

职业接触限值（OEL）评估报告

物质名称：1,4-二氧六环（1,4-Dioxane）

——从欧盟 IOELV 到 RAC 约束性限值建议的公开评估案例

文件编号	PI-OEL-DXN-20261016
版本号	V1.1
报告日期	2026 年 10 月 16 日
评估机构	合质医药（PharmaIntegrity）
密级	内部资料，注意保存

依据：SCOEL/SUM/112（2004）；DECOS（2011）；ECHA 科学报告（2021）；RAC 意见 ECHA/RAC/OEL-O-0000007101-89-01/F（2022）；TWSJD 60-2024

目录

TOC \o "1-3" \h \z \u

1	报告目的.....	3
2	物质基本信息.....	3
2.1	化学信息.....	3
2.2	理化性质.....	3
2.3	物质信息与职业暴露情景.....	3
3	毒性概述.....	4
3.1	毒理学特性总结.....	4
3.2	急性毒性.....	4
3.3	重复给药毒性与致癌性.....	4
3.4	刺激性的人类数据.....	4
3.5	药代动力学与生物监测.....	5
3.6	致癌性分类演变.....	5
4	OEL 推导方法学.....	5
4.1	推导通式与不确定性因子.....	5
4.2	限值体系：8h TWA、STEL、BLV 与皮肤标注.....	5
5	公开评估历程与推导.....	6
5.1	SCOEL 2004：73 mg/m³（20 ppm）.....	6
5.2	DECOS 2011：20 mg/m³（6 ppm）.....	6
5.3	MAK 2019–2020 与 ECHA 2021.....	6
5.4	RAC 2022：7.3 mg/m³（2 ppm）.....	6
5.5	历次评估对比.....	7
6	结论与讨论.....	8
	签署.....	8
7	参考文献.....	8
8	更多物质评估与联系.....	9

1 报告目的

本报告以已公开发布的监管评估文件为依据，梳理 1,4-二氧六环 (1,4-Dioxane) 职业接触限值 (Occupational Exposure Limit, OEL) 的推导与修订过程：从 1987 年荷兰专家委员会首份建议值、2004 年欧盟职业接触限值科学委员会 (SCOEL) 建议及 2009 年欧盟指示性限值 (IOELV)，到 2011 年荷兰健康委员会 (DECOS) 基于新致癌性研究的复审、2019–2020 年德国 MAK 委员会复审，直至 2022 年欧盟化学品管理局风险评估委员会 (RAC) 针对《致癌物、致突变物及生殖毒性物质指令》(CMD, 2004/37/EC) 提出的约束性 OEL 建议。报告按 ICH Q3D 风格的安全评估格式组织，重点呈现各机构选定关键毒性起点 (POD)、设定调整因子、折算呼吸量与暴露时程的方法学差异，并讨论本次修订对制药行业工艺溶剂管理的启示。

2 物质基本信息

2.1 化学信息

项目	内容	项目	内容
中文名	1,4-二氧六环	英文名	1,4-Dioxane
别名	二噁烷、1,4-二氧杂环己烷	CAS 号	123-91-1
分子式	C ₄ H ₈ O ₂	分子量	88.11
EINECS 号	204-661-8	SMILES	C1COCCO1

2.2 理化性质

水溶性	LogP	密度 (g/cm ³)	熔点 (°C)	沸点 (°C)
与水混溶	-0.27	1.03	12	101

1,4-二氧六环为无色、具醚样气味的易燃液体，常温下蒸气压较高，工作场所暴露以吸入蒸气为主。20 °C 时换算系数为 1 ppm = 3.6 mg/m³ (SCOEL/SUM/112, 2004)。

2.3 物质信息与职业暴露情景

1,4-二氧六环广泛用作工业和实验室溶剂（如聚合工艺、化学反应介质、萃取剂），也是氯化烃溶剂中的稳定剂及某些工艺过程的副产物。制药行业中它属于 ICH Q3C(R9) 列管的二类残留溶剂，药品端 PDE 为 3.8 mg/天 (380 ppm)；职业端则需单独评估吸入暴露的健康风险，二者暴露人群、途径与防护假设不同，不可互相替代。欧洲每年投放市场量约 1000–10000 吨。

