

## 有害性評価書原案

物質名 : No.19 2,4-ジニトロトルエン

### 1. 化学物質の同定情報 <sup>1)</sup>

名 称 : 2,4-ジニトロトルエン

別 名 : 1-メチル-2,4-ジニトロベンゼン、2,4-DNT

化 学 式 :  $C_6H_3CH_3(NO_2)_2$

分 子 量 : 182.13

CAS 番号 : 121-14-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 272 号

### 2. 物理化学情報

#### (1) 物理的・化学的性状 <sup>1)</sup>

外 観 : 特徴的な臭気のある黄色の結晶

凝固点 : 情報なし

比 重 (密度) : 1.52g/cm<sup>3</sup>

引火点 : 169°C

沸 点 : >250°C (分解する)

発火点 : 情報なし

初留点 : 情報なし

爆発限界 (容量%) : 情報なし

蒸留範囲 : 情報なし

溶解性 (水) : 非常に溶けにくい

蒸気圧 : 0.02 Pa (25°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow: 1.98

蒸気密度 (空気=1) : 6.28

換算係数 :

1ppm = 7.45mg/m<sup>3</sup>@25°C

融 点 : 71°C

1mg/m<sup>3</sup> = 0.13ppm@25°C

#### (2) 物理的・化学的危険性 <sup>1)</sup>

ア 火災危険性 : 可燃性である。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。多くの物質と接触すると爆発の危険性がある。

ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性 : 加熱すると、爆発することがある。空気がなくても加熱すると分解して窒素酸化物などの有毒で腐食性のフュームを生じる。還元剤、強塩基、酸化剤と反応し、爆発の危険をもたらす。

### 3. 生産・輸入量/使用量/用途 <sup>2)</sup>

生産量 : 2005 年 1,000 トン (推定)

輸入量 : 情報なし

用 途 : 有機合成および染料 (m-ニトロアニリン、m-フェニレンジアミンの原料)

製造業者 : シラド化学

#### 4. 健康影響

##### (1) 実験動物に対する毒性

###### ア 急性毒性

###### 致死性

実験動物に対する（2,4-ジニトロトルエン）の急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし <sup>10)</sup>	データなし <sup>10)</sup>	データなし
経口、LD50	790 mg/kg <sup>16)</sup> 1,340(雌), 1625, 1,954(雄) mg/kg <sup>17), 22)</sup> 750 mg/kg <sup>19)</sup> 1630 mg/kg <sup>21)</sup>	270 mg/kg (雄)・ 650 mg/kg (雌) <sup>10)</sup> 268 mg/kg <sup>16)</sup> 268-790 mg/kg <sup>17)</sup> 400 mg/kg <sup>18)</sup> 568(雄)-650(雌) mg/kg <sup>20) 22)</sup> 270 mg/kg <sup>21)</sup>	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	500 mg/kg <sup>22)</sup>	データなし	データなし

###### 健康影響

ジニトロトルエン(DNT)の急性毒性はかなり低く、異性体の種類により異なる。マウスに比べラットに対する毒性はより強く、3,5-異性体の毒性が両方の種において最も強い。急性毒性の症状は、中枢神経抑制、呼吸抑制、運動失調を含む。Draize法による毒性試験では、ウサギの皮膚に対する各種異性体の局所刺激作用は2,5-DNTで中等度、2,3-と3,4-異性体で軽度であり、2,4-、2,6-、3,5-異性体ではみられなかった。6つの異性体全てでウサギの眼に対する刺激作用を生じなかった。<sup>22), 23)</sup>

DNT急性毒性は経口経路と吸入経路で著しく異なる。2,4-、2,5-、2,6-及び工業用DNTの経口投与による急性毒性試験のLD<sub>50</sub>は、マウスより感受性の高いラットにおいて、それぞれ270～650、616～650、180～795及び1,000 mg/kgである。<sup>10)</sup>

