

1

2

3

4

詳細リスク評価書

6

No. 27 (詳細)

7

8

2,4-ジニトロトルエン

9

(2,4-Dinitrotoluene)

10

目次

11

12 本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

13 別添1 有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

14 別添2 有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

15 別添3 ばく露作業報告集計表・・・・・・・・・・・・・・・・・・

16 別添4 測定分析法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

17

2010年 月

18

厚生労働省

19

化学物質によるリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質

2
3 (1) 化学物質の基本情報

4
5 名 称 : 2,4-ジニトロトルエン (2,4-Dinitrotoluene)

6 別 名 : 1-メチル-2,4-ジニトロベンゼン、2,4-DNT

7 化学式 : $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$

8 分子量 : 182.13

9 CAS 番号 : 121-14-2

10 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

11
12 (2) 物理的・化学的性状

13
14 外観 : 特徴的な臭気のある黄色の 融点 : 71°C

15 結晶

16 比重 (密度) : 1.52

16 引火点 : 169°C (C.C.)

17 沸点 : >250°C (分解する)

17 発火点 : 情報なし

18 初留点 : 情報なし

18 爆発限界(容量%) : 情報なし

19 蒸留範囲 : 情報なし

19 溶解性(水) : 非常に溶けにくい

20 蒸気圧(25°C) : 0.02 Pa

20 ㏲タール/水分配係数logPow : 1.98

21 蒸気密度(空気 = 1) : 6.28g/cm³

21 換算係数 :

22 1ppm = 7.45mg/m³ (25°C)

23 1mg/m³ = 0.13ppm (25°C)

14 2 有害性評価の結果

15
16 2,4-ジニトロトルエンについては、平成20年度に初期リスク評価を実施し、
17 問題となるリスクが確認されたことから、平成21年度において詳細リスク評
18 価を実施した。有害性評価については、平成20年度に評価書が作成されたが、
19 その後の情報収集において、追加すべき知見等は得られていないので、当該有
20 害性評価書を有害性評価結果として採用することとする(別添1及び2参照)。

21
22 (1) 重視すべき物質性状

1 2,4-ジニトロトルエンは常温（20℃）で固体であるが、オクタノール/
2 水分配係数が 1.98 と脂溶性が比較的高く、体内に蓄積し、慢性的健康障害
3 を発現する懸念がある。

4 当該物質は常温で黄色の結晶で、特徴的な臭気があるため、判別は容易
5 である。

7 (2) 重視すべきばく露ルート

9 上述の様に、2,4-ジニトロトルエンは蒸気圧が比較的高く、また、有害
10 性評価の結果では、吸入ばく露による健康障害が問題となる。また、ACGIH
11 （米国産業衛生専門家会合）、DFG（ドイツ学術振興会）は、経皮膚吸収に
12 注意を要する物質としており、特に、注意が必要である。

14 (3) 重視すべき有害性

16 ① 発がん性

17 発がん性については、IARC（国際がん研究機関）では2B（ヒトに対す
18 る発がん性が疑われる）に区分されるとともに、EU（欧州連合）で2（ヒ
19 トに対して発がん性があるとみなされるべき物質）に区分されている。
20 また、根拠資料に以下の様な知見が示されており、発がん性を有すると
21 判断される（別添2参照）。

- 23 ・ 動物に吸入ばく露を行った試験は存在しないが、経口投与による実
24 験として、雌雄ICRマウスに2,4-ジニトロトルエンを0、0.01、0.07、
25 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
26 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%
27 群で6/22匹）。
- 28 ・ 雌雄F344ラットに2,4-ジニトロトルエンを0、0.008（最初の19週間
29 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、
30 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。
- 31 ・ 雌雄SDラットに2,4-ジニトロトルエンを0、0.0015、0.01、0.07%（雄
32 で0、0.57、3.92、34.5、雌で0、0.71、5.14、45.3 mg/kg/日相当）
33 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）、
34 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
35 腫（15/27匹）の発生率の増加がみられた。

1 なお、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
2 の影響と2,4-ジニトロトルエンのばく露量との関係が明らかな報告はない。
3 （別添2参照）。

4
5 また、ジニトロトルエン、特に2,4-及び2,6-ジニトロトルエンの遺伝
6 毒性についてはin vitro, in vivo試験の両方において多くの報告があり、
7 陽性との結果が多数示されており、遺伝毒性があると判断できる。この
8 ことから、閾値はないとすることが妥当と判断した。

9
10 ② 発がん性以外の有害性

11 ○ 急性毒性：

12 吸入毒性：データなし

13 経口毒性：LD₅₀ = 750 mg/kg bw（ラット）

14 270～650 mg/kg bw（マウス）

15 経皮毒性：データなし

16 主な症状（影響）：

17 マウス（経口）：メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、中枢神経
18 系の抑制、呼吸抑制、運動失調