3 毒性概述

3.1 毒理学特性总结

毒性分类	是	可能	不确定	可能否	否	备注
------	---	----	-----	-----	---	----

遗传毒性					√	体外试验均为阴性；个别体内试验在高剂量阳性，多与细胞毒性、氧化应激相关。RAC 认为低剂量下不具致突变性。
致癌性	√					大鼠多部位致癌（鼻腔鳞癌、肝细胞腺瘤等）；机制为非遗传毒性阈值机制（氧化应激→细胞毒性→再生性增生）；CLP 统一分类 Carc. 1B。
生殖发育毒性					√	啮齿类研究未观察到生殖毒性。
刺激/致敏性	√					对眼、鼻、喉有刺激性；可通过去除皮脂保护层致皮肤干燥、皲裂。

3.2 急性毒性

1,4-二氧六环急性毒性较低。人类方面，1934 年报道过因暴露于未知高浓度蒸气后数日内死亡的病例（Barber, 1934），尸检显示肾出血性坏死；此后未再报道职业暴露致死案例。高浓度（ $\geq 1000 \text{ mg/m}^3$ ）蒸气可致眼和上呼吸道明显刺激及麻醉样效应（EU RAR, 2002）。

3.3 重复给药毒性与致癌性

Torkelson 等（1974）的大鼠两年吸入研究曾显示 400 mg/m^3 （111 ppm）终身暴露未见不良反应，这一结果长期作为各机构限值推导的基础。2009 年 Kasai 等发表为期两年的大鼠吸入致癌性研究（180、900、4500 mg/m^3 ，即 50、250、1250 ppm，每周 5 天、每天 6 小时）：4500 mg/m^3 组出现鼻腔鳞状细胞癌和肝细胞腺瘤，并见腹膜间皮瘤（RAC 认为与人类相关性不确定）；180 mg/m^3 （50 ppm）组即出现鼻部非肿瘤性病变（嗅上皮萎缩等），成为局部效应的最低可见不良作用浓度（LOAEC）；肾脏方面，250 ppm 组 50 只动物中 20 只出现近曲小管细胞核增大，50 ppm 组未见，故系统毒性 NOAEC 为 50 ppm（180 mg/m^3 ）。Kano 等（2009）的两年饮水研究在大鼠和雄性小鼠中亦观察到肝、鼻腔等多部位肿瘤。综合分析表明，肿瘤仅出现在解毒代谢饱和（人至少约 180 mg/m^3 以上）的高暴露水平，其机制为非遗传毒性的氧化应激→细胞毒性→再生性增生级联，具明确阈值（RAC, 2022）。

3.4 刺激性的人类数据

Young 等（1977）报告 4 名志愿者暴露于 50 ppm（180 mg/m^3 ）6 小时出现眼刺激，呼出气与血药分析显示吸收率不低于 50%。Ernstgård 等（2006）的志愿者试验中，20 ppm（73 mg/m^3 ）暴露 2 小时未引起眼、鼻、气道刺激症状及神经行为改变。工人流行病学调查（Thiess 等, 1976；Büffler 等, 1978）在平均 54–90 mg/m^3 的暴露水平下未发现癌症死亡率升高。

3.5 药代动力学与生物监测

1,4-二氧六环可经呼吸道完全吸收，也可经完整皮肤吸收（实测经皮速率约 $984 \text{ mg}/2000 \text{ cm}^2/\text{h}$ ，故 RAC 给出皮肤标注）。体内经 CYP450 快速代谢为 β -羟基乙氧基乙酸（HEAA）经尿排出，尿 HEAA 浓度与空气浓度线性相关，是可靠的暴露生物标志物：关联式为 $\text{HEAA (mg/g 肌酐)} = 17.82 \times \text{空气浓度 (ppm)} + 9.58$ （Young 等, 1977；RAC, 2022）。高剂量下代谢饱和是致癌效应出现的前提。

3.6 致癌性分类演变

基于 Kasai/Kano (2009) 的多部位致癌证据, RAC 于 2019 年通过统一分类与标签 (CLH) 意见, 将 1,4-二氧六环由 Carc. 2 (可疑致癌物) 升级为 Carc. 1B (推定人类致癌物)。该升级触发了 CMD 项下的约束性 OEL 立法程序——由于认定存在非遗传毒性阈值机制, 欧盟委员会委托 ECHA 按健康基路径推导限值, 而非采用暴露-风险线性外推。