実験動物での急性毒性としてはメトヘモグロビンの形成、チアノーゼ、中枢神経系の抑制、呼吸抑制、運動失調がみられた。<sup>10)</sup>

その他に、2,4-異性体を特定した急性毒性の健康影響に関する詳細な所見の記載は、各種2次評価書には見いだされなかった。

###### イ 刺激性及び腐食性

ウサギの皮膚に2,4-及び2,6-DNT（用量不明）を適用した刺激性試験で、軽度の刺激性がみられた。<sup>10)</sup>

ウサギの実験で皮膚刺激性及び眼刺激性共に示さない。<sup>17), 22), 23)</sup>

###### ウ 感作性

モルモット（10 匹、性別不明）を用いた 2,6-DNT のマキシマイゼーション法による皮膚感作性試験で、2/10 匹で陽性であったが、他の異性体（2,3-、2,4-、2,5-、3,4-及び 3,5-DNT）では陰性であった。<sup>10), 17), 22), 23)</sup>

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

#### 吸入ばく露

動物に吸入ばく露を行った実験研究は存在しない。<sup>1), 10), 24)</sup>

#### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

DNT の実験動物における経口反復投与では、2,4-及び 2,6-DNT とも血液、中枢神経系、肝臓、腎臓、脳、脾臓及び精巣などに有害な影響を及ぼす。神経毒性は犬への経口投与でみられている。<sup>10)</sup>

ビーグル犬（雌雄各群 6 匹）に 2,4-DNT 0, 0.2, 1.5, 10 mg/kg/日 を 2 年間強制経口投与した試験で、1.5, 10 mg/kg/日 群にメトヘモグロビン血症、貧血、胆管の上皮過形成がみられ、運動失調、四肢、頸部、口唇、舌の運動障害も出現した。それらの神経毒性に起因する障害は総摂取量が 510 mg/kg に達した後に発生した。この 2 次評価書<sup>10)</sup>では NOAEL は雌雄で 0.2 mg/kg/日 と判断する。<sup>10)</sup>

ICR マウス（雌雄各群 16 匹）に 2,4-DNT を 0, 0.07, 0.2, 0.7%（雄 0, 47, 137, 413 mg/kg/日、雌 0, 52, 147, 468 mg/kg/日 相当）混餌した飼料を 13 週間与えた試験で、0.07% 及び 0.2% 群の雄で体重増加率の低下と肝細胞の変性がみられた。0.7% 群の雌雄で死亡、体重増加率の低下、貧血、肝細胞の変性、肝臓のクッパー細胞の色素沈着が、雄で精巣の変性が見られた。<sup>10)</sup>

ICR マウス（雌雄各群 38 匹）に 2,4-DNT を 0, 0.01, 0.07, 0.5%（0, 14, 95, 898 mg/kg/日 相当）混餌した飼料を 2 年間与えた試験で、0.01% 群の雄で肝細胞の変性、腎臓腫瘍（腺腫又はがん）がみられた。0.01% 以上の雌雄で脾臓、肝臓、副腎、脳、骨髄、眼、リンパ節に褐色から黒褐色の色素沈着がみられた。0.07% 群の雄及び 0.5% 群の雌雄で肝臓の色素沈着を伴う肝細胞の腫大、壊死が、0.07% 以上の雄で腎臓腫瘍（腺腫又はがん）、精巣萎縮が、雌雄で死亡がみられた。0.5% 群の雌雄で貧血が、雄で精子形成能の低下が、雌で体重減少、成熟卵胞の減少がみられた。この 2 次評価書<sup>10)</sup>では LOAEL は 14 mg/kg/日 と判断する。なお、この試験では 12 か月時に寄生虫（蟯虫）がみられており、信頼性に疑問がある。<sup>10)</sup>

SD ラット（雌雄各群 5 匹）に 2,4-DNT の 0, 900, 1200, 1500, 3000 mg/kg 餌を含む飼料を 2 週間与えた試験で、雌雄の全ての投与群でコレステロールの上昇と尿細管上皮への硝子滴の沈着がみられた。また、雄のすべての投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇、精巣で変性を伴う精子形成能の低下が観察された。<sup>10)</sup>

SD ラット（雌雄各群 16 匹）に 2,4-DNT を 0, 0.07%, 0.2, 0.7%（雄 0, 34, 93, 266 mg/kg/日 相当、雌 0, 38, 108, 145 mg/kg/日 相当）混餌した飼料を 13 週間与えた試験で、雌雄すべての投与群で体重増加率の低下が、雄の 0.2% 以上の群で死亡が、雌雄の 0.7% 群で貧血が、雌雄の 0.2% 以上の群で網状赤血球の増加が、雄の 0.2% 以上の群と雌の 0.2% 群で脳、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が、雌雄の 0.2% 以上の群で脾臓の色素沈着増加が、雄の 0.2% 以上の群で精子形成能の低下と脳幹及び小脳における脱髄がみられた。<sup>10)</sup>

