

(概要版) 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 1 2 1,4-ジオキサン (案)

1. ヒトへの影響

(1) 急性影響

- ・職業暴露(吸入)による死亡例あり。主な影響は、出血性腎炎、肝細胞壊死、心窩部痛、痙攣、昏睡。

(2) 慢性影響

- ・いくつかの疫学研究が行われているが、1,4-ジオキサン暴露と発がん性の明らかな関連を示唆する報告はない。

2. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験(経口 LD₅₀)

- ・ラット 5,400~7,300 mg/kg 体重、 マウス 5,900 mg/kg 体重、
モルモット 3,300~4,000 mg/kg 体重、 ウサギ 2,000 mg/kg 体重
- ・主な急性影響は、中枢神経系の抑制(昏睡等)及び、胃、肝、腎の病変。

(2) 短期毒性試験

- ・ラット(13週間、飲水投与) NOAEL:(呼吸上皮細胞の核肥大、肝細胞腫大) 60 mg/kg 体重/日
- ・マウス(13週間、飲水投与) NOAEL(気管支上皮細胞の核肥大) 170 mg/kg 体重/日

(3) 長期毒性試験

- ・ラット(2年間、飲水投与) NOAEL(尿細管上皮及び肝細胞の変性と壊死)
9.6 mg/kg 体重/日
または、(2年間、飲水投与) NOAEL:(肝臓での過形成) 16 mg/kg 体重/日
- ・マウス(2年間の飲水投与) NOAEL(嗅上皮細胞の核肥大、AST・ALT・LDH・ALP 増加、気管支の核増大) 66 mg/kg 体重/日

(4) 生殖・発生毒性試験

- ・ラット(妊娠6~15日、強制経口投与) NOAEL(母動物毒性(摂餌量減少)、胎児体重減少、胸骨骨化遅延) 516 mg/kg 体重/日

(5) 遺伝毒性・発がん性試験

・ *in vitro* 試験

代謝活性化の非存在下で、チャイニーズハムスター CHO 細胞に姉妹染色分体交換の軽微な増加、BALB/3T3 マウス細胞の形質転換を引き起こしているが、その他の試験では陰性であった。

・ *in vivo* 試験

ショウジョウバエを用いた遺伝毒性試験では、伴性劣性致死変異の誘発は認められなかったが、減数分裂に関して陽性反応が認められた。

マウスの肝細胞を用いた小核試験において、高用量で陽性の結果があるが、感受性に系統特異的な可能性や、非遺伝毒性のメカニズムによるものとされている。

ラットを用いた DNA 合成、DNA 修復試験において、高用量で陽性の結果があるが、1,000mg/kg 以下では、陰性だけの結果であった。

- ・ATSDR では、得られている情報は、1,4-ジオキサンは遺伝毒性をもたず、もしあったとしても弱い遺伝毒性物質であることを示唆している、としている。

・発がん性

ラット、マウスに肝細胞腺腫およびがんの発生率の増加。

マウスの皮膚塗布においては、皮膚・肺・腎臓のがん発生に対しプロモーション作用、マウスの経口投与時のイニシエーション作用については、皮膚に乳頭腫の頻度の増加はない。

・以上のことから、現時点においては、ラット・マウスの発がん性が、明らかに遺伝毒性を介したもとは考えられない。

3. TDIの設定

- OP - (1) NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日
 (根拠)ラット 2年間飲水投与試験(Kociba et al.1974¹⁹) 尿細管上皮、肝細胞の変性・壊死
 (2) 不確実係数 1000 (種差、個体差、非遺伝毒性発がん性の疑い:各10)
 (3) TDI 9.6 µg/kg 体重/日

- OP - (1) NOAEL 16 mg/kg 体重/日
 (根拠)ラット 2年間飲水投与試験(Yamazaki et al.1994^{42,48})肝臓での過形成の増加、肝腫瘍の増加
 (2) 不確実係数 1000 (種差、個体差、非遺伝毒性発がん性の疑い:各10)
 (3) TDI 16 µg/kg 体重/日

4. 参考(国際機関等の評価)

(1) TDI法によるリスク評価

WHO第3版(2005⁴¹)(遺伝毒性をもたないと仮定した場合の評価)

	根拠論文、NOAEL	不確実係数	TDI
非発がん	ラット2年間飲水投与(Kociba et al. 1974 ¹⁹) 尿細管上皮、肝細胞の変性と壊死 NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日	1000 (種差、個体差:各10)	96 µg/kg 体重/日
発がん	ラット2年間飲水投与(Yamazaki et al. 1994 ⁴²) 肝腫瘍の増加 NOAEL 16 mg/kg 体重/日	1000 (種差、個体差、非遺伝毒性発がん性:各10)	16 µg/kg 体重/日

(2) モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

根拠論文、NOAEL	リスクレベル	濃度(µg/L)
我が国の水質基準見直し(2003) ラット2年間飲水投与(Yamazaki et al.1994 ⁴²) 肝細胞腫瘍の増加	10 ⁻⁵	54
WHO第3版(2005) ラット2年間飲水投与(NCI 1978 ³⁰) 鼻腔がんの増加	10 ⁻⁵	88
ラット2年間飲水投与 (Yamazaki et al.1994 ⁴²) 肝腫瘍の増加	10 ⁻⁵	54
EPA/IRIS(1990) ラット2年間飲水投与(NCI 1978 ³⁰) 鼻甲介腫瘍の増加	10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	300 30 3
IARC(1999):「ヒトに対し発がん性の可能性がある物質(Group 2B)」 US EPA(1990):「ヒトに対して発がんの可能性が高い(Group B2)」		