19 ヒト（吸入、経口等）：チアノーゼ、貧血、頭痛、動悸、めまい、
20 眼振、肝炎 等

21 ○ 皮膚腐食性／刺激性：あり

22 ○ 眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

23 ○ 反復投与毒性（生殖・発生毒性/発がん性は除く）：

24 経口：（ラット）貧血、肝臓、脾臓、脳、骨髄、リンパ節等の色素
25 沈着、精巣の変性 等

26 無毒性量等：NOAEL = 0.57 mg/kg bw/日（貧血）

27 ○ 生殖・発生毒性：なし

28 ○ 遺伝毒性：あり

29
30 （4）許容濃度等

31
32 ACGIHは、2001年、当該物質の心臓障害、生殖影響を最小限とするため、
33 0.2 mg/m³を勧告した。

34 また、爆発物製造工場の労働者の調査の結果、皮膚接触が当該物質の
35 主たるばく露経路であるとして、「Skin」記号を付記することとされた。

36 なお、日本産業衛生学会等において、許容濃度は設定されていない。

- ACGIH TLV-TWA : 0.2 mg/m³) (2001)、経皮吸収性
- 日本産業衛生学会 : 設定なし

(5) 評価値

初期リスク評価において、閾値のない発がん性が認められたことから、ユニットリスクから算出した労働補正後の10⁻⁴に対応するリスクレベル (RL(10⁻⁴))0.0055mg/m³を1次評価値として採用した。その後新たな知見等が得られていないため、詳細リスク評価においてもこの値を採用する。

- ユニットリスクを用いたリスクレベル

$$RL(10^{-4}) = 1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$UR = 8.9 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

根拠：カリフォルニア EPAでは、2,4-ジニトロトルエンのユニットリスク (UR) を上記の値としている。

なお、ここで引用したユニットリスクの算出根拠となるばく露は、呼吸量を20m³/日、ばく露日数を365日/年としており、呼吸量10m³/日、ばく露日数240日/年、就業年数/生涯年数=45/75に基づいて労働補正すれば以下となる。

- 労働補正後のRL(10⁻⁴)に対応する濃度

$$RL(10^{-4}) / (10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 1.1/0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 5.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

また、二次評価値については、初期リスク評価において、ACGIHの時間加重平均ばく露限界値 (TLV-TWA) を参考に0.2 mg/m³を採用したが、その後の情報収集において、新たな許容濃度の設定等はなされておらず、詳細リスク評価においても、この値を二次評価値として採用することは妥当と判断される。

- 一次評価値 : 0.0055 mg/m³

- 二次評価値 : 0.2 mg/m³

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業

1 平成 20 年における 2,4-ジニトロトルエンの有害物ばく露作業報告は、
2 合計 8 事業場から 10 作業について報告がなされ、作業従事労働者数の合計
3 は 104 人（延べ）であった。また、対象物質の取扱量の合計は約 7 万 1 千
4 トン／年（延べ）であった。

5
6 ばく露実態調査対象事業場は、有害物ばく露作業報告のあった 2,4-ジニ
7 トロトルエンを製造し、又は取り扱っている事業場のうち、作業内容から
8 ばく露レベルが高いと推定される事業場を選定した。対象事業場において
9 は、作業実態の聞き取り調査を行うとともに、個人ばく露測定等を実施し
10 た。

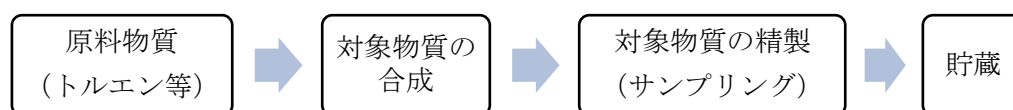
11
12 ばく露実態調査を実施した 4 事業場におけるばく露作業として 2,4-ジニ
13 トロトルエンの製造、当該物質を原料とした他物質の製造、火薬の製造、
14 充填の 4 作業が確認された。