Wistarラットに2,4-DNTを0(23匹), 0.5%(20匹)(1-3か月目66 mg/kg/日、4-6か月目75 mg/kg/日相当: 摂餌量換算) 混餌した飼料を6か月間与えた試験で、対照群では異常が見られなかったが、0.5%群で体重減少、死亡、メトヘモグロビン、トリグリセライド、グルコースの増加、アルブミン、アルブミン/グロブリン比の減少、肝臓のp-ニトロ安息香酸還元酵素活性とアミノピリン-N脱メチル化酵素活性の減少、肝臓、腎臓、脾臓、精巣重量の減少、心臓、肺重量の増加を認めた。<sup>10)</sup>

SDラット(雌雄各群38匹)に2,4-DNTを0, 0.0015%, 0.01, 0.07%(雄0, 0.57, 3.9, 34 mg/kg/日相当、雌0, 0.71, 5.1, 45 mg/kg/日相当) 混餌した飼料を2年間与えた試験で、0.0015%群では毒性変化はみられなかった。貧血は雄では0.01%以上の群に、雌では0.07%群でみとめられた。<sup>10)</sup>

2,4-DNTのNOAELは、ラットでは2年間の混餌投与試験から0.57 mg/kg/日(雄)(注: 次項オの生殖・発生毒性の項も参照)、イヌでは2年間の強制経口投与試験から0.2 mg/kg/日である。<sup>10)</sup>

## オ 生殖・発生毒性

### 吸入ばく露

動物に吸入ばく露を行った実験研究は存在しない。<sup>1), 10), 24)</sup>

### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

生殖・発生毒性については、DNTによる催奇形性は検討されていない。2,4-DNTを雄ラットに13週間混餌投与した試験で、繁殖能力の低下がみられており、LOAELは45 mg/kg/日である。ラットに3世代に亘って混餌投与した繁殖試験においては、F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>世代に生存率の低下がみられている。LOAELは0.01%(34.5 mg/kg/日相当)である。また、ラットに工業用DNTを妊娠7-20日に経口投与した実験で、吸収胚の増加がみられている。<sup>10)</sup>

DBA雄マウスに2,4-DNT 0, 250 mg/kg/日を2日間投与した試験で、妊娠率の低下がみられた。

ICRマウス(雌各群50匹)に2,4-DNT 0, 390 mg/kg/日を妊娠6-13日目に経口投与した試験で、390 mg/kg/日群で母動物50匹中15匹に死亡がみられたが、胎児には影響はみられなかった(奇形についての観察は実施していない)。<sup>10)</sup>

雄SDラットに2,4-DNT 0, 60, 180, 240 mg/kg/日を5日間投与後、雌と7週間交配させた試験で、60 mg/kg/日ではチアノーゼがみられたが、繁殖能に影響はみられなかった。180 mg/kg/日以上では交配率の低下がみられた。<sup>10)</sup>

SDラット(雄各群10匹、雌各群20匹)に2,4-DNT 0, 0.0015, 0.01, 0.07%を3世代に亘って混餌投与した繁殖試験において、0.07%群のF<sub>0</sub>世代に体重低値、0.07%群のF<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>世代に体重低値、新生児の生存率の低下がみられた。NOAELは0.01%(34.5 mg/kg/日相当)である。<sup>10)</sup>

雄性生殖器への影響として、2,4-DNTではSDラットに0, 104, 165, 261 mg/kg/日を14日間混餌投与した実験で、用量依存的に精子形成障害、SDラットに0, 0.1, 0.2%(0, 50, 100 mg/kg/日相当)を3週間混餌投与した実験で、0.1%群で体重増加抑制、精巣に局所的影響(具体的記載なし、セルトリ細胞の変化)、0.2%群で体重増加抑制、重度の精子形成障害、広範なセルトリ細胞の空胞化、精細管/周囲組織の不規則化、FSH及びLHの高値、ラットに0, 45 mg/kg/日を13週

