

# CERI 有害性評価書

ジニトロトルエン

**Dinitrotoluene**

CAS 登録番号 : 25321-14-6

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

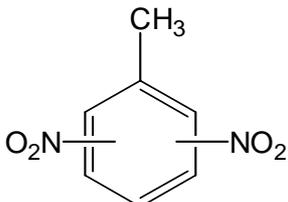
財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	4
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	8
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	13
7.1 生体内運命.....	13
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	16
7.3.1 急性毒性.....	16
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性.....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性.....	22
7.3.7 発がん性.....	29
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	35
文 献.....	37

## 1. 化学物質の同定情報

化学物質排出把握管理促進法におけるジニトロトルエンは、ジニトロトルエン異性体混合物及び各異性体の総称として用いられている。本評価書では、特に断りがない限り、ジニトロトルエンとはジニトロトルエン異性体混合物及び各異性体の総称を指す。異性体混合物又は個々の異性体を指す場合には、その都度明記する。なお、一般的な製品の主な成分は、2,4-体と2,6-体である。

物質名	ジニトロトルエン メチルジニトロベンゼン、 ジニトロフェニルメタン、DNT
化学物質排出把握管理促進法	1-157
化学物質審査規制法	3-446
CAS登録番号	25321-14-6 (異性体混合物) <sup>注)</sup> 注：ニトロ基の位置の違いにより 6 種の異性体が存在し、それぞれ CAS 登録番号が異なる。 121-14-2 (2,4-体) 606-20-2 (2,6-体) 610-39-9 (3,4-体) 602-01-7 (2,3-体) 619-15-8 (2,5-体) 618-85-9 (3,5-体)
構造式	
分子式	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
分子量	182.14

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	危険物第五類ニトロ化合物
毒劇物取締法	劇物
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物 (2,4-体) 変異原性が認められた既存化学物質 (2,4-体)
海洋汚染防止法	有害液体物質 A 類 (熔融状のもの)
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
港則法	毒物類

### 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	黄色固体	U.S. NLM:HSDB, 2002
融点	71°C (2,4-体)、 66°C (2,6-体)	有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985
沸点	300°C (2,4-体、分解)	有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985
引火点	207°C (2,4-体、密閉式)、 207°C (2,6-体、密閉式)	IPCS, 1999
発火点	約 400°C <sup>注)</sup>	EU:IUCLID, 2000
爆発限界	データなし	IPCS, 1999
比重	1.3208 g/mL (2,4-体、71°C)、 1.2833 g/mL (2,6-体、111°C)	有機合成化学協会: 有機化学物辞典, 1985
蒸気密度	6.28 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	0.020 Pa (2,4-体、22°C)、 0.075 Pa (2,6-体、25°C)	IPCS, 1999
分配係数	log Kow = 1.98 (2,4-体、測定値)、 2.10 (2,6-体、測定値) 2.08 (推定値) <sup>注)</sup>	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 370 <sup>注)</sup> (推定値)	SRC:KocWin, 2002
溶解性	水 : 270 mg/L (2,4-体、22°C)	SRC:PhysProp, 2002
	エタノール、エーテル、アセトン、 ベンゼンなどの有機溶媒 <sup>注)</sup> : 可溶	環境庁環境化学物質研究会, 1988
ヘンリー定数	$1.94 \times 10^{-8} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ <sup>注)</sup> (25°C、推定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 7.58 mg/m <sup>3</sup> <sup>注)</sup>	計算値
	1 mg/m <sup>3</sup> = 0.132 ppm <sup>注)</sup>	
その他	燃焼すると分解して無水フタル酸の フュームを生成する	IPCS, 1999

注 : ニトロ基の位置を特定しないジニトロトルエン

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 国内使用量 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
国内使用量	232,500	232,500	232,500	232,500	232,500

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

表 4-2 用途別使用量の割合

用途	詳細	割合(%)
有機合成原料	トルエンジアミン	98.6
	火薬の中間体	1.4
	染料	
合計		100

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

#### 5. 環境中運命

##### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	2.2 × 10 <sup>-13</sup> 注) (25°C、推定値)	5 × 10 <sup>5</sup> ~ 1 × 10 <sup>6</sup>	2 ~ 3 か月
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

注：2, 4--体及び 2, 6-体の場合。

##### 5.2 水中での安定性

###### 5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないため、水環境中では加水分解されない。

2,4-DNT の 1 ppm 水溶液 (蒸留水、池水、河川水及び沿岸海水使用) では、太陽光による光分解半減期はそれぞれ、43 時間、3.7 時間、2.7 時間及び 9.6 時間であり、この光分解速度はフミン酸の存在で 2.4 ~ 4.6 倍加速されるとの報告がある (U.S. NLM:HSDB, 2002)。なお、調査した範囲内では、2,4-DNT 以外の DNT の水中における光分解性に関しては報告されていない。

## 5.2.2 生分解性

### a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果<sup>注)</sup>

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	0	
吸光光度測定	0	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

注：2,4-体 82.1%、2,6-体 17.9%を用いて試験を実施。

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

DNT を単独の炭素源として試験した場合には、明確な無機化は確認されていないが、アミノニトロトルエンなどへの部分的な分子構造の変化が観測されている (Hallas and Alexander, 1983; Davis et al., 1981)。

生分解試験において、培養液にバクテリアの生育を助成する因子の一つである酵母エキスを加えた場合には、7 日間で 2,4-体が 50~77%、2,6-体が 57~82%の生分解されたことが報告されている (Tabak et al., 1981)。酵母エキスの添加による分解性の向上は、湖沼水を用いた別の試験でも報告されている (Spanggord et al., 1981)。このことは、バクテリアの生育が速やかに活性が高い場合には、DNT は生分解されることを示唆している。

### b 嫌氣的生分解性

嫌気条件下においても、DNT からアミノニトロトルエン、ニトロソニトロトルエンに変換されることが示されている (Liu et al., 1984a)。

## 5.3 環境水中での動態

土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値 370 から、水中の懸濁物質及び汚泥にはある程度は吸着されると推定される。水に対する溶解度は 270 mg/L (2,4-体、22°C)、蒸気圧は 0.020 Pa (2,4-体、22°C) であり、ヘンリー定数は  $1.94 \times 10^{-8} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) と小さい。