15
16 また、平成 21 年度においては関係業界団体の協力を得て、ばく露の高
17 かった作業を実施している事業場について追加聞き取りを実施実施した。

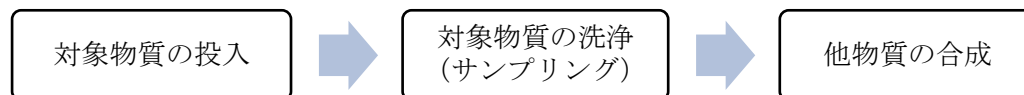
18
19 これら作業の概要は下図の通りである。

20
21 図 2,4-ジニトロトルエンの製造・取り扱い作業の概要

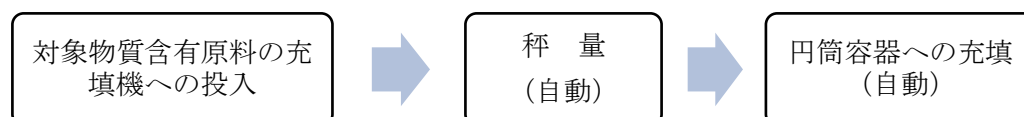
22
23 ○ 2,4-ジニトロトルエンの製造



25
26 ○ 当該物質を原料とした他物質の製造

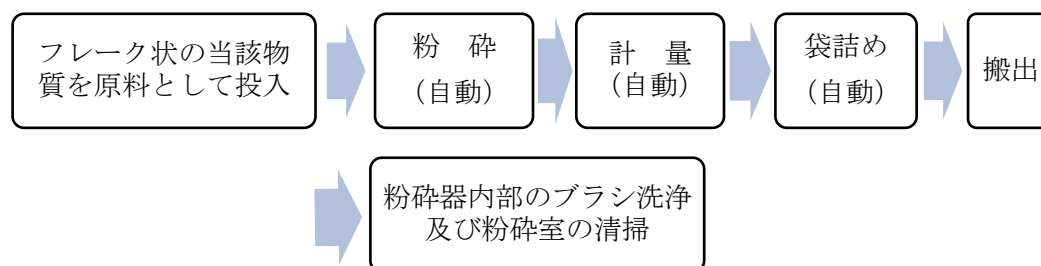


28
29 ○ 当該物質を含む火薬原料の容器への充填



31

○ 当該物質の粉砕



(2) ばく露実態調査結果の概要

ばく露実態調査では、事業場に対し、製造・取扱状況について聞き取り調査を行い、その結果、ばく露が高いと予想された作業について個人ばく露測定等を実施した。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8時間加重平均濃度（8時間 TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要は以下のとおり。

① 測定分析法（詳細については別添4を参照）

- ・ 個人ばく露測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- ・ 作業環境測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- ・ スポット測定：捕集剤にポンプを接続して捕集
- ・ 分析法：ガスクロマトグラフ法

② 測定結果

平成20年度のばく露実態調査においては、2,4-ジニトロトルエンを製造し、取り扱っている4事業場に対し、特定の作業に従事する6人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、4単位作業場において作業環境測定基準に基づくA測定を行い、7地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果（8時間TWA）の最大値は、二次評価値を上回る 2.31 mg/m^3 であったことから、詳細リスク評価に移行した。

これを受けて、平成21年度においては、関係業界との連携・協力のもと、ばく露が高かった事業場の1作業（当該物質の粉砕）を対象に追加聞き取りを実施した。この結果、当該作業は受注に基づいて発生した作業であり、

22年3月をもって終了し、生産ラインも撤去する予定であることが確認された（このため、測定等も実施しなかった）。

2年間のばく露実態調査において、4事業場のばく露の高い作業に従事する6人の労働者に対して実施した個人ばく露測定の結果では、最大値は2.31 mg/m³であった。また、対数変換データで信頼率90%で区間推定した上側限界値（上側5%）は7.96 mg/m³（自然対数に変換値については、おおむね正規分布していることを確認済み）となった。

○ 測定データの最大値：2.31 mg/m³

○ 全データの区間推定上側限界値：7.96 mg/m³

(3) ばく露の高い作業の詳細

これら作業のうち、最も高いばく露濃度が示された作業は、フレーク状の2,4-ジニトロトルエンを粉砕し、火薬原料を製造する作業で8時間TWAは2.31 mg/m³が示された。主なばく露作業は、

- ・ 原料となるフレーク状の当該物質の手作業による投入、粉砕（粉状製品はコンテナに落ちる構造）（3回／日程度）
- ・ 粉砕機による粉砕後の粉砕機内部のブラシ洗浄、粉砕室の清掃（5～20分／回、3回／日程度）
- ・ 粉砕後の粉状の当該物質の秤量・袋詰め（3回／日程度）

等である。

当該粉砕室では、粉砕製品の落とし口に囲い式フード付き局所排気装置が設置され、また、秤量作業については、外付け式（側方吸引型）局所排気装置が設置されている。これら作業を行う労働者は、有機ガス用防毒マスクを使用しており、また、当該粉砕機内部のブラシ洗浄を実施した後は、エアブローを用いた身体の洗浄を行われている。なお、上述のとおり、当該作業は既に終了しており、今後、同様の作業が再開される見通しはない。

その他の作業としては、2,4-ジニトロトルエンの製造において、一次評価値を超える（二次評価値未滿）濃度が確認された。具体的な作業は、当該物質を合成し、精製する過程での品質確認の目的で行われるサンプリング作業及びサンプリング試料の分析（1回／週）であった。

1 当該作業では、当該製品の乾燥工程終了後、乾燥塔の出口ラインのバル
2 ブを開きサンプリングを行うが、当該バルブ部分には、局所排気装置（ダ
3 クト方式）が設置されている。一方、サンプルの調整はケミカルドラフト
4 の中で実施されている。

5
6 当該物質を製造し、取り扱う殆どの屋内事業場には、局所排気装置が設
7 置されている。また、ばく露が見込まれる作業に従事する労働者につい
8 ては、一部作業を除き、有機ガス用防毒マスク、保護メガネ、保護手袋等保
9 護具が使用されている。