間混餌投与した実験で、精細管の萎縮、変性、繁殖能低下、ラットに0, 0.6, 35 mg/kg/日を2年間混餌投与した実験で、0.6 mg/kg/日で精細管の萎縮頻度の上昇、35 mg/kg/日で精細管の萎縮頻度の上昇、精子形成障害、イヌに0, 5, 25 mg/kg/日を13週間経口投与した実験で、25 mg/kg/日で中等度から重度の精巣変性、精子形成障害がみられた。<sup>10)</sup>

ICRマウス（雌雄各群38匹）に2,4-DNTを0, 0.01, 0.07, 0.5%（0, 14, 95, 898 mg/kg/日相当）混餌した資料を2年間与えた試験で、0.07%以上の雄で精巣萎縮がみられた。0.5%群の雄で精子形成能の低下が、雌で体重減少、成熟卵胞の減少がみられた。<sup>10)</sup>（注：反復投与毒性に関する上記の文献<sup>10)</sup>の記載のうち、生殖毒性に関する部分のみを抜粋した）

SDラット（雌雄各群38匹）に2,4-DNTを0, 0.0015%, 0.01, 0.07%（雄0, 0.57, 3.9, 34 mg/kg/日相当、雌0, 0.71, 5.1, 45 mg/kg/日相当）混餌した飼料を2年間与えた試験で、0.0015%群では毒性変化はみられなかった。0.01%群の雄に精巣の萎縮、精子形成能の低下が、雌に乳腺腫瘍がみられた。0.07%群では雄に皮下腫瘍、精巣の萎縮、精子形成能の低下が、雌に乳腺腫瘍、肝細胞腺腫が、雌雄に肝細胞癌、生存率の低下がみられた。<sup>10)</sup>

#### カ 遺伝毒性（変異原性）

DNT、特に2,4-及び2,6-DNTの遺伝毒性については多くの報告があり、2,4-及び2,6-DNTは細菌の系で明らかに復帰突然変異を誘発し、*in vivo*ではDNAとの結合や不定期DNA合成の誘発がみられている。一方、工業用DNTは、2,4-及び2,6-DNTほど報告が多くないが、細菌の系で復帰突然変異を誘発し、*in vivo*試験ではSCE及び不定期DNA合成を誘発している。これらのことから、2,4-、2,6-及び工業用DNTは遺伝毒性を有すると考える。<sup>10)</sup>

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 <sup>10)</sup>	
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9+)	+
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9-)	-
		TA100 (S9+, -)	-
		ネズミチフス菌) <sup>10)</sup>	
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9+, -)	-
		TA100 (S9+)	+
		TA100 (S9-)	-
		TA100NR3 (S9+)	-
		TA100NR3 (S9-)	+
		ネズミチフス菌(S9+, -) <sup>10)</sup>	
		TA98, TA100 (S9+, -)	+
TA1535, TA1537 (S9+, -)	-		
TA1538 (S9+)	+		
TA1538 (S9-)	-		

		ネズミチフス菌 (S9-) <sup>10)</sup> TA98 TA100, YG1021, YG1024, YG1026, YG1029, YG1041, YG1042	- + +
		ネズミチフス菌 (S9+, -) <sup>10)</sup> TA98, TA100	-
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> (S9+, -) <sup>10)</sup>	-
	前進突然変異	ネズミチフス菌 (S9+, -) <sup>10)</sup> TM677	+
	DNA損傷 ( <i>umu</i> 試験)	ネズミチフス菌 (S9-) <sup>10)</sup> NM1000 NR (ニトロ還元酵素) - NM1011 NR++, NM2000 OAT (o-アセチル転 移酵素) -, NM2009 OAT++ NM3009 OAT, NR++, TA1535/pSK 1002 NR+	- + +
		大腸菌 PQ37 (S9+, -) <sup>10)</sup>	-
		ネズミチフス菌 (S9-) <sup>10)</sup> NM2009 NM3009	- +
	前進突然変異	マウスリンフォーマ (S9+, -) <sup>10)</sup> P388細胞 (S9+) P388細胞 (S9+)	+ -
		CHO細胞 (S9+, -) <sup>10)</sup> CHO細胞 <sup>10)</sup>	- - (好気 的), + (嫌 氣的)
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9+) <sup>10)</sup> CHO細胞 (S9-)	- +?
	染色体異常試験	CHO細胞 (S9+, -) <sup>10)</sup>	-
	不定期DNA合成	ヒト及びラット肝細胞 (S9-) <sup>10)</sup>	-
	細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞 (S9-) <sup>10)</sup>	-
	細胞間連絡阻害	シリアンハムスター胎児由来BPNi細胞 (S9 -) <sup>10)</sup>	+ (毒性用 量のみで 陽性)
	DNA損傷	ラット肝初代培養細胞 (S9-) <sup>10)</sup>	-
<i>In vivo</i>	DNA結合	F344ラット雌雄 <sup>10)</sup>	+
		F344ラット雄、80-90日齢、36匹/群 <sup>10)</sup>	+
		F344ラット雄 <sup>10)</sup>	+
		A/Jマウス雄、6-8週齢 <sup>10)</sup>	+