以上のことなどから、DNT が環境水中に排出された場合は、主として水中に溶存し、表層付近では光分解を受け、一部分は底質に移行すると推定される。馴化などの特定の条件が調った場合は、生分解による除去の可能性もある。ヘンリー定数から、大気中への揮散による水中からの消失は小さいと推定される (Lyman et al., 1990)。

## 5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果<sup>注)</sup>

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.25	8	0.6~2.9	濃縮性がない 又は低い
	0.025		3.2~21.2	

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

注：2,4-体 82.1%、2,6-体 17.9%を用いて試験を実施。

## 6. 環境中の生物への影響

ジニトロトルエン (DNT) の影響は、異性体毎に調査した。調査した異性体とその略称は以下の通りである。

2,3-ジニトロトルエン (2,3-DNT)、2,4-ジニトロトルエン (2,4-DNT)、2,5-ジニトロトルエン (2,5-DNT)、2,6-ジニトロトルエン (2,6-DNT)、3,4-ジニトロトルエン (3,4-DNT)、3,5-ジニトロトルエン (3,5-DNT)

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のデータのうちクロレラに対する急性毒性は、2,3-DNT で 0.91 mg/L、2,4-DNT で 0.91 mg/L、2,6-DNT で 6.8 mg/L、また 3,4-DNT では 0.74 mg/L であり、2,6-DNT では影響を受けにくい傾向であった。

生長阻害を指標とした NOEC の報告はないが、同等な EC<sub>10</sub> についてはセネデスムスに対する報告があり、2,4-DNT では 48 時間 EC<sub>10</sub> が 1.3 mg/L (バイオマス)、2,6-DNT では 72 時間 EC<sub>10</sub> が 4.2 mg/L (バイオマス) であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

海産種では、珪藻のスケルトネマでの 2,3-DNT に対する報告があり、96 時間 EC<sub>50</sub> は 0.4 mg/L であった (U.S. EPA, 1978)。

表 6-1 ジニトロトルエンの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>2,3-DNT 淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セナストラム)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	1.37 (n)	U.S EPA, 1978
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.91 (n)	Deneer et al., 1989
<b>2,4-DNT 淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セナストラム)	止水	25	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	2.60 (n)	Dodard et al., 1999

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスミス)	止水	24	48 時間 EC <sub>10</sub>	生長阻害 バイオマス	1.3	Kuhn & Pattard, 1990
			48 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度 バイオマス 生長速度	1.9 3.0 6.3	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.91	Deneer et al., 1989
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コウキクサ)	止水	25	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	1.6	Adema & Zwart, 1984
			96 時間 NOEC	葉状体数	0.32	
<b>2,6-DNT 淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セレストラム)	止水	25	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	16.4 (n)	Dodard et al., 1999
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスミス)	止水	24	72 時間 EC <sub>10</sub>	生長阻害 バイオマス	4.2	Kuhn & Pattard, 1990
			72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度 バイオマス 生長速度	9.5 11 20	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	6.8 (n)	Deneer et al., 1989
<b>3,4-DNT 淡水</b>						
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.74 (n)	Deneer et al., 1989
<b>2,3-DNT 海水</b>						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケイトネ)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.4 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

DNT の急性毒性のうちオオミジンコについて、2,3-DNT では 48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.66 mg/L (LeBlanc, 1980) であり、2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT の 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、それぞれ 4.7~5.6 mg/L、3.4 mg/L 及び 3.1~5.6 mg/L であった (Deneer et al., 1989; Pearson et al., 1979)。また、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT の 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、それぞれ 33.9~35 mg/L、21.7~33.9 mg/L 及び 45.1 mg/L であった (Deneer et al., 1989; Liu et al., 1976; Pearson et al., 1979)。オオミジンコに対して 2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT は、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT に比較してより強い影響があると考えられる。

長期毒性としては、オオミジンコでの 21 日間試験での繁殖に関する NOEC が 2,4-DNT では

0.02 mg/L、2,6-DNT では 0.06 mg/L (Kuhn et al., 1989) の報告がある。また、21 日間試験での成長に関する NOEC は 2,3-DNT、2,4-DNT 及び 2,6-DNT では 1.0 mg/L、3,4-DNT では 0.32 mg/L (Deneer et al., 1989) であった。

海産種では、ミシッドシュリンプの 2,3-DNT に対する報告があり、96 時間 EC<sub>50</sub> は 0.59 mg/L であった (U.S. EPA, 1978)。

表 6-2 ジニトロトルエンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>2,3-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシジノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	4.7 (n)	Pearson et al., 1979
		U.S. EPA 止水	22±1	173	8	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	> 2.8 0.66 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC <sub>0</sub> 24 時間 EC <sub>50</sub> 24 時間 EC <sub>100</sub> 遊泳阻害	3.1 3.9 4.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		NEN <sup>1)</sup> 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	5.6 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN <sup>1)</sup> 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	1.7 1.0 (n)	
<b>2,4-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシジノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	31-45	7	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	35 (m)	Liu et al., 1976
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC <sub>0</sub> 24 時間 EC <sub>50</sub> 24 時間 EC <sub>100</sub> 遊泳阻害	9.5 22 51 (n)	Bringmann Kuhn, 1982
		U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	35.0 (n)	Pearson et al., 1979
		止水	25	ND	6.8- 7.4	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	38 (n)	Kuhn et al., 1989
		半止水				7	21 日間 NOEC 繁殖	
		NEN <sup>1)</sup> 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	33.9 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN <sup>1)</sup> 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	0.60 1.0 (n)	
<b>2,5-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシジノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	3.4 (n)	Pearson et al., 1979

