

有害性総合評価表

物質名 : No.19 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"> <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></p> <p><u>ヒト</u></p> <p>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> <p><u>実験動物</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>以上より、LD₅₀以外にほ乳類における2,4-DNT濃度を特定した毒性情報が得られないため、急性毒性に関する無毒性量を求めることはできない。</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）</p> <p>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。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：なし</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p><u>ばく露経路詳細不明</u></p> <p>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。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>																				

<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>	<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。 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。 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>
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<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) 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>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)</p>	<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>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：人に対する発がんの可能性はある 根拠：IARC で 2B に分類されている。 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。 California EPA(2005)では、2,4-DNT の UR を以下の値としている。</p>

	<p> ユニットリスク = $8.9 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 根拠：California EPA(2005)の推定値に基づく RL (10^{-4}) = $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 労働補正RL (10^{-4}) = $5.5 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}$ 計算式：RL (10^{-4}) / $(10/20 \times 240/360 \times 45/75) = 1.1/0.2 = 5.5 (\mu\text{g}/\text{m}^3) = 0.0055 \text{ mg}/\text{kg}$ </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、LOAEL 10 評価レベル = $8.4 \times 10^{-2} \text{ mg}/\text{m}^3$ --- 参考値 計算式： $14 \text{ mg}/\text{kg bw} \times 60 \text{ kg bw} / 10 \text{ m}^3 \times 1/1000$ $= 0.084 \text{ mg}/\text{m}^3$ </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 : $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$ (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 $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$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 $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$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 : $5 \text{ mg}/\text{m}^3$)、ジニトロベンゼン (TLV-TWA : $1 \text{ mg}/\text{m}^3$) 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/m^3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 $0.15 \text{ mg}/\text{m}^3$に下げられ、 1996 年には $0.15 \text{ mg}/\text{m}^3$も $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$も実質的に違いがないとして $0.2 \text{ mg}/\text{m}^3$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>