10 11 12 4 リスク評価結果

13 14 (1) ばく露限界値との関係（TWA8hの分布、最大値）

15
16 2,4-ジニトロトルエンを製造し・取り扱う労働者の個人ばく露測定（8
17 時間平均ばく露濃度（TWA8h））の結果については、測定を実施した6人中、
18 1人（17%）が二次評価値（ 0.2 mg/m^3 ）を超える 2.31 mg/m^3 を記録し、1
19 人（17%）が一次評価値を超える（二次評価値未満）結果となった。

20
21 また、個人ばく露測定全データについて信頼率90%で区間推定した上側
22 限界値（上側5%）については、 7.96 mg/m^3 で、二次評価値 0.2 mg/m^3
23 を上回っており、当該調査結果からは、二次評価値を超える高いばく露が
24 発生するリスクは高いと考える。

25
26 但し、既に中止された当該物質の粉碎作業（最大値を示した作業）を除
27 く場合、最大値は実測値 0.034 mg/m^3 、区間推定した上側限界値 0.095
28 mg/m^3 となり、いずれも二次評価値を下回る（一次評価値は超える）。

29
30 以上から、当該物質の製造・取扱い事業場におけるばく露については、
31 粉状の物質を取扱う場合にあつては、リスクが高いと考えられる。一方、
32 それ以外の形状の製品を取扱う場合にあつては、ばく露濃度は低いと考
33 られる。なお、2,4-ジニトロトルエンについては、経皮膚浸透によるばく
34 露量の有意な増加の危険性を有し、気中濃度が評価値未満であっても、皮
35 膚接触が過剰なばく露を引き起こす危険性が指摘されている。

1 (2) 判定結果（措置の要否）

2

区 分	評価値との比較結果 (測定点数、%)					区間推定上限値 (上側5%)		判定 結果
	二次値 超	一次～ 二次	一次値 以下	全 体 (%)	TWA8hの 最大値 (ppm)	全体 (ppm)	上位10 データ (ppm)	
全 体	1 (17)	1 (17)	4 (66)	6 (100)	2.31	7.96	—	要

3
4
5 5 ばく露要因の解析

6
7 2,4-ジニトロトルエンは、有害性評価を基に設定された二次評価値が低い
8 当該物質は通常、固体であり、物質形状が粉状等である場合を除き、ばく露の
9 危険性は高くないと考えられる。但し、経皮膚浸透性が高く、皮膚接触が過剰
10 なばく露を引き起こす危険性が指摘されている。

11
12 ばく露の高かった作業では、労働者6人中、1人に二次評価値を超えるばく
13 露（フレーク状の当該物質の粉砕作業）がみられ、また、別の作業（当該物質
14 の製造工程におけるサンプリング作業）に従事する1労働者で一次評価値を超
15 えるばく露がみられている。スポット測定の結果においても粉砕作業では最大
16 21.1 mg/m³が記録されている。また、製造工程におけるサンプリング作業で
17 も最大1.6 mg/m³が記録されている。

18
19 以上から、2,4-ジニトロトルエンの製造、取扱作業については、粉状の2,4-
20 ジニトロトルエンを取扱う作業については、リスクが高く、当該作業が今後、
21 継続・再開される場合には、二次評価値を超えるばく露濃度を下げたための作
22 業環境の改善措置及びこれに加えて、作業管理、健康管理の確保のための対策
23 が必要と考える。

24
25 しかしながら、当該作業については、特殊な用途で製造されていたものであ
26 るが、既に製造を終了し、再開する予定もないことを確認している。また、他
27 の事業場において同様の作業は報告されていないことから、当該作業を対象と
28 して対策をとる必要性は低いと考える。

1 一方、当該物質の製造におけるサンプリング等の作業で一次評価値を超える
 2 作業が確認された。また、有害性評価の結果、当該物質の経皮膚ばく露のリス
 3 クが指摘されているので、事業者による作業管理、作業環境管理の徹底等自主
 4 的管理の推進が必要と考える。

区 分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
当該物質の製造 ・粉砕作業	作業工程 共通	当該物質の形状(粉 状)による飛散の問題を有する。	発散抑制装置の設置、保護具 の使用等にかかる対策が必要 であるが、既に当該作業が 中止され、同様の作業もない ことから、対策は不要。
当該物質の製造 ・サンプリング作業	作業工程 共通	当該物質の揮発に よる問題を有する。	発散抑制装置の設置、保護具 の使用等にかかる自主的管 理がとられることを指導す る。

6 結論 (まとめ)

10 ばく露要因の解析の結果、リスクの高い作業としては、粉状製品の製造のため
 11 の粉砕作業並びに当該物質の製造及び品質確認の目的で行われるサンプリ
 12 ング作業が確認された。

14 二次評価値が低く 0.2 mg/m³であることから、これを超える可能性がある。
 15 主なばく露要因としては、粉状物質の飛散と考えられ、これは作業工程に共通
 16 のリスクと考えられる。