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>2,6-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾノ)	生後 24 時間 以内	止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC <sub>0</sub> 24 時間 EC <sub>50</sub> 24 時間 EC <sub>100</sub> 遊泳阻害	16 21 25 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	21.7 (n)	
		止水	25	ND	7	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	20 (n)	Kuhn et al., 1989
		半止水				21 日間 NOEC 繁殖	0.06 (m)	
		NEN <sup>1)</sup> 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	33.9 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN <sup>1)</sup> 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	9.6 1.0 (n)	
<b>3,4-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	3.1 (n)	Pearson et al., 1979
		NEN <sup>1)</sup> 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	5.6 (n)	
		NEN <sup>1)</sup> 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	1.1 0.32 (n)	
<b>3,5-DNT 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	45.1 (n)	Pearson et al., 1979
<b>2,3-DNT 海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドショリンブ、 アミ科)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.59 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) オランダ規格協会 (Netherlands Normalistie Institut) テストガイドライン

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚に対する急性毒性として、ブルーギルの 96 時間 LC<sub>50</sub> は、2,3-DNT で 0.33 mg/L (Buccafusco et al., 1981)、2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT のファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.8~1.9 mg/L、1.3 mg/L 及び 1.5 mg/L であった (Bailey and Spangord, 1983; Pearson et al., 1979)。また、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT のファットヘッドミノーに対

する 96 時間 LC<sub>50</sub> は、それぞれ 24.3~36.1 mg/L、19.8 mg/L 及び 22.0 mg/L であった (Broderius et al., 1995; Geiger et al., 1990; Liu et al., 1976, 1984b; Pearson et al., 1979)。従って、ファットヘッドミノーに対して、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT は、2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT に比較して影響が小さいと考えられる。その他の魚種ではイトヨを用いた 2,4-DNT での 96 時間 LC<sub>50</sub> が 6.3 mg/L であった (van den Dikkenberg et al., 1989)。

長期毒性としては、ふ化後 21~28 日のグッピー及びふ化後 3 日以内のアメリカンフラッグフイッシュの仔魚を用いた 28 日間の試験結果が報告されており、28 日間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 5.8 と 4.9 mg/L (Adema et al., 1981) であった。イトヨの受精卵から仔魚について実施した初期生活段階毒性試験では 35 日間 LC<sub>50</sub> 及び仔魚の成長を指標とした 35 日間 NOEC は、それぞれ 2.2 mg/L 及び 0.77 mg/L (van den Dikkenberg et al., 1989) と報告されている。

海水魚に関する試験報告は、シープスヘッドミノーによる 2,3-DNT での 96 時間 LC<sub>50</sub> が 2.3 mg/L (Heitmuller et al., 1981) であった。

表 6-3 ジニトロトルエンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>2,3-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.9 (n)	Pearson et al., 1979
	稚魚 2.4 cm 0.28 g	止水	19.5- 22.0	12.0-43.0	6.0- 9.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.8 (n)	Bailey & Spangord, 1983
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	稚魚 0.32-1.2 g	U.S.EPA 止水	21-23	32-34	6.7- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.33 (n)	Buccafusco et al., 1981
<b>2,4-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	0.6 g 3.3 cm	U.S. EPA 止水	20	45	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	31 (m)	Liu et al., 1976
	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	32.5 (n)	Pearson et al., 1979
	約 90 日齢	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	28.5	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20-21	31	7.9- 8.8	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	36.1 26.0 (m)	
	28 日齢 18.3 mm 0.087 g	流水	24.1	44.2	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	24.3 (m)	Geiger et al., 1990
	26-34 日齢	ASTM 流水	20	45	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	24.3 (m)	Broderius et al., 1995
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	4-5 週齢	半止水	23	209.43	8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	13 (n)	Adema et al., 1981
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1-2 日齢	半止水	23	209.43	8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 16	
	7 日齢					7 日間 LC <sub>50</sub>	2 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	稚魚	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	13.5	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20-21	27	7.0- 7.5	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	16.0 9.3 (m)	
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	21-28 日齢	半止水	23	209.43	8.2	96 時間 LC <sub>50</sub> 28 日間 LC <sub>50</sub>	> 16 5.8 (n)	Adema et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	稚魚	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	13.6	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	13.0	17	6.9- 8.0	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	13.9 6.3 (m)	
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカンフラッグ フィッシュ)	ふ化後 3 日 以内	半止水	23	209.43	8.2	7 日間 LC <sub>50</sub> 28 日間 LC <sub>50</sub>	6.9 4.9 (n)	Adema et al., 1981
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナズ)	稚魚	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	24.8	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20.0	25	6.5- 7.4	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	32.0 16.4 (m)	
<i>Gasterosteus aculeatus</i> (イトヨ)	4-5 週齢	半止水	19±1	ND	8.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.3 (m)	van den Dikkenberg et al., 1989
	産卵後 6 時間 以内の卵					35 日間 LC <sub>50</sub> 35 日間 NOEC 成長	2.2 0.77 (m)	
<b>2,5-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.3 (n)	Pearson et al., 1979
<b>2,6-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	19.8 (n)	Pearson et al., 1979
<b>3,4-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.5 (n)	Pearson et al., 1979
	稚魚 2.4 cm 0.28 g	止水	19.5- 22.0	12.0-43.0	6.0- 9.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.5 (n)	
<b>3,5-DNT 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	22.0 (n)	Pearson et al., 1979
<b>2,3-DNT 海水</b>								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッドミノ)	14-28 日 齢、 8-15 mm	U.S.EPA 止水	25-31	塩分濃度: 10-31‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.3 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

## 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

DNT 異性体の各生物に対する毒性のまとめを表 6-4 に示す。

DNT の環境中の生物に対する毒性影響については、5 つの異性体に関して比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

藻類の生長阻害試験で、淡水緑藻のクロレラや海産珪藻のスケルトネマに対する急性毒性は、2,3-DNT、2,4-DNT 及び 3,4-DNT では 0.4~0.91 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

無脊椎動物に対する DNT の急性毒性については、オオミジンコに対して 2,3-DNT で 48 時間 LC<sub>50</sub> が 0.66 mg/L の報告があり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を、2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT では 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 3.1~4.7 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。一方、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT では 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、21.7~45.1 mg/L の範囲であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海産種では、ミシッドシュリンプの 2,3-DNT に対する 96 時間 EC<sub>50</sub> が 0.59 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

長期毒性としては、オオミジンコでの 21 日間試験での繁殖に関する NOEC が 2,4-DNT では 0.02 mg/L、2,6-DNT では 0.06 mg/L の報告がある。また、21 日間試験での成長に関する NOEC は 2,3-DNT、2,4-DNT 及び 2,6-DNT では 1.0 mg/L、3,4-DNT では 0.32 mg/L であった。

