



府 食 第 274 号

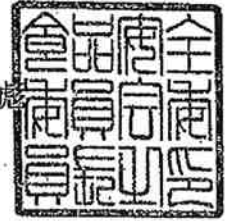
平成19年3月15日

厚生労働大臣

柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会

委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価（1,4-ジオキサン）の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は、別添のとおりです。

記

1,4-ジオキサンの耐容一日摂取量を16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定する。

清涼飲料水評価書

清涼飲料水に係る化学物質の
食品健康影響評価について
1,4-ジオキサン

2007年3月

食品安全委員会

目 次

目次	1
・ 審議の経緯	2
・ 食品安全委員会名簿	2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ名簿	2
・ 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 1,4-ジオキサン	
I. 当該化学物質の概要	3
1. 物質特定情報	3
2. 物理化学的性状	3
3. 主たる用途	3
4. 現行規制等	3
II. 毒性に関する科学的知見	4
1. 体内動態及び代謝	4
2. ヒトへの影響	6
3. 実験動物等への影響	7
III. 国際機関等の評価	15
1. IARC	15
2. JECFA	16
3. WHO 飲料水水質ガイドライン	16
4. 米国環境保護庁	17
5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価	18
IV. 食品健康影響評価	18
1. 有害性の評価	18
2. 暴露状況	22
V. まとめ	22
表 (表1 <i>in vitro</i> 遺伝毒性、表2 <i>in vivo</i> 遺伝毒性、 表3-1 WHO 等によるリスク評価、 表3-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価、 表4 各試験におけるNOAEL等、 表5 水道水(原水・浄水)での検出状況)	23
本評価書で使用した略号一覧	27
参考文献	28
・ 概要版 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 1,4-ジオキサン	31

(概要版) 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

1,4-ジオキサン

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

(3) 長期毒性試験

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

(4) 生殖・発生毒性試験

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

(5) 遺伝毒性・発がん性試験

・ *in vitro* 試験

細菌、酵母、培養細胞に対して遺伝子突然変異、染色体異常を誘発しない。

・ *in vivo* 試験

ショウジョウバエにおいて伴性劣性致死変異を誘発はしなかった。

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、非遺伝毒性のメカニズムによるものとされている。

マウスの骨髄細胞を用いた小核試験では高用量で陽性の結果が報告されているが、陰性の報告も複数ある。

ラット肝細胞において高用量で DNA 鎖切断の報告があるが、DNA 修復試験では陰性であった。

- ・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っていないか、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及びがんの発生率の増加。

マウスの二段階皮膚塗布試験においては、皮膚・肺・腎臓のがん発生に対しプロモーション作用を示した。マウスの経口投与時の皮膚発がんイニシエーション作用は、認められなかった。

- ・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

したものは考えられない。

3. TDI の設定

(1) NOAEL 16 mg/kg 体重/日^{*1}

(根拠) ラットを用いた2年間の飲水投与試験(Yamazaki et al. 1994^{19,21})における
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、毒性の重篤性^{*2} : 各 10)

(3) TDI 16 µg/kg 体重/日

※1 NOAEL : 9.6 mg/kg 体重/日については、文献が1974年発表であり比較的古いこと、Sherman
ラットという珍しい種で行われていること、公比 10 であることから、信頼性に多少問題が
残った。

※2 TDI 設定の根拠としたラット2年間飲水試験は、NOAEL のエンドポイントが肝腫瘍である
こと、その他、鼻腔扁平上皮がんや胆管腺腫などの腫瘍誘発が認められることから、発がん
性を考慮して不確実係数を採用している。

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 (2005¹⁰) (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年間飲水投与試験 尿細管上皮、肝細胞の変性と壊死 NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日 (Kociba et al. 1974 ¹⁸)	100 (種差、個体差 : 各 10)	96 µg/kg 体重/日
発がん	ラット2年間飲水投与試験 肝腫瘍の増加 NOAEL 16 mg/kg 体重/日 (Yamazaki et al. 1994 ¹⁹)	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	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年間飲水投与試験 肝細胞腫瘍の増加 (Yamazaki et al. 1994 ¹⁹)	10 ⁻⁵	54
WHO 第3版 (2005) ラット 2年間飲水投与試験 鼻腔がんの増加 (NCI 1978 ³⁹)	10 ⁻⁵	88
ラット 2年間飲水投与試験 肝腫瘍の増加 (Yamazaki et al. 1994 ¹⁹)	10 ⁻⁵	54
EPA/IRIS (1990) ラット 2年間飲水投与試験 鼻甲介腫瘍の増加 (NCI 1978 ³⁹)	10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	300 30 3

(3) その他

- ・ IARC (1999) : グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)
- ・ EPA/IRIS (1990) : グループ B2 (ヒトに対して発がんの可能性が高い)