18 しかしながら、当該物質の粉砕作業については、既に終了しており、また、
 19 業界団体の協力のもと、追加調査した結果においても同様の作業を実施してい
 20 る事業場はないことから、対策をとる必要性は低いと考える。

22 一方、当該物質の製造及び品質確認の目的で行われるサンプリング作業につ
 23 いては、当該作業に従事する労働者等を対象として、発散抑制装置の設置、保
 24 護具の使用等にかかる事業者の自主的管理の指導等の検討が必要と考える。

- 1 また、2,4-ジニトロトルエンについては、気中濃度が評価値未満であっても、
- 2 皮膚接触が過剰なばく露を引き起こす危険性が指摘されており、指導等を検討
- 3 するに当たっては経皮膚浸透に対する保護具の使用等の健康障害防止措置に
- 4 ついて考慮する必要がある。

有害性総合評価表

物質名：2,4-ジニトロトルエン

有害性の種類	評 価 結 果																				
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <table border="1" data-bbox="384 504 1477 705"> <thead> <tr> <th></th> <th>ラット</th> <th>マウス</th> <th>ウサギ</th> <th>他</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>吸入毒性：</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>経口毒性：LD₅₀=750 mg/kg bw</td> <td></td> <td>270 mg/kg bw (雄) 650 mg/kg bw (雌)¹⁾</td> <td>データなし</td> <td></td> </tr> <tr> <td>経皮毒性：</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td>データなし</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> 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 LD₅₀ 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 bw である。 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。 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。</p> <p><u>ヒトへの影響</u> 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。</p>		ラット	マウス	ウサギ	他	吸入毒性：	データなし	データなし	データなし		経口毒性：LD ₅₀ =750 mg/kg bw		270 mg/kg bw (雄) 650 mg/kg bw (雌) ¹⁾	データなし		経皮毒性：	データなし	データなし	データなし	
	ラット	マウス	ウサギ	他																	
吸入毒性：	データなし	データなし	データなし																		
経口毒性：LD ₅₀ =750 mg/kg bw		270 mg/kg bw (雄) 650 mg/kg bw (雌) ¹⁾	データなし																		
経皮毒性：	データなし	データなし	データなし																		
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり（軽度） 根拠：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。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし 根拠：ウサギの実験で皮膚刺激性及び眼刺激性共に示さない。</p>																				
ウ 感作性 (評価レベルが 求めれば記載 し算出根拠を 記す)	<p>皮膚感作性：判断できない 根拠：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。 <u>ばく露経路詳細不明</u> 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。 呼吸器感作性：報告なし</p>																				
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>NOAEL=0.57 mg/kg bw/日 根拠：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。</p>																				

	<p>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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 10</p> <p>評価レベル = $8.6 \times 10^{-1} \text{ mg/m}^3$ 計算式： $0.57 \text{ mg/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/10 = 0.855 \text{ mg/m}^3$</p>
オ 生殖・発生 毒性	<p>NOAEL=0.01% (34.5 mg/kg bw/日) 根拠：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 F₀ 世代に体重低値、0.07% 群の F₁, F₂ 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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠：(種差 10)</p> <p>評価レベル = $2.1 \times 10 \text{ mg/m}^3$ 計算式： $34.5 \text{ mg/kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/10 = 20.7 \text{ mg/m}^3$</p> <p>発生毒性に関する情報はない。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	<p>遺伝毒性：あり 根拠：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 はバクテリアの系で明らかに復帰突然変異を誘発し、<i>in vivo</i> 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、バクテリアの系で復帰突然変異を誘発し、<i>in vivo</i> 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。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対する発がん性が疑われる 根拠：IARC 2B (参考：EU 2) 2,4-DNT 経口投与によるマウス及びラットを用いた各 2 つの適切な研究が存在する。 マウスを用いた 1 つの研究では催腫瘍性は認められなかったが、さらに高用量を用い た 2 つ目の研究では、腎尿細管上皮の腫瘍が雄で認められた。ラットを用いた 2 つの 研究ではともにさまざまな外皮系腫瘍の発生が雄で増加した。肝細胞がんの発生は 1 つの研究の雌雄で増加した。両方の研究で、雌の乳腺線維腺腫の発生が増加した。⁵⁾ し たがって、実験動物に対する発がん性については十分な証拠がある。⁵⁾</p> <p>閾値の有無：閾値なし 根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、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遺伝毒性があると判断できる。</p>