4 OEL 推导方法学

4.1 推导通式与不确定性因子

我国《制药行业活性药物成分职业危害评估与控制指南》(T/WSJD 60-2024) 给出的参考职业接触限值推导通式与 ICH Q3D 的 PDE 体系高度对应:

$$Rf-OEL = NOAEL \times BW \div (UF(e) \times MF \times V)$$

式中 BW 为劳动者体重 (50–70 kg, 通常取 60 kg); V 为 8 小时工作制呼吸量, 取 10 m³/天; UF(e) 为种属外推 (UF1)、个体差异 (UF2)、研究时长 (UF3)、毒性严重性

(UF4)、NOAEL/LOAEL 转换 (UF5)、生物利用度 (UF6) 等不确定性因子之积; MF 为修正因子。SCOEL/RAC 的方法学与之类似: 从关键研究的 NOAEC/LOAEC 出发, 按种间 (默认 2.5–10, 局部效应常取 1)、种内 (默认 3–5)、LOAEC → NAEC (3)、时长等因子逐级调整, 限值按 8 小时时间加权平均值 (8h TWA) 表达并圆整至 1/2/5 系列优选值。

4.2 限值体系: 8h TWA、STEL、BLV 与皮肤标注

完整的 OEL 体系包括四个要素: ① 8h TWA——控制慢性系统与局部效应的主限值; ② STEL (15 分钟短时接触限值) ——控制急性刺激等短时效应; ③ 生物限值 (BLV) ——以尿 HEAA 等生物标志物核验实际内暴露; ④ 皮肤标注——提示经皮吸收贡献不可忽视、需采取皮肤防护。RAC 2022 意见对 1,4-二氧六环四要素齐全, 是本案例方法学完整性的体现。

5 公开评估历程与推导

5.1 SCOEL 2004: 73 mg/m³ (20 ppm)

SCOEL 以 Torkelson 等 (1974) 终身吸入 400 mg/m³ (111 ppm) 无效应为基础, 结合志愿者 50 ppm (180 mg/m³) 出现眼刺激的事实, 认为限值应足以避免刺激效应, 建议 8h TWA 为 20 ppm (73 mg/m³), 不设 STEL。该建议于 2009 年经指令 2009/161/EU 转化为欧盟指示性职业接触限值 (IOELV), 成为沿用十余年的监管基准。

5.2 DECOS 2011: 20 mg/m³ (6 ppm)

荷兰健康委员会 (DECOS) 在 Kasai 等 (2009) 新研究发表后复审, 改以鼻部非肿瘤性病变的 LOAEC 180 mg/m³ (50 ppm) 为起点, 设定调整因子如下:

调整因子	设定值	备注
UF5: LOAEC → NAEC 转换	3	关键研究最低剂量即观察到鼻部病变

UF2: 个体间差异	3	局部刺激效应, 个体差异较小
种间外推	1 (不设)	局部效应; 大鼠鼻腔单位表面积通量高于人, 直接外推已属保守
研究时长	1 (不设)	两年终身暴露研究, 且大鼠较人敏感
合计	9	

$$\text{DECOS HBROEL} = 180 \text{ mg/m}^3 \div 9 = 20 \text{ mg/m}^3 \text{ (约 6 ppm)}$$

DECOS 未给出皮肤标注。这一推导首次把致癌性研究中的最敏感非肿瘤终点引入限值设定, 限值较前收紧约 3.7 倍。

5.3 MAK 2019–2020 与 ECHA 2021

德国 MAK 委员会 2019 年复审同样基于 Kasai 研究: 系统毒性方面, 以 NOAEC 50 ppm 为基础, 按人体 8 小时呼吸量 10 m³、体力活动增量 (÷2) 及种间修正 (÷2) 折算, 得出每班可耐受系统剂量约 450 mg/人; 综合局部效应后, 将 MAK 值定为 37 mg/m³ (10 ppm), 峰值限制类别 I (允许 2 倍短时超限), 并建立了尿 HEAA 生物监测方法 (Eckert 等, 2020)。ECHA 2021 年科学报告则建议 OEL 22 mg/m³ (6 ppm)、STEL 73 mg/m³ (20 ppm)、BLV 120 mg HEAA/g 肌酐并附加皮肤标注, 公开征求意见后提交 RAC 审议。

5.4 RAC 2022: 7.3 mg/m³ (2 ppm)

RAC 于 2022 年 3 月 18 日通过最终意见 (ECHA/RAC/OEL-O-0000007101-89-01/F), 认定 1,4-二氧六环为多部位致癌物但存在非遗传毒性阈值机制, 可按健康基路径推导限值。RAC 同时推导了两条路径, 取其严者:

(1) 系统毒性路径 (起决定作用): 以 Kasai 研究中肾脏近曲小管细胞核增大的 NOAEC 50 ppm (180 mg/m³) 为起点, 先按实验呼吸量折算 (×6.7/10) 至 33.5 ppm, 再按暴露时程 (6 h/天 → 8 h/天) 折算至 25.1 ppm (92 mg/m³), 随后除以总评估因子 12.5:

调整因子	设定值	备注
种间差异 (毒代/毒效残余)	2.5	同为吸入暴露、已做呼吸量折算, 不设全部种间因子
种内 (劳动者个体差异)	5	系统毒性终点默认取值
研究时长 / 严重性	1	两年终身暴露研究, 不再另设
合计	12.5	

$$\text{RAC OEL} = 92 \text{ mg/m}^3 \div 12.5 = 7.3 \text{ mg/m}^3 \text{ (2 ppm, 8h TWA)}$$

该值"基于肾脏系统效应, 同时足以防护鼻部刺激乃至致癌效应及肝脏效应" (RAC 意见原文)。

(2) 局部毒性路径 (验证用): 以鼻部病变 LOAEC 180 mg/m³ 为起点, 除以总因子 22.5 (LOAEC → NAEC 3 × 种间 1 × 种内 3 × 残余因子 2.5), 得约 8 mg/m³ (2.2 ppm), 略高于系统路径结果, 故系统路径起决定作用。

配套要素：STEL 73 mg/m³ (20 ppm) ——依据 Ernstgård 等 (2006) 志愿者 20 ppm/2h 无刺激、50 ppm 出现刺激；BLV 45 mg HEAA/g 肌酐——由 HEAA = 17.82 × ppm + 9.58 按 2 ppm 推算；皮肤标注——经皮 8 小时吸收量估算约 7800 mg，远超按 OEL 吸入的约 73 mg，经皮贡献不可忽视。检出限 (LOQ) 0.047 mg/m³，监测技术上可行。

5.5 历次评估对比

机构 (年份)	关键起点	主要修正	8h TWA 结果
荷兰 WGD/DECO S (1987)	Torkelson 大鼠终身吸入 400 mg/m ³ 无效应	种间外推 ×10	40 mg/m ³ (11 ppm)
SCOEL (2004)	同上 + 志愿者 50 ppm 眼刺激	专家判断，避免刺激	73 mg/m ³ (20 ppm) → EU IOELV
DECOS (2011)	Kasai 鼻部病变 LOAEC 180 mg/m ³	LOAEC → NAEC ×3; 个体差异 ×3	20 mg/m ³ (6 ppm)
德国 MAK (2019–2020)	Kasai 研究复审 (系统+局部终点)	呼吸量与体力活动修正	37 mg/m ³ (10 ppm)
ECHA 科学报告 (2021)	Kasai 鼻部 LOAEC 等综合评估	公开征求意见建议值	22 mg/m ³ (6 ppm)
RAC 意见 (2022)	Kasai 肾脏 NOAEC 50 ppm → 92 mg/m ³	评估因子 12.5 (种间 2.5 × 种内 5)	7.3 mg/m ³ (2 ppm) → 拟 CMD 约束值

从 73 → 20 → 37/22 → 7.3 mg/m³ 的演变并非简单的“越来越严”，而是关键研究与终点选择的更迭：早期限值锚定“终身暴露无效应”的阴性结果与刺激阈值；2009 年致癌性研究提供了敏感的鼻部与肾脏终点；RAC 最终以肾脏系统毒性 NOAEC 为主线、鼻部局部 LOAEC 为验证，配合完整的四要素限值体系。

6 结论与讨论

1,4-二氧六环是近二十年公开 OEL 评估链条最完整的物质之一，其修订由两个事件驱动：其一，Kasai/Kano (2009) 两年致癌性研究提供了比以往敏感得多的毒性起点；其二，CLP 分类由 Carc. 2 升级为 Carc. 1B，触发 CMD 约束性限值程序。RAC 在确认非遗传毒性阈值机制后采用健康基推导，为“阈值致癌物”的 OEL 设定提供了范式。