魚類では、2,3-DNT でブルーギルの 96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.33 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性、2,3-DNT、2,5-DNT 及び 3,4-DNT ではファットヘッドミノアの 96 時間 LC<sub>50</sub> は 1.3~1.9 mg/L で GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、2,4-DNT、2,6-DNT 及び 3,5-DNT でファットヘッドミノアに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は概ね 20~36mg/L の範囲にあり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。その他の魚種ではイトヨを用いた 2,4-DNT での 96 時間 LC<sub>50</sub> が 6.3 mg/L であった。海水魚では、シープスヘッドミノアによる 2,3-DNT での 96 時間 LC<sub>50</sub> が 2.3 mg/L であった。

長期毒性としては、致死を指標にした 2,4-DNT での 3 魚種についての報告があり、それらはグッピー及びアメリカンフラッグフィッシュを用いた 28 日間 LC<sub>50</sub> がそれぞれ 5.8 と 4.9 mg/L、イトヨの受精卵から仔魚の初期生活段階毒性試験で得られた成長を指標とした 35 日間 NOEC は 0.77 mg/L であった。

以上から、DNT の水生生物に対する毒性は、異性体により異なる。そのうち 2,3-DNT の水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類、魚類に対し GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.02mg/L である。各異性体の水生生物に対する有害性は、おおよそ 2,3-DNT と 3,4-DNT に対して高く、2,6-DNT に対して最も低いと判断する。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、2,4-DNT によるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.02 mg/L である。

表 6-4 ジニトロトルエン異性体の各生物に対する毒性のまとめ

生物種	急性毒性値 (mg/L) <sup>1)</sup>					
	2,3-DNT	2,4-DNT	2,5-DNT	2,6-DNT	3,4-DNT	3,5-DNT
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	0.22	0.13	—	0.5	—	—
<i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	5.9	0.98	—	11	—	—
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	0.91	0.91	—	6.8	0.74	—
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシニコ)	5.6 1.0 <sup>2)</sup>	33.9 1.0 <sup>2)</sup>	—	33.9 1.0 <sup>2)</sup>	5.6 0.32 <sup>2)</sup>	—
	4.7	35.0	3.4	21.7	3.1	45.1
<i>Pimephales promelas</i> (魚類、 ファットヘッド・ミノ)	1.9	32.5	1.3	19.8	1.5	22.0
	1.8	—	—	—	1.5	—

1) 同じ著者での報告値 (Bailey & Spangford, 1983; Bringmann & Kuhn, 1976; Deneer et al., 1989; Pearson et al., 1979)、2) 21 日間 NOEC (成長)、—; 報告なし



DNT は経口、吸入あるいは皮膚経由で容易に吸収される。吸収された DNT は代謝を受けるが、主な代謝物はジニトロベンジルグルクロニド、ジニトロ安息香酸及びアミノニトロ安息香酸である。代謝は主に肝臓で行われるが、腸内細菌によっても行われる。肝臓中ではシトクロム P450 による酸化代謝が主体で、DNT を酸化してジニトロベンジルアルコールにする。ジニトロベンジルアルコールは抱合され、ジニトロベンジルグルクロニドになるか、さらに酸化されジニトロ安息香酸になる。ジニトロベンジルグルクロニドは一部胆汁中に排泄され、腸内細菌によって代謝され、腸から再吸収される (腸肝循環)。腸内細菌の主な役割はグルクロン酸抱合体の加水分解とニトロ基の還元である。すなわち、ジニトロベンジルグルクロニドを加水分解し、還元してアミノニトロベンジルアルコールにする。DNT の代謝には性差があり、雄では代謝物の多くが胆汁中に排泄されるが、雌では尿中に排泄される。また、2,4-DNT とその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する。

DNT の血液毒性は代謝物の芳香族アミンに起因する。ニトロ化合物からアミンへの還元過程の中間代謝物であるヒドロキシルアミンがヘモグロビンの第 1 鉄イオンを酸化してメトヘモグロビンにする。また、DNT の発がん性については、ジニトロベンジルグルクロニドが腸内細菌によって代謝されてできたアミノベンジルアルコールが、肝臓で *N*-ヒドロキシル化され、硫酸と抱合するが、硫酸抱合体は不安定で、分解してカルボニウム又はニトレンウムイオンになり、DNA と結合して突然変異やがんを誘発すると考えられている。

## 7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

ヒトへの DNT の暴露は、主に職業暴露によるものである。2,4-あるいは 2,6-DNT に暴露された場合、チアノーゼ、貧血、頭痛、動悸、不安、不眠症、めまい、食欲不振、振戦、眼振、反応遅延、視覚障害、嘔吐、下痢、体重減少、皮膚刺激、肝炎などがみられている。

また、慢性影響として DNT のヒトでの、感作性、神経毒性、血管系への影響、心疾患、発がんについての報告があるが、これらの影響と DNT の暴露量との関係が明らかな報告はない。

表 7-1 ジニトロトルエンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
イリノイ州及びバージニア州の軍需工場 で 1940 年代から 1950 年代に 最低 1 か月間暴露された労働者 (イリノイ州 156 人、バージニア州 301 人)	ND	最低 1 か月間 濃度不明	うっ血性心不全、心停止及び動脈硬化。 15 年以上勤務の後に主に虚血心疾患による死亡率が増加した。暴露時間及び暴露量と死亡率の間に相関あり。心血管のアテローム様変化。このような死亡は主に高用量で 5 か月以上暴露されたとみられる労働者にみられた。ただし、喫煙状態などの習慣や心臓血管への危険因子については調べられていない。 発がん率の増加、及び肝及び胆嚢がんによる死亡はみられなかった。	Levine et al., 1986

