	
	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 プレインキュベ 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
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	ND	10 ⁻⁸ -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、 氷中で 17h 保存 し、28□,4-5h 振と う処理。	1.48-4.75	—	—	Zimmermann et al., 1985
形質転換試験	BALB/3T3 クロー ン A31-1-1	48 時間処理、1 回 目 48 時間処理、2 回 目 48 時間処理、3 回 目 13 日間処理	0.25-2.0 0.5-4.0 0.5-4.0 0.25-2.0 1,250-5,000	+ (2mg/mL) + (2 及び 3mg/mL) + (2 及び 4mg/mL) + (0.5 及び 2mg/mL)	— — — — —	Sheu et al., 1998
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	—	—			
5 時間処理-42 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 1,050~10,500	+ (10,500)	—	Galloway et al., 1987
	CHO-K1 細胞	3 時間処理-23 時 間回復 26 時間処理	1,250 ~ 5,000(μg/mL) 1,250 ~ 5,000	— —	— —	Morita & Hayashi, 1998

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果 a), b) - S9 +S9	文献
	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> ⁺ / <i>recA</i> ⁺ / <i>lac</i> ⁻ と 343/591 株 <i>uvrB</i> ⁻ / <i>recA</i> ⁻ / <i>lac</i> ⁺ (genotype) を使用している。(Mohn et al., 1984)	343/636 と 343/591 株培養液の 1:10 での混合液を、試験菌とし、試験物質 100 µL、菌液 100 µL、S9mix、500 µL、37°C で 90 分インキュベートし、ラクトース検出用培地でコロニー形成	~ 1,150	- -	Hellmer & Bolcsfoldi, 1992
	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 et al., 1991
L5178Y 細胞		4 時間処理	1,250 ~ 5,000	-		
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 時間目に塗抹標本作製	アクリジンオレンジ染色 3,600mg/kg	-	
		マウス C57Bl6 の雌雄	4 日間連続強制経口投与後 24、48 時間目に塗抹標本作製	24 時間解剖、雄 900 ~ 3,600 mg/kg 48 時間解剖、雄 3,600 mg/kg 24 時間解剖、雄 450 ~ 3,600mg/kg 48 時間解剖、雄 3,600mg/kg 24 時間解剖、雌 5,000 mg/kg 48 時間解剖、雌 5,000 mg/kg	+ (900 ~ 3,600 mg/kg) + (3,600mg/kg) + (900 ~ 3,600 mg/kg) + (3,600 mg/kg) + (5,000 mg/kg) + (5,000 mg/kg)	Mirkova, 1994

試験系	試験材料	処理条件	用量 (µg/plate)	結果 a), b) - S9 +S9		文献
			24時間解剖、雄 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	-		
マウスの骨髓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	Pairwise	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
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ Carton-S 雄、Basc, 雌	給餌	35,000 (ppm)	-		Yoon et al., 1985
		注射	50,000 (ppm)	-		
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

1,4-ジオキサンの発がん性試験結果を表 7-7に示す。

米国国立がん研究所 (NCI) で実施されたB6C3F₁マウスに1,4-ジオキサンの0、0.5、1.0%(雄：0、720、830 mg/kg/日相当、雌：0、380、860 mg/kg/日相当)を90週間経口 (飲水) 投与した実験では、0.5%以上の群の雄で肝細胞腺腫/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/がんの発生率が有意に増加している (NCI, 1978)。同様に、BDF₁マウスに1,4-ジオキサンの0、500、2,000、8,000 ppm を104週間経口 (飲水) 投与した実験では、2,000 ppmの雄、及び500、2,000 ppmの雌で肝細胞腺腫の発生率が増加し、8,000 ppmの雄、及び500 ppm以上の雌で肝細胞がんの発生率が有意に増加している (Yamazaki et al., 1994)。

Osborne-Mendelラットに0、0.5、1.0% (雄：0、240、530 mg/kg/日相当、雌：0、350、640 mg/kg/日相当)を110週間経口 (飲水) 投与した実験では、0.5%以上の群で雄に鼻腔の扁平上皮がん、