	不定期DNA合成	ラット <sup>10)</sup>	+
		F344ラット雌雄 <sup>10)</sup>	+
		ラット <sup>10)</sup>	+
	染色体異常	ヒト <sup>10)</sup>	+
	小核試験	マウス <sup>10)</sup>	-
	優性致死試験	CDラット、4-5匹/群、0.02-0.2% <sup>10)</sup>	-
		CDラット、7-10匹/群、0.0015-0.07% <sup>10)</sup>	-
		CDラット、10-15匹/群、0.15-0.5% <sup>10)</sup>	-
		CDラット、24匹/群、0.07-0.15% <sup>10)</sup>	-
		SDラット、10匹/群、60-240 mg/kg <sup>10)</sup>	-
		DBA/2Jマウス、20匹/群、250 mg/kg <sup>10)</sup>	-
	精子形態異常	マウス <sup>10)</sup>	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ <sup>10)</sup>	+

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

#### 吸入ばく露

動物に吸入ばく露を行った実験研究は存在しない。<sup>1),24)</sup>

#### 経口投与

経口投与による実験として、雌雄ICRマウスに 2,4-DNTを 0、0.01、0.07、0.5% (0、14、95、898 mg/kg/日相当) 含む飼料を 24 か月間投与した試験で、雄 0.01%以上で腎臓の腺腫またはがんの誘発がみられた (0.01%群で 6/22 匹)。<sup>10)</sup>

雄F344 ラットに 2,4-DNT0、27 mg/kg/日 相当を 52 週間混餌投与した試験で、27 mg/kg/日 群の 1/20 匹に肝細胞腺腫が見られた。また、肝臓の変異細胞巢の出現がみられた (IARCは動物数が少ないこと、投与期間が短いことを指摘している)。<sup>10)</sup>

雌雄F344 ラットに 2,4-DNTを 0、0.008 (最初の 19 週間は 0.0075)、0.02%含む飼料を 78 週間投与し、104 週で解剖した試験で、雌 0.02%で乳腺の線維腺腫 (23/50 匹) の発生率の増加がみられた。<sup>10)</sup>

雌雄SDラットに 2,4-DNTを 0、0.0015、0.01、0.07% (雄で 0、0.57、3.92、34.5、雌で 0、0.71、5.14、45.3 mg/kg/日 相当) 含む飼料を 24 か月間投与した試験で、雌 0.07% で肝細胞がん (10/25 匹)、乳腺の線維腺腫 (21/25 匹) の発生率の増加が、雄 0.07%で皮膚の線維腫 (15/27 匹) の発生率の増加がみられた。<sup>10)</sup>

Leeら(1978)は雌雄のCDラットに工業規格の 2,4-DNTを 0、15、100、700 ppmの濃度で 720 日間混餌投与し、750 日目に解剖した。体重増加抑制と寿命短縮が最大投与量群で観察された。発がん以外の観察された毒性影響には、貧血と精子形成欠如が含まれた。観察された腫瘍は雄ラットの結合組織の線維腫と、雌ラットの乳腺線維腺腫であった。雌ラットにおける肝及び乳腺腫瘍の有意な発生が最高用量投与群でみとめられた (0、15、100、700 ppm投与群での腫瘍発生は、前者の腫瘍でそれぞれ 0/31、3/43、3/35、30/42、後者の腫瘍でそれぞれ 11/31、12/43、18/35、34/43、両者の腫瘍を