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
軍需工場 1940年代から 1950年代の 間に勤務した 労働者	ND	ND	暴露された可能性のある労働者だけに心電図の異常、頻脈。	Stayner et al., 1992
バージニアの 軍需工場 1949年から 1980年の 間に最低5 か月間勤務 し、最低1 日間以上 DNTに暴露 された白人 男性4,989 人	ND	ND (2,4-DNT 約 98%、 2,6-DNT 約 2%)	アメリカ全体での死亡率に対する比（標準化死亡比: SMR）が2.7、工場内非暴露コホート群7,436人の死亡率を用いて計算した標準化比率(SRR <sup>1)</sup> が3.9であり、胆管、肝臓及び胆嚢がんが増加。 IARCでは発がん性ありとするには不十分という結論。	Stayner et al., 1993
第二次世界大 戦中に無煙爆 粉を製造して いた154人の 男性労働者	ND	比較的高用量(著者の推測)	嘔吐、吐気。貧血やチアノーゼ、白血球数の増加を含む血液学的異常。筋力低下。154人中2人において黄疸及び肝炎。154人中36人が暴露直後の調査で貧血を訴えた。 112人が異常を訴え、84人が症状を示していた。症状は味覚異常(62%)、衰弱(51%)、頭痛(49%)、食欲不振(47%)、めまい(44%)、嘔気(37%)、不眠症(37%)、手足の痛み(26%)、嘔吐(23%)、しびれ及び打診痛(19%)がみられている。所見として蒼白(36%)、チアノーゼ(34%)、貧血(23%)、白血球増加(12%)、白血球減少(3.2%)、肝臓の急毒症状及び黄疸(1.4%)	McGee et al., 1942
第二次世界大 戦中に軍需工 場に勤務して いた男性労働 者	ND	比較的高用量(著者の推測)	頭痛、めまい、不眠症、味覚異常、痛み、しびれ及び手足の打診痛 714人中73人が追跡調査の段階で貧血を訴えたが、対照群のデータがない 714人中29人で肝臓の痛み	McGee et al., 1947
第一次世界大 戦中の製造工 場のフランス 人労働者	吸入及び経皮 暴露	防護をして いなかった ためおそらく 高濃度	チアノーゼ、膝関節の痛み、頭痛及びめまいなどの症状	Perkins, 1919
トルエンジア ミンを製造す る化学工場の 労働者52名	吸入暴露	0.026-0.890 mg/m <sup>3</sup> (0.003 ppm- 0.117 ppm) 平均 0.207 mg/m <sup>3</sup> (0.027 ppm)	肝臓の血液化学検査では異常はなし 腎臓に関する項目に異常はなし。 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の発生率については対照群と比較して異常なし。	Ahrenholz & Meyer, 1982
ケンタッキー の化学工場 DNT及びトル エンジアミン に暴露された 労働者30名	ND	ND	50%以上の精子数の減少	CDC, 1981
ケンタッキー 州のトルエン ジアミン/DNT 工場の労働者 及びルイジア ナ州の工場労働者	ND	工業用DNT	労働者9人の精子数の減少(ただし、対照群9人の精子数が多かった)。 身体的な影響なし。 150人から採取した精子標本では受精率の低下なし。暴露者の平均精子数及び正常形態の精子の割合が非暴露者及びごくわずかに暴露した人よりも高	Hamill et al., 1982

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
働者			かったが、卵胞刺激ホルモン、平均精子数、及び正常形態の精子の割合において有意な差なし。	
職業上ダイナ マイトに暴露 され、手に湿疹 ができた患者	ND	ND	パッチテスト及び光パッチテストで陽性。感作性が示唆された。	Emtestam & Forsbeck, 1985; Kanerva et al.,1991
採石場で爆薬を 取り扱っていた 労働者(1名)	ND	ND	光接触アレルギー	Emtestam & Forsbeck, 1985

ND； データなし、

1) Standardized Rate Ratio

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

DNTの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。

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 (GDCh BUA, 1987)。

F344ラットに2,6-DNT 0、3.43、25.87、62.44、91.61 ppm (0、26、196、473、694 mg/m<sup>3</sup>)を吸入暴露 (鼻部) した実験で、25.87 ppm以上に体重増加の抑制、呼吸異常、運動失調、嗜眠、肺のうっ血及び相対重量の増加、肝臓の暗色化、死亡がみられた (Jackson and Hardy, 1991)。

F344ラットに2,6-DNT 55、219 mg/kgを腹腔内投与した実験で、55 mg/kg以上に死亡、病理組織学的検査で肝臓に広範囲な小葉中心性の出血性壊死がみられた (La and Froines, 1993)。

ラット (系統など詳細不明) に2,6-DNT 150 mg/kgを腹腔内投与又は経口投与した実験で、肝臓で広範囲な小葉中心性の出血性壊死、死亡がみられた (La and Froines, 1992a)。

ネコ (系統など詳細不明) に2,6-DNT 20、40、50、60、70、80、90、100 mg/kgを腹腔内投与した実験で、60 mg/kg以上に嘔吐、伸展痙攣、後肢の硬直、瞳孔散大、糞・尿の失禁などの神経障害、メトヘモグロビン量、ハインツ小体形成の増加がみられた (GDCh BUA, 1987)。

表 7-2 ジニトロトルエンの急性毒性試験結果

物質名	投与経路	マウス	ラット	モルモット
2,4-DNT	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,340 (雌) 1,630 1,954 (雄)	270 (雄) 650 (雌)	ND
	吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND
2,5-DNT	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	652 (雄) 659 (雌)	616 (雄) 650 (雌)	ND
	吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND
2,6-DNT	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	621 (雄) 807 (雌) 1,000	180 (雄) 795 (雌)	ND
	吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	32(6時間)(雄) (240 mg/m <sup>3</sup> ) 87(6時間)(雌) (660 mg/m <sup>3</sup> ) 57(6時間)(雄/雌) (430 mg/m <sup>3</sup> )	ND
	経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND
工業用DNT	経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,250	1,000	1,300
	吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND

ND:データなし

出典:Ellis et al., 1978; Ellis et al., 1984; Jackson and Hardy, 1991; Korolev et al., 1977; Lee et al., 1975; Tyson, et al., 1982; Vernot, et al., 1977)

### 7.3.2 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 (Ellis et al., 1978; Lee et al., 1975)。

ウサギの眼に 2,4-又は 2,6-DNT (濃度不明) を適用した刺激性試験で、刺激性はみられなかった (Ellis et al., 1978; Lee et al., 1975)。