方法学上，本案例清晰展示了与 ICH Q3D 相同的安全评估骨架在职业场景的应用：选定 POD → 呼吸量 (6.7 → 10 m³) 与时程 (6h → 8h) 折算 → 逐级设定评估因子 → 圆整至优选值。DECOS 与 RAC 对同一 LOAEC 采用截然不同的因子组合 (9 倍 vs 22.5 倍，且系统/局部路径分工不同)，说明因子设定的透明度与论证质量直接决定限值的可辩护性。

对制药企业的实务提示：使用 1,4-二氧六环作工艺溶剂时，药品端须满足 ICH Q3C(R9) 二类溶剂限度 (PDE 3.8 mg/天)，职业端须满足 OEL 要求——按 RAC 值折算，劳动者每班吸入上限

约 $7.3\text{ mg/m}^3 \times 10\text{ m}^3 = 73\text{ mg}$ ，看似远高于患者端 PDE，但二者保护对象、暴露时长（终身每日 vs 工作班次）与毒理假设完全不同，不可互相豁免；同时应配置尿 HEAA 生物监测（BLV 45 mg/g 肌酐）与皮肤防护措施。欧盟委员会 COM(2025) 418 提案已采纳 RAC 的 7.3 mg/m^3 作为第六次修订 CMD 的立法选项之一，预计将成为欧盟约束性 BOEL。

现行建议 OEL： 7.3 mg/m^3 (2 ppm, 8h TWA) + STEL 73 mg/m^3 + BLV 45 mg HEAA/g 肌酐 + 皮肤标注 (RAC 2022)

签署

起草人 / 日期		审核人 / 日期	
批准人 / 日期		生效日期	

7 参考文献

【1】SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dioxane. SCOEL/SUM/112 (final), European Commission, June 2004.

【2】Health Council of the Netherlands (DECOS). 1,4-Dioxane: Health-based Recommended Occupational Exposure Limit. The Hague, 24 June 2011.

【3】ECHA. Scientific Report for Evaluation of Limit Values for 1,4-Dioxane at the Workplace. 27 September 2021.

【4】ECHA RAC. Opinion on Scientific Evaluation of Occupational Exposure Limits (OELs) for 1,4-Dioxane. ECHA/RAC/OEL-O-0000007101-89-01/F, adopted 18 March 2022.

【5】European Commission. Commission Directive 2009/161/EU establishing a third list of indicative occupational exposure limit values. OJ L 338, 19.12.2009.

【6】European Commission. COM(2025) 418 final: Proposal for a Directive amending Directive 2004/37/EC as regards limit values for 1,4-dioxane and other substances.

【7】Kasai T, Kano H, Umeda Y, Sasaki T, Ikawa N, Nishizawa T, et al. Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats. Inhal Toxicol. 2009;21(11):889-897.

【8】Kano H, Umeda Y, Kasai T, Sasaki T, Matsumoto M, Yamazaki K, et al. Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking-water to rats and mice for 2 years. Food Chem Toxicol. 2009;47(11):2776-2784.

【9】Torkelson TR, Leong BKJ, Kociba RJ, Richter WA, Gehring PJ. 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1974;30:287-298.

【10】Young JD, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE. Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. J Toxicol Environ Health. 1977;3:507-520.

【11】Ernstgård L, Iregren A, Sjögren B, Johanson G. Acute effects of exposure to vapours of dioxane in humans. Hum Exp Toxicol. 2006;25(12):723-729.

【12】Hartwig A, MAK Commission. 1,4-Dioxane. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2020.

【13】中国卫生监督协会. T/WSJD 60-2024 制药行业活性药物成分职业危害评估与控制指南. 2024-03-11 发布, 2024-03-26 实施.

【14】ICH. Q3C(R9) Impurities: Guideline for Residual Solvents. Step 4, 24 January 2024.

8 更多物质评估与联系

合质医药 (PharmaIntegrity) 持续跟踪 ICH Q3D/Q3C、ECHA/RAC、SCOEL、DECOS、MAK 等机构的安全评估动态, 可为制药企业提供元素杂质 (PDE)、残留溶剂、职业接触限值 (OEL/OEB) 及其他物质的评估报告定制与数据库服务。如需获取更多物质的评估报告或委托定制评估, 欢迎访问官网或扫码联系:

官网: <https://pharmaintegrity.cn>



扫二维码, 添加我为朋友。

微信扫码, 添加联系人 (黄奕 Chris)