あわせると 11/31, 13/43, 18/35, 35/43)。雄ラットでの乳腺腫瘍の発生は、2,4-DNT 0, 15, 100, 700 ppm投与群でそれぞれ 1/37, 0/37, 0/29, 17/23 であった。<sup>15)</sup>

### 腹腔内投与

DNTのプロモーション活性の有無を検討するために、雄F344 ラットに*N*-ニトロソジエチルアミンの単回腹腔内投与 2 週間後から被験物質を混餌投与し、肝臓のγ-GTP陽性細胞巢を指標とする系を用いた試験で、2,6-体、2,4-体、異性体混合物（2,4-体 76.2%、2,6-体 18.8%、3,4-体 2.4%、2,3-体 1.5%、2,5-体 0.7%、3,5-体 0.1%）のうち、全てにおいてプロモーション活性が認められた。<sup>10)</sup>

以上の結果から、2,4-体によってマウスに腎がんが誘発されること、またラットにおいては2,4-体または2,6-体によって肝細胞がん、乳腺の線維腺腫などの発生率の増加がみられることが示された。特に2,6-体は2,4-体に比べて低い用量（7 mg/kg/日の52週間の混餌投与）で肝細胞がんを誘発している。2,6-体を18.8%含む工業用においては35mg/kg/日の52週間の混餌投与によって肝細胞がんの発生率の増加がみられた。2,6-体としての投与量は $0.188 \times 35 \text{ mg/kg/日} = 6.58$ 、前記の実験とほぼ同じ約7 mg/kg/日である。また、本実験では104週において工業用3.5 mg/kg/日以上で肝細胞がんの発生率の増加がみられている。また、2,4-体、2,6-体は肝発がんにおけるプロモーション活性を有し、さらに2,6-体はイニシエーション活性も有することが示されている。<sup>10)</sup>

## (2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

2,4-ジニトロトルエン（2,4-DNT）は通常の室内条件において気体として吸入されることはなく、この意味において、吸入ばく露量を定量したヒトでのデータは発がん性、非発がん毒性を問わず存在しない。ただし、粉末の場合拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある<sup>1)</sup>。

工業用DNTに曝露される爆薬工場労働者の生物学的モニタリングが実施されている。作業日の最初においては尿中代謝物2,4-ジニトロ安息香酸の濃度が極端に低いか検出されていないが、作業後の尿サンプルの平均2,4-ジニトロ安息香酸濃度は17 mg/Lであった。気中DNTレベルは勧告値範囲内であったため、この引用された調査研究では皮膚ばく露が主要な吸収経路であると考えられた。<sup>4)</sup>

### ア 急性毒性

#### 吸入及び経皮ばく露

工場労働者が2,4-または2,6-DNTに曝露された場合、主に呼吸器あるいは少量ではあるが、皮膚から体内に入る。また、経口で体内に入る。チアノーゼ、貧血、白血球増加、頭痛、動悸、不眠症、めまい、食欲不振、振戦（手、腕、指、頭、舌）、眼振、反応遅延、視覚障害、嘔吐、下痢、体重減少、皮膚刺激、白血球減少、肝炎がみられている。<sup>10)</sup>

### イ 刺激性及び腐食性

報告なし

### ウ 感作性

慢性影響としてDNTのヒトでの、感作性についての報告があるが、影響とDNTのばく露量との関係が明らかな報告はない。<sup>10)</sup>

#### ばく露経路詳細不明



職業上ダイナマイトにばく露され、手に湿疹ができた患者においてパッチテスト及び光パッチテストが陽性で、感作性が示唆された。また、採石場で爆薬を取り扱っていた労働者1名に光接触アレルギーがみられた。<sup>10)</sup>

#### エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

慢性影響としてDNTのヒトでの、神経毒性、血液系への影響、心疾患についての報告があるが、これらの影響とDNTのばく露量との関係が明らかな報告はない。<sup>10)</sup>