### 7.3.3 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 (Ellis et al., 1978, 1984; Lee et al., 1975)。

#### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3、7-4)

DNTの実験動物における反復投与では、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。神経毒性はイヌへの経口投与でみられている。以下に重要なデータを記載する。

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 (Lee et al., 1985)。本評価書では NOAEL は雄で 0.57 mg/kg/日、雌で 0.71 mg/kg/日と判断する。

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、胆管の上皮の過形成がみられ、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 (Ellis et al., 1985)。本評価書では NOAEL は雌雄で 0.2 mg/kg/日と判断する。

雌雄ラットに 2,6-DNT を 0、7、35~37、145~155 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した試験で、35~37、145~155 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、ALT の上昇、メトヘモグロビン血症、血小板の増加、脾臓での髄外造血の亢進、精巣の萎縮がみられた (Lee et al., 1976)。

イヌに 2,6-DNT 0、4、20、100 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した試験で、4 mg/kg/日群で軽度の脾臓における髄外造血の亢進がみられ、20、100 mg/kg/日群で食欲減退、体重減少、強直、痙攣を伴う麻痺、貧血、メトヘモグロビン血症、血小板の増加、リンパ球の減少、アルカリフォスファターゼの増加、ALT と尿素窒素の増加、脾臓の髄外造血の亢進、胆管の上皮の過形成、肝臓の変性と炎症、腎臓の変性と炎症、精巣の萎縮が認められ、100 mg/kg/日群のすべての動物は 2 週目から 8 週目の間に死亡した。また、休薬 19 週目で症状は消失していた。LOAEL は雌雄で 4 mg/kg/日であった (Lee et al., 1976)。

よって、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)、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。一方、2,6-DNT の NOAEL は、マウス及びラットとも 13 週間の強制経口投与試験からそれぞれ 11 mg/kg/日及び 7 mg/kg/日である。また、イヌでは 13 週間の経口投与試験で観察された脾臓における髄外造血の亢進から、LOAEL は 4 mg/kg/日である。

表 7-3 2,4-ジニトロトルエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄各群 16匹	混餌投与	13週間	0、0.07、0.2、 0.7% (雄0、47、137、 413 mg/kg/日、 雌0、52、147、 468 mg/kg/日)	対照群:異常なし 0.07%:体重増加率の低下(雄)、死亡(雄) 0.2%:体重増加率の低下(雄)、肝細胞変性(雄) 0.7%:体重増加率の低下(雌雄)、死亡(雌雄)、 貧血(雌雄)、精巣の変性(雄)、肝細胞変性(雌 雄)、肝臓のクッパー細胞の色素沈着(雌雄)  NOAEL 47 mg/kg/日 (雄)(肝細胞変性) NOAEL 147 mg/kg/日 (雌)(肝細胞変性)	Hong et al., 1985
マウス ICR 雌雄各群 38匹	混餌投与	2年間	0、0.01、0.07、 0.5% (0、14、95、898 mg/kg/日)	対照群:異常なし 0.01%:脾臓・肝臓・副腎・脳・骨髄・眼・リン パ節における色素沈着(雌雄)、肝細胞の変性 (雄)、腎臓腫瘍(腺腫/癌)(雄) 0.07%以上:体重減少(雄)、死亡(雌雄)、脾臓・ 肝臓・副腎・脳・骨髄・眼・リンパ節におけ る色素沈着(雌雄)、肝臓の色素沈着を伴う肝細 胞の腫大・壊死(雄)、腎臓腫瘍(腺腫又は 癌)(雄)、精巣の萎縮 0.5%:体重減少(雌)、貧血(雌雄)、肝臓の色素沈 着を伴う肝細胞の腫大・壊死(雌雄)、 精子形成能の低下(雄)、成熟卵胞の減少(雌)  LOAEL 14 mg/kg/日 (雌雄)(本評価書の判断)	Hong et al., 1985
ラット SD 雌雄各群 5 匹	混餌投与	2週間	0、900、1,200、 1,500、3,000 mg/kg/日	対照群:異常なし 900-3,000 mg/kg/日:コレステロールの上昇と 尿細管上皮への硝子滴の沈着(雌雄)、アラニン アミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上 昇と精子形成能の低下(雄)  LOAEL: 900 mg/kg/日	McGown et al., 1983
ラット SD 雌雄各群 16匹	混餌投与	13週間	0、0.07、0.2、 0.7% (雄0、34、93、 266 mg/kg/日、 雌0、38、108、 145 mg/kg/日 )	対照群:異常なし 0.07%以上:体重増加率の低下(雌雄) 0.2%:死亡(雄)、網状赤血球の増加(雌雄)、脳、 肝臓及び腎臓の相対重量の増加(雌雄)、脾臓の 色素沈着(雌雄)、精子形成能の低下(雄)、脳幹 及び小脳における脱髄(雄) 0.7%:死亡(雄)、貧血(雌雄)、網状赤血球の増加 (雌雄)、脳、肝臓及び腎臓の相対重量の増加 (雄)、脾臓の色素沈着(雌雄)、精子形成能の低 下(雄)、脳幹及び小脳における脱髄(雄)  LOAEL 34 mg/kg/日 (雄) LOAEL 38 mg/kg/日 (雌)	Lee et al., 1985
ラット SD 雌雄各群 38匹	混餌投与	2年間	0、0.0015、0.01、 0.07% (雄0、0.57、3.9、 34 mg/kg/日、雌 0、0.71、5.1、 45 mg/kg/日)	12か月 対照群、0.0015%:異常なし 0.01%以上: 貧血(雄) 0.07%: 貧血(雌)、精細管の萎縮(雄)、肝細胞の 変化(雌雄)、脾臓の色素沈着(雌雄) 12か月以上 対照群、0.0015%:異常なし 0.01%以上: 精巣の萎縮、精子形成能の低下 (雄)、乳腺腫瘍(雌) 0.07%: 死亡(雌雄)、生存率の低下(雌雄)、貧血 (雌雄)、皮下腫瘍(雄)、肝細胞癌(雌雄)、肝細 胞腺腫(雌)	Lee et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				NOAEL 0.57 mg/kg/日 (雄) (本評価書の判断) NOAEL 0.71 mg/kg/日 (雌) (本評価書の判断)	
ラット Wistar 雄 7週齢	混餌投与	6か月間	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)	対照群:異常なし 0.5%: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  LOAEL: 66-75 mg/kg/日	Kozuka et al., 1979
イヌ ビーグル 雌雄各群 4匹	強制経 口投与	13週間、 その後 回復性 観察	0、1、5、25 mg/kg/日	対照群:異常なし 1、5 mg/kg/日:異常なし 25 mg/kg:麻痺、小脳での空胞化、グリオシ ス、胆管上皮の過形成、メトヘモグロビン血 症  NOAEL: 5 mg/kg/日	Ellis et al., 1985
イヌ ビーグル 雌雄各群 6匹	強制経 口投与	2年、そ の後回 復性観 察	0、0.2、1.5、 10 mg/kg/日	対照群:異常なし 0.2 mg/kg/日:異常なし 1.5、10 mg/kg:メトヘモグロビン血症、貧血、 胆管上皮の過形成、神経障害  NOAEL: 0.2 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Ellis et al., 1985