	<p>ユニットリスク=8.9x10⁻⁵ (μg/m³)⁻¹ 根拠： California EPA(2005)では、2,4-DNT の UR を上記の値としている。(2/23/09 確認)</p> <p>RL (10⁻⁴) =1.1 μg/m³ 労働補正 RL (10⁻⁴) =5.5 × 10⁻³ mg/kg 計算式： RL (10⁻⁴)/(10/20×240/360×45/75)=1.1/0.2 =5.5 (μg/m³)=0.0055 mg/kg</p> <p>仮に閾値があると仮定した場合の評価 (参考) 動物試験で得られた LOAEL=100 ppm food (0.01% food (14 mg/kg/日相当以上 根拠：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)。¹⁰⁾ 不確実性係数 UF =1000 根拠：種差 10, 発がんの重要性 10, LOAEL10 評価レベル = 2.1× 10⁻¹ mg/m³ --- 参考値 計算式： 14 mg/kg bw×60 kg bw / 10 m³ ×1/1000 ×1/(240/360)×1/(47/75) = 0.21mg/m³</p> <p>[ちなみに、ACGIH 勧告では腎臓の腫瘍については触れられていない。同勧告で触れられている肝細胞がんの発生をエンドポイントとした場合の LOAEL は 700 ppm food (45.3 mg/kg/日相当) である。このときの参考値は 0.088 ppm (0.68 mg/m³)となる。]</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA : 0.2 mg/m³ (全ての異性体として) (2001) ³⁾、STEL : 未設定、C : 未設定、経皮吸収性 根拠：ACGIH はジニトロトルエン (DNT) への職業ばく露について TLV-TWA として 0.2mg/m³ を勧告している。これは、以下のように動物実験結果を考慮し設定された歴史的経過がある。すなわち、マウス、ラット、イヌで経口 5 mg/kg/day 超の投与量でみられた軽度の貧血、神経・筋、肝、腎、生殖影響の可能性を最小限にするために、ニトロベンゼン (TLV-TWA : 5 mg/m³)、ジニトロベンゼン (TLV-TWA : 1 mg/m³) に勧告された許容濃度との類似性に鑑み、1946 年から 1991 年まで TLV-TWA は 1.5 mg/m³ とされていた。その後 1992 年に、DNT 異性体がばく露作業者の心疾患や生殖影響のリスクを上昇させる可能性があるとして、TLV-TWA が 0.15 mg/m³ に下げられ、1996 年には 0.15 mg/m³ も 0.2 mg/m³ も実質的に違いがないとして 0.2 mg/m³ とされ今日に至る。 この値は心疾患、生殖影響の可能性を最小限とする観点で設定され、メトヘモグロビン血症の発症についても十分予防できる数値である。爆発物製造工業における労働者の調査の結果は、皮膚接触が DNT ばく露時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」表記が付されている。</p> <p>日本産業衛生学会 TWA : 未設定、C : 未設定</p>

有害性評価書

物質名：2,4-ジニトロトルエン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

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：C₆H₃CH₃(NO₂)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 ¹⁾

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/cm³

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/m³ (25°C)

融 点：71°C

1mg/m³=0.13ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

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ェ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ェームを生じる。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 ²⁾

生産量：2005年 1,000ト (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 ¹⁰⁾	データなし ¹⁰⁾	データなし
経口、LD50	790 mg/kg ¹⁶⁾ 1,340(雌), 1625, 1,954(雄) mg/kg ^{17), 22)} 750 mg/kg ¹⁹⁾ 1630 mg/kg ²¹⁾	270 mg/kg (雄)・ 650 mg/kg (雌) ¹⁰⁾ 268 mg/kg ¹⁶⁾ 268-790 mg/kg ¹⁷⁾ 400 mg/kg ¹⁸⁾ 568(雄)-650(雌) mg/kg ^{20) 22)} 270 mg/kg ²¹⁾	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 ²²⁾	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。^{22), 23)}

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LD₅₀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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

ウサギの実験で皮膚刺激性及び眼刺激性共に示さない。^{17), 22), 23)}

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。^{10), 17), 22), 23)}

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。^{1), 10), 24)}

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。

¹⁰⁾

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¹⁰⁾では NOAEL は雌雄で 0.2 mg/kg/日と判断する。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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¹⁰⁾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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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 年間で与えた試験で、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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。^{1), 10), 24)}

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、F₁, F₂ 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。¹⁰⁾

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)。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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 F₀ 世代に体重低値、0.07%群の F₁, F₂ 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。¹⁰⁾

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, 100mg/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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾（注：反復投与毒性に関する上記の文献¹⁰⁾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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

	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 ¹⁰⁾	
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9+)	+
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9-)	-
		TA100 (S9+, -)	-
		ネズミチフス菌) ¹⁰⁾	
		TA98, TA1535, TA1537, TA1538 (S9+, -)	-
		TA100 (S9+)	+
		TA100 (S9-)	-
		TA100NR3 (S9+)	-
		TA100NR3 (S9-)	+
		ネズミチフス菌 (S9+, -) ¹⁰⁾	
		TA98, TA100 (S9+, -)	+
TA1535, TA1537 (S9+, -)	-		
TA1538 (S9+)	+		
TA1538 (S9-)	-		
ネズミチフス菌 (S9-) ¹⁰⁾			
TA98	-		
TA100, YG1021, YG1024, YG1026, YG1029, YG1041, YG1042	+		
+	+		
ネズミチフス菌 (S9+, -) ¹⁰⁾			
TA98, TA100	-		
大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> (S9+, -) ¹⁰⁾	-		