##### 吸入ばく露

トルエンジアミンを製造する化学工場では工業用DNT0.026～0.890 mg/m<sup>3</sup>（平均 0.207 mg/m<sup>3</sup>（0.027 ppm））に曝露された52名の労働者について行った医学調査において、血液生化学検査で肝臓及び腎臓に関する項目では異常が見られなかった。<sup>10)</sup>

##### 吸入及び経皮ばく露

第一次世界大戦中、フランス人労働者が大量の濃度不明の工業用DNTを扱った結果、呼吸器及び皮膚から高濃度のDNTに曝露された事例で、チアノーゼ、膝関節の痛み、眩暈及び頭痛などの症状がみられている。しかし、他の物質の曝露やコントロールデータがないことからこのデータの分析には注意が必要である。<sup>10)</sup>

##### ばく露経路詳細不明

イリノイ州およびバージニア州の軍需工場では1940年代から1950年代に最低でも1カ月間DNTに曝露された作業員（イリノイ州156人、バージニア州301人）において、1980年までをコホート期間とする後ろ向きコホート研究では、うっ血性心不全、心停止および動脈硬化がみられた。また、就労前とその後の調査でDNTに曝露された可能性のある作業員に心電図異常、頻脈がみられた。さらに、死亡および死因を統計学的期待値と比較した調査では、虚血性心疾患による死亡数が増加した。<sup>10)</sup>

#### オ 生殖・発生毒性

##### 吸入ばく露

トルエンジアミンを製造する化学工場では工業用DNT0.026～0.890 mg/m<sup>3</sup>（平均 0.207 mg/m<sup>3</sup>（0.027 ppm））に曝露された52名の労働者について行った医学調査において、精子数、精子形態、卵胞刺激ホルモン(FSH)レベルあるいは彼らの妻の流産発生率にコントロールと比較して異常は見られなかった。<sup>10)</sup>

##### ばく露経路詳細不明

CDCの調査ではケンタッキーの化学工場ではDNT及びトルエンジアミンに曝露された労働者は曝露されていない労働者よりも50%以上の精子の減少がみられている。米国労働安全衛生研究所(NIOSH)の調査では工業用の混合物に曝露された労働者9人の精子数が曝露されていない労働者に比べて少なかった。しかし、このケースでは理由は不明だが対照とした9人の精子数は多かった。労働者に泌尿器科の検査（精巣容積、血清FSH、精子数、精子形態及び性経歴、受精に関係する要因についての問診）を行った。問診の際に曝露時期及び曝露頻度について調べた。全部で203人に問診を行い、FSH測定用に200サンプルを採取、また、175人中150人から最低1つの精子標本を採取した。調査した対象において身体的な影響は見られなかった。また、受精率の低下も認められなかった。曝露者の平均精子数及び正常形態の精子の割合が非曝露者及びわずかに曝露した人

よりも高かったが、有意差はみられなかった。なお、FSHについても同様であった。<sup>10)</sup>

カ 遺伝毒性

報告なし

キ 発がん性

#### ばく露経路詳細不明

イリノイ州およびバージニア州の軍需工場で1940年代から1950年代に最低でも1カ月間DNTに曝露された作業員（イリノイ州156人、バージニア州301人）において、1980年までをコホート期間とする後ろ向きコホート研究では、発がん率の増加、肝および胆嚢がんによる死亡の増加はみられなかった。さらに、死亡および死因を統計学的期待値と比較した調査では、DNTによる発がんはみられなかった。<sup>10)</sup>しかし、この研究の統計学的検出力は十分でない。<sup>6)</sup>

バージニア州の軍需工場で1949年から1980年の間に最低5ヶ月間勤務し、最低でも1日間DNT(2,4-DNT約98%、2,6-DNT約2%)に曝露された白人男性4,989人の調査報告がある。1982年年末までの生死を確定させた。アメリカ全体での死亡率に対する標準化死亡比(SMR)が2.7(95%信頼区間1.0-5.8)であり、また、工場内非曝露コホート群7,436人の死亡率を用いて計算した標準化比率(SRR, Standardized Rate Ratio)が3.9(95%信頼区間1.0-14.4)であり、胆管、肝臓および胆嚢がんの増加がみられたが、他の部位のがんでリスクの増加したものはなかった。DNTに5年を超えて曝露した労働者はほとんどいなかったため、曝露期間-反応関係の解析を行うことはできなかった。<sup>6, 10)</sup>