表 7-4 2,6-ジニトロトルエンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス 雌雄	強制経 口投与	13週間	0、11、51-55、 289-299 mg/kg/日	対照群:異常なし 11 mg/kg/日:異常なし 51-55 mg/kg/日以上:摂餌量の減少、体重増加 率の減少、死亡、脾臓の髄外造血の亢進、精 巣の萎縮、精子形成能の低下、胆管上皮の過 形成  NOAEL: 11 mg/kg/日	Lee et al., 1976
ラット 雌雄	強制経 口投与	13週間	0、7、35-37、 145-155 mg/kg/日	対照群:異常なし 7 mg/kg/日:異常なし 35-37 mg/kg/日以上:摂餌量の減少、体重増加 抑制、ALTの上昇、メトヘモグロビン血症、 血小板の増加、脾臓の髄外造血の亢進、精巣 の萎縮  NOAEL: 7 mg/kg/日	Lee et al., 1976
イヌ	強制経 口投与	13週間、 その後 回復性 観察	0、4、20、100 mg/kg/日	対照群:異常なし 4mg/kg/日以上:脾臓の髄外造血の亢進 20 mg/kg/日以上:食欲減退、体重減少、強直、 痙攣、麻痺、貧血、メトヘモグロビン血症、 血小板の増加、リンパ球の減少、アルカリフ ォスファターゼの増加、ALTと尿素窒素の増 加、胆管の上皮の過形成、肝臓の変性・炎症、 腎臓の変性・炎症、精巣の萎縮 100 mg/kg/日:死亡	Lee et al., 1976

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				L OAEL: 4 mg/kg/日	

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

生殖・発生毒性については、DNTによる催奇形性は報告されていない。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日に経口投与した試験で、吸収胚の増加がみられている。

表 7-5 2,4-ジニトロトルエンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス DBA 雄	経口投与	2日間(優性致死試験)	0、250 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> :妊娠率低下	Soares & Lock,1980
マウス ICR 雌 50匹/群	強制経口投与	妊娠6-13日目 コーン油	0、390 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> : 390 mg/kg/日;死亡(15/50) LOAEL:390 mg/kg/日  F <sub>1</sub> :影響なし(奇形についての観察実施せず)  NOAEL:390 mg/kg/日	Hardin et al., 1987
ラット SD 雄 10匹/群	強制経口投与 投与後雌と7週間交配(2匹/週) 優性致死試験に相当する試験	5日間 コーン油	0、60、180、240 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> : 60 mg/kg/日 :チアノーゼ、繁殖能に影響なし  180 mg/kg/日:チアノーゼ、着床前吸収胚増加(第2週目の交配結果)、交配率の低下(第5週目の交配結果)  240 mg/kg/日:死亡、交配率の低下(第1-6週目の交配結果)  LOAEL:60 mg/kg/日	Lane et al., 1985
ラット F344 雌 13-23匹(対照群:37匹)	強制経口投与	妊娠7-20日目 開腹20日 コーン油	0、14、37.5、75、100、150 mg/kg/日(76% 2,4-DNT、19% 2,6-DNT、1% 未満の 3,5-DNT+他の異性体)	F <sub>0</sub> : 37.5 mg/kg/日以上:脾臓重量増加 75 mg/kg/日以上:肝臓重量増加 100 mg/kg/日: 体重増加抑制 150 mg/kg/日: 体重減少 LOAEL:14 mg/kg/日  F <sub>1</sub> :14-100 mg/kg/日:影響なし 150 mg/kg/日:吸収胚増加	Price et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄10匹/群 雌20匹/群	混餌投与	3世代繁殖試験	0、0.0015 (15 ppm)、0.01 (100 ppm)、0.07 (700 ppm)% 2,4-DNT	F <sub>0</sub> : 0.07%:体重低値 NOAEL:0.01% F <sub>1</sub> : 0.07%:体重低値、新生児の生存率低下 F <sub>2</sub> :0.07%:体重低値、新生児の生存率低下  NOAEL:0.01% (34.5 mg/kg/日相当)	Ellis et al., 1979
ラット SD 雄	混餌投与	14日間	0、104、165、261 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> :精子形成障害(用量依存的)	McGown et al., 1983
ラット SD 雄 9-10匹/群	混餌投与	3週間	0、0.1、0.2% 2,4-DNT (0、50、100 mg/kg/日に相当)	F <sub>0</sub> : 0.1%: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%: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  LOAEL:0.1% (50mg/kg/日相当)	Bloch et al., 1988
ラット 雄	混餌投与	13週間	0、45 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> :精細管の萎縮、変性、繁殖能低下  LOAEL:45 mg/kg/日	Ellis et al., 1979
ラット 雄	混餌投与	2年間迄	0、0.6、35 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> : 0.6 mg/kg/日:精細管の萎縮頻度の上昇 35 mg/kg/日:精細管の萎縮頻度の上昇、精子形成障害  LOAEL:0.6 mg/kg/日	Ellis et al., 1979; Lee et al., 1978, 1985
イヌ 雄	経口投与	13週間	0、5、25 mg/kg/日 2,4-DNT	F <sub>0</sub> : 5 mg/kg/日:影響なし 25 mg/kg/日:中等度から重度の精巣変性、精子形成障害  NOAEL:5 mg/kg/日	Ellis et al., 1985; Lee et al., 1978
ラット 雄	不明	13週間	0、7、35 mg/kg/日 2,6-DNT	F <sub>0</sub> : 7 mg/kg/日:影響なし 35 mg/kg/日:精巣萎縮  NOAEL:7 mg/kg/日	Lee et al., 1976
イヌ 雄	不明	13週間	0、4、20、100 mg/kg/日 2,6-DNT	F <sub>0</sub> : 4 mg/kg/日:影響なし 20 mg/kg/日以上:精巣変性  NOAEL : 4mg/kg/日	Lee et al., 1976