	前進突然変異	ネズミチフス菌 (S9+, -) ¹⁰⁾ TM677	+
	DNA損傷 (<i>umu</i> 試験)	ネズミチフス菌 (S9-) ¹⁰⁾ 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+, -) ¹⁰⁾	-
		ネズミチフス菌 (S9-) ¹⁰⁾ NM2009 NM3009	- +
	前進突然変異	マウスリンフォーマ (S9+, -) ¹⁰⁾ P388細胞 (S9+) P388細胞 (S9+)	+ -
		CHO細胞 (S9+, -) ¹⁰⁾ CHO細胞 ¹⁰⁾	- - (好気 的), + (嫌 氣的)
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9-) ¹⁰⁾ CHO細胞 (S9+)	- (+)
	染色体異常試験	CHO細胞 (S9+, -) ¹⁰⁾	-
	不定期DNA合成	ヒト及びラット肝細胞 (S9-) ¹⁰⁾	-
	細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞 (S9-) ¹⁰⁾	-
	細胞間連絡阻害	シリアンハムスター胎児由来BPNi細胞 (S9 -) ¹⁰⁾	+ (毒性用 量のみで 陽性)
	DNA損傷	ラット肝初代培養細胞 (S9-) ¹⁰⁾	-
<i>In vivo</i>	DNA結合	F344ラット雌雄 ¹⁰⁾	+
		F344ラット雄、80-90日齢、36匹/群 ¹⁰⁾	+
		F344ラット雄 ¹⁰⁾	+
		A/Jマウス雄、6-8週齢 ¹⁰⁾	+
	不定期DNA合成	ラット ¹⁰⁾	+
		F344ラット雌雄 ¹⁰⁾	+
		ラット ¹⁰⁾	+
	染色体異常	ヒト ¹⁰⁾	+
	小核試験	マウス ¹⁰⁾	-
	優性致死試験	CDラット、4-5匹/群、0.02-0.2% ¹⁰⁾	-
		CDラット、7-10匹/群、0.0015-0.07% ¹⁰⁾	-
		CDラット、10-15匹/群、0.15-0.5% ¹⁰⁾	-

		CDラット、24匹/群、0.07-0.15% ¹⁰⁾	-
		SDラット、10匹/群、60-240 mg/kg ¹⁰⁾	-
		DBA/2Jマウス、20匹/群、250 mg/kg ¹⁰⁾	-
	精子形態異常	マウス ¹⁰⁾	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ¹⁰⁾	+

－：陰性　＋：陽性　(+)：弱陽性

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。^{1),24)}

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)。¹⁰⁾

雄 F344 ラットに 2,4-DNT 0、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)。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁵⁾

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。

¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

(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¹⁾。

工業用DNTにばく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。⁴⁾

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にばく露された場合、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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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DNT $0.026 \sim 0.890 \text{ mg/m}^3$ （平均 0.207 mg/m^3 （ 0.027 ppm ））にばく露された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。¹⁰⁾

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 にばく露された事例で、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、他の物質のばく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。¹⁰⁾

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 にばく露された作業員（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 にばく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。¹⁰⁾

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工業用 DNT $0.026\sim 0.890\text{ mg/m}^3$ （平均 0.207 mg/m^3 (0.027 ppm)) にばく露された 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。¹⁰⁾

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 DNT 及びトルエンジアミンにばく露された労働者はばく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ばく露された労働者 9 人の精子数がばく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、精子形態及び性経験、受精に関係する要因についての問診）を行った。問診の際にばく露時期及びばく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。ばく露者の平均精子数及び正常形態の精子の割合が非ばく露者及びわずかにばく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。¹⁰⁾

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 にばく露された作業員（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。¹⁰⁾しかし、この研究の統計学的検出力は十分でない。⁶⁾

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%)にばく露された白人男性 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、工場内非ばく露コホート群 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 年を超えてばく露した労働者はほとんどいなかったため、ばく露期間-反応関係の解析を行うことはできなかった。^{6, 10)}

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 のばく露量との関係が明らかな報告はない。¹⁰⁾

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。¹⁰⁾

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 8.9×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹、スロープファクター値を 3.1×10^{-1} ($\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{day}$)⁻¹ としている。¹⁵⁾ (2/23/09 確認)

発がん性分類

IARC : 2B (人に対する発がん性が疑われる物質)⁶⁾

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)⁴⁾

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^3 ジニトロトルエン (全ての異性体として) (2001) ³⁾

ACGIH 勧告要旨⁴⁾ :

DNT への職業ばく露について TLV-TWA として 0.2 mg/m^3 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
- 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

(別添3) ばく露作業報告集計表(2, 4-ジニトロルエン)