以上、DNTのヒトでの発がんに関する調査など多数の報告があるが、これらの影響とDNTの曝露量との関係が明らかな報告はない。<sup>10)</sup>

IARCは2,4-、2,6-及び3,5-DNTはいずれもヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、しかし、2,4-及び2,6-DNTの動物に対する発がん性の証拠は十分であるとして、2,4-及び2,6-DNTともグループ2B(ヒトに対して発がん性を示す可能性のある物質)に分類、3,5-DNTはグループ3(ヒトに対する発がん性について分類できない物質)に分類しており、工業用DNTについては、現在発がん性について評価していない。<sup>10)</sup>

#### 発がんの定量的リスク評価

EPA IRISでは、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスク(UR)を求めているが、Cal. EPA(Hot Spot)では $8.9 \times 10^{-5}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>-1</sup>、スロープファクター値を $3.1 \times 10^{-1}$  ( $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day}$ )<sup>-1</sup>としている。<sup>15)</sup>

#### 発がん性分類

IARC : 2B (人に対して発がん性を示す可能性がある物質)<sup>6)</sup>

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (がんを引き起こすことがある物質)

NTP11th : 発がん性について評価されていない

ACGIH : A3 (動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質) (全ての異性体として)<sup>4)</sup>

日本産業衛生学会 : 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、証拠が比較的十分でない物質)

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (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)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.2 mg/m<sup>3</sup> ジニトロトルエン (全ての異性体として) (2001) <sup>3)</sup>

ACGIH勧告要旨<sup>4)</sup> :

DNTへの職業ばく露についてTLV-TWAとして 0.2mg/m<sup>3</sup>を勧告する。この値は心臓障害、生殖影響の可能性を最小限とするため設定する。この値は同様にメトヘモグロビン血症の発症を予防する余地を与える。爆発物製造工業の労働者の調査の結果は、皮膚接触がDNTばく露からの吸収の主たる経路であることを示唆しており、経皮吸収性「Skin」表記を付す。

ラット及びマウスに DNT を含む食餌を投与する試験では肝臓がん、繊維肉腫、皮下繊維腫、及び胆肝がんの発生が認められこれを根拠に発がん性分類を「A3 : 動物実験では発がん性が確認されたが、ヒトの発がん性との関連が未知の物質」とした。

感作性「SEN」表記、TLV-STEL を勧告するために十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会 : 設定なし (発がん性分類のみ)

DFG 及び MAK : 設定なし

## 引用文献

- 1) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:0727 (2005) IPCS
- 2) 化学工業日報社、15308の化学商品 (2008)
- 3) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 4) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001) ACGIH
- 5) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 6) IARC Monograph Vol.65 (1996), IARC
- 7) 「許容濃度の勧告 (2006 年度)」産業衛生雑誌 48 巻 p98-
- 8) US EPA, Integrated Risk Information System “2,4-Dinitrotoluene”
- 9) EC ECB, IUCLID Dataset “2,4-Dinitrotoluene” (2000)
- 10) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・(独)製品評価技術基盤機構(NITE) : 「有害性評価書」
- 11) DFG : MAK Value Documentations Vol.13, p181-186
- 12) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 13) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 14) EPA IRIS <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0397.htm>
- 15) California EPA(2005) [http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/pdf/May2005Hotspots.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/May2005Hotspots.pdf)
- 16) 環境省 : 「化学物質の環境リスク評価」 第2巻(全異性体混合)、第4巻、第5巻(2,4-体)
- 17) 化学物質評価研究機構 : 化学物質安全性(ハザード)評価シート(2000 年)ジニトロトルエン (異性体混合)、2,4-ジニトロトルエン
- 18) OECD : SIDS Initial Assessment Report
- 19) NIOSH : RTECS (CD 版 : 最新版) 異性体混合、2,4-体
- 20) European Commission, ECB -IUCLID Dataset 異性体混合、2,4-体
- 21) IARC Monograph Vol. 65、p309-368 (1996) , IARC
- 22) ドイツ学術振興会(DFG) : MAK Value Documentations Vol.6 (1998) p165-198
- 23) Documentation of the Threshold Limit Values and BEIs(2007,CD ROM Version)、ACGIH
- 24) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ 異性体混合、2,4-体