雌で鼻腔の扁平上皮がん、肝細胞腺腫の発生率の有意な増加がみられている (NCI, 1978)。また、F344ラットに200, 1,000, 5,000 ppmを104週間経口 (飲水) 投与した実験では、200 ppmでは影響がみられなかったが、1,000 ppm以上の雌雄で肝細胞腺腫の発生率が有意に増加、また5,000 ppmの雌雄で鼻腔の悪性腫瘍 (扁平上皮がん、肉腫、鼻腔神経上皮腫、横紋筋肉腫)、及び肝細胞がん、腹膜の中皮腫、皮下の線維腫、雄の乳腺の線維腺腫及び雌の乳腺の腺腫の発生率の有意な増加がみられている (Yamazaki et al., 1994)。

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、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%及び0.1%投与群では発がん性はみられなかったが、1%投与群では雌雄に肝臓の腫瘍 (肝細胞がん、肝管がん、肝管腫瘍) の発生率が有意に増加し、また、鼻腔の扁平上皮がんが誘発された。そのNOAELは0.1% (雄：94 mg/kg/日、雌：148 mg/kg/日相当) であった (Kociba et al., 1974)。

以上から、1,4-ジオキサンはマウス、ラットに発がん性を示す。最も信頼性のあるデータは試験時期も最新で、投与期間も十分なマウス、ラットに対する飲水投与試験 (Yamazaki et al., 1994) と判断する。1,4-ジオキサンは7.3.6 遺伝毒性の検討の結果遺伝毒性を示さないと判断できるので、この場合、マウスでは、雌に肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生率の増加を指標とした発がん性のLOAELは500 ppmである。また、ラットでは雌雄の肝細胞腺腫発生率の増加を指標としたNOAELは200 ppmである。マウスにおける低用量で発生する肝細胞がんに対する評価は意見が分かれており、より低用量でラットにNOAELが存在するため、1,4-ジオキサンの発がん性のNOAELはラットへの飲水投与試験における雌雄の肝細胞腺腫の発生率の増加を指標とした200 ppm (CERI換算 雄：26 mg/kg/日、雌：29 mg/kg/日相当) と判断する。

表 7-8に国際機関等での発がん性評価を示す。

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 ₁ 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 ₁ 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	Yamazaki et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>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</p> <p>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</p>	
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200g) 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	<p>生理食塩水+ジオキササン 100 mg/kg: 雄: 影響なし</p> <p>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</p> <p>DENA+ジオキササン 100 mg/kg: 雄: 影響なし</p> <p>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</p> <p>DENA: ジエチルニトロサミン</p>	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	<p><腫瘍性病変></p> <p>200 ppm: 雄: 影響なし 雌: 影響なし</p> <p>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</p> <p>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</p> <p><腫瘍性病変以外の変化></p> <p>200 ppm: 雄: 影響なし 雌: 影響なし</p> <p>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</p>	Yamazaki et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				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 TD ₅ : 72 g TD ₅₀ : 149 g TD ₉₅ : 260 g	Argus et al., 1973
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)	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	Hoch-Ligeti & Argus. 1970

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
匹)				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	
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 μ gを3回/週、20週間塗布	1,000 mg/kg	ジオキササン 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

表 7-8 1,4-ジオキサ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、証拠が比較的十分にない物質。
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。

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β-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LD₅₀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。

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。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。吸入では、ラットを111 ppmに7時間/日、週5日間で2年間暴露した実験では、何らの影響もみられていない。

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。

*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。

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、BDF₁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。

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) ¹⁾

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th 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 β -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 grunalgen (*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.

¹⁾ 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。

- 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, Rimpou, 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. (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., Mizgireuv, I., and Pliss, G.B. (1987) The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *n*assays: 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 β -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.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 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-ジメチルペンタリン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) (社) 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).

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩二
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 正樹
7. ヒト健康影響評価	今田中 伸哉 安心院 祥三 奥田 尚子 金井 勝彦

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響

青山 勲 岡山大学資源生物科学研究所

ヒト健康への影響

福島 昭治 大阪市立大学医学部

改訂記録

2002年3月 原案作成

2002年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第14回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加