①作業の種類	②事業場数 ※1	③作業数	当該作業従事労働者数(人)			製剤等の製造量・消費量(トン)			対象物の量(トン)			⑫用途	当該作業従事時間(時間/月)						
			④総数 ※2	⑤事業場当たり 平均	⑥総量 ※2	⑦事業場当たり 平均	⑧労働者当たり 平均	⑨総量 ※2	⑩事業場当たり 平均	⑪労働者当たり 平均	⑬コード(%)				⑭総従事時間 ※3	⑮事業場当たり 平均	⑯労働者当たり 平均		
											1 ~20hr		2 21~	3 51~100				4 101hr~	
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	5	6 (60%)	23	4.6	61293.9	12258.8	2665.0	47.9	9.6	2.1	02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)2作業 03(製剤等の性状等を安定させ、又は変化させることを目的とした、触媒として、又は安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用)3作業 12(その他)1作業	5作業		1作業			125	25.0	5.4
34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業	2	2 (20%)	56	28.0	88954.0	44477.0	1588.5	71162.8	35581.4	1270.8	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業	2作業					20	10.0	0.4
44 破碎、粉碎又はふるいわけの作業	1	1 (10%)	2	2.0	23.7	23.7	11.9	23.7	23.7	11.9	12(その他)1作業	1作業					10	10.0	5.0
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	1	1 (10%)	23	23.0	1.6	1.6	0.1	1.2	1.2	0.05	02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業	1作業					10	10.0	0.4
合計	(※)8	10	104		150273.2			71235.6									165		

①作業の種類	⑰換気設備設置状況				⑱保護具使用状況							⑲性状				⑳温度		
	局所排気装置	プッシュプル	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50°C未満	50°C以上100°C未満	100°C以上
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	5作業			1作業	1作業	2作業	1作業	4作業	6作業			3作業	1作業	2作業		5作業	1作業	
34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業	2作業					1作業	1作業	2作業	2作業					2作業			2作業	
44 破碎、粉碎又はふるいわけの作業	1作業					1作業	1作業	1作業	1作業				1作業			1作業		
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	1作業		1作業		1作業			1作業	1作業			1作業					1作業	
合計	90% (9作業)		10% (1作業)	10% (1作業)	20% (2作業)	40% (4作業)	30% (3作業)	80% (8作業)	100% (10作業)			40% (4作業)	20% (2作業)	40% (4作業)		60% (6作業)	40% (4作業)	

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。
 ※2 同一の労働者又は製剤等で複数の作業に重複してカウントされる場合があるため、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

ジニトロトルエン 6 種類の標準測定分析法 (ばく露実態調査で採用した方法)

構造式: (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ NO ₂		分子量: 182.14	CASNo: 25321-14-6
許容濃度等:		物性等	
ACGIH 0.2mg/m ³ (混合物質として)		比重: 1.32	
日本産業衛生学会 設定なし		沸点: 250~300°C (分解する)	
OSHA 設定なし		融点: 54~71°C	
NIOSH 設定なし		蒸気圧: 2.4Pa (20°C)	
混合物質名 2,4-DNT、2,3-DNT、2,6-DNT、2,5-DNT、3,4-DNT、3,5-DNT			
サンプリング		分析	
<p>サンプラー : グラスファイバーろ紙とテナックス樹脂 (100/50mg) (JISHA 大阪改良)</p> <p>サンプリング流量 : 0.2L/min</p> <p>サンプリング時間 : 480min(ばく露濃度)</p> <p>採気量 : 96L</p> <p>保存性 :</p> <p>サンプラーに添加保存した場合、添加より 7 日間まで冷蔵保存で変化なし (アルミホイル包装)。</p> <p>ブランク : 検出せず</p>		<p>分析方法 : ガスクロマトグラフ/FID 法 (機器名 : Agilent HP6890)</p> <p>脱着方法 : アセトン 1mL で 60min 静置 (内部標準物質アニリン)</p> <p>カラム : Ultra Alloy (無極性カラム) (全長 15m × 内径 0.25mm × 膜厚 0.25µm)</p> <p>温度-注入口 : 300°C</p> <p>検出器 : 300°C FID</p> <p>カラム温度 : 100°C (5 min) → 10°C/min → 200°C</p> <p>導入量 : 2µL</p> <p>キャリアガス : He₂ 3.0mL/min</p> <p>検量線 : アセトンで調製 100µg/mL まで直線性確認</p>	
精度			
<p>脱着率</p> <p>1. 直接添加法</p> <p>48µg/mL を 2µl 添加、1 mL のアセトンで脱着</p> <p>脱着率: テナックス樹脂 99%</p> <p>グラスファイバーろ紙 91%</p> <p>定量下限</p> <p>0.05µg/mL (脱着液 1 mL で)</p> <p>0.52µg/m³ (採気量 96Ll として 8 時間曝露)</p>			
適用 : ポンプによる吸引法			
妨害 :			
参考 : US Army Corps of Engineers , Engineer Research & Development Center Technical Report ERDC TR-01-5、 JISHA マニュアル			

※本方法は、各種文献を参照の上、中央労働災害防止協会にて策定したものである。