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6~7-9)

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、*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 ほど報告は多くないが、バクテリア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。一方、2,5-及び 3,5-DNT はバクテリアの系では突然変異を誘発しているものの、培養細胞及び *in vivo* の系では陰性の報告もあるが、報告数は少ない。しかし、これらの異性体も遺伝毒性を示す可能性は高いと考える。

表 7-6 2,4-ジニトロトルエンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
				-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	200 $\mu$ g/plate 200 $\mu$ g/plate 200 $\mu$ g/plate 200 $\mu$ g/plate 200 $\mu$ g/plate	+ - - - + - + - + -	Couch et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA100NR3	ND	2,500 $\mu$ g/mL 250 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL ND	- - + - - - - - - - - +	Spanggord & Suta, 1982
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ND	125 $\mu$ g/mL 125 $\mu$ g/mL 5,000 $\mu$ g/mL 3,333 $\mu$ g/mL 250 $\mu$ g/mL	+ + + + - - - - + -	Dunkel et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 YG1021 YG1024  YG1026 YG1029 YG1041 YG1042	プレート法  NR(ニトロ還元酵素)+ OAT(0-アセチル転移 酵素)+ NR+ OAT+ NR+, OAT++ NR+, OAT++	0-5 $\mu$ mole/plate	- ND + ND + ND + ND  + ND + ND + ND + ND	Sayama et al., 1998
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	ND	210 $\mu$ g/mL	- - - -	Dellarco & Prival, 1989
	ネズミチフス菌 TA98 TA100	ハムスター-S9 フラビンモノヌク レオチド添加	ND	- + - -		
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ND	5,000 $\mu$ g/mL	- -	Dunkel et al., 1985
	前進突然変異	ネズミチフス菌 TM677	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	500 $\mu$ g/mL	+ +	Couch et al., 1981

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献	
				-S9	+S9		
DNA 損傷( <i>umu</i> 試験)	ネズミチフス菌 NM1000 NR-	<i>umuC</i> 遺伝子の発現 被験物質処理 5 時間	最高陰性濃度 100 $\mu$ g/mL	-	ND	Oda et al., 1992; 1993	
	NM1011 NR++		2.7 $\mu$ g/mL	+	ND		
	NM2000 OAT-		91 $\mu$ g/mL	+	ND		
	NM2009 OAT++	19 $\mu$ g/mL	+	ND			
	NM3009 OAT,NR++	7 $\mu$ g/mL	+	ND			
	TA1535/pSK1002 NR+	50.5 $\mu$ g/mL	+	ND			
	大腸菌 PQ37	SOS 修復 ラット S9	0.1-100 $\mu$ g / assay	-	-	Ozturk & Durusoy, 1999	
	ネズミチフス菌 NM2009 NM3009	<i>Umu</i> 試験 OAT を高発現 OAT と NR を高発現	0.1-100 $\mu$ g/assay	-	ND +	Ozturk & Durusoy, 1999	
前進突然変異	マウスリンフォーマ P388 細胞	TK 遺伝子座 被験物質処理 30 分	1.6-1,000 $\mu$ g/mL	+	-	Styles & Cross., 1983	
	CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	$3 \times 10^{-3}$ M	-	-	Dunkel et al., 1985	
	CHO 細胞	HPRT 遺伝子座 好氣的及び嫌氣的 条件	$8 \times 10^{-4}$ M	-	- (好氣的) + (嫌氣的)	Couch et al., 1979	
姉妹染色分体 交換	CHO 細胞	Aroclor 1254 誘導 SD ラットの S9	840-1,260 $\mu$ g/mL	-	+w	Loveday et al., 1989	
染色体異常	CHO 細胞	Aroclor 1254 誘導 SD ラットの S9	100-1,000 $\mu$ g/mL	-	-	Loveday et al., 1989	
不定期 DNA 合 成	ヒト及びラット肝細 胞	ND	0.0018-0.18 mg/mL	-	ND	Brambilla & Martelli, 1990; Butterworth et al., 1989	
細胞形質転換	シリアンハムスター 胎児細胞	コロニー法 7 日間暴露	1-10 $\mu$ g/mL	-	ND	Holen et al., 1990	
細胞間連絡阻 害	シリアンハムスター 胎児由来 BPNi 細胞	色素移行法 被験物質添加 3-24 時間後に色素添加	100-200 $\mu$ g/mL	+	ND (毒性用量の みで陽性)	Holen et al., 1990	
DNA 損傷	ラット肝初代培養細 胞	アルカリ溶出法 被験物質処理 3 時間	0.03-3 mM	+	ND	Sina et al., 1983	
<i>in vivo</i>	DNA 結合	F344 ラット雌雄	単回投与、腹腔内及 び経口 <sup>32</sup> P-ポストラベル法 投与 18 時間後に肝 臓、腎臓、肺、乳腺 を摘出	150mg/kg	+	(投与経路に 係わらず肝、 腎、肺、乳腺 のいずれの 臓器でも陽 性)	La&Froines, 1992a
		F344 ラット雄、80-90 日齢、36 匹/群	経口 肝臓の DNA、RNA、 蛋白質との結合	10、35 mg/kg	+		Kedderis et al., 1984; Long & Rickert, 1982; Rickert et al., 1983; Swenberg et al., 1983

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
				-S9	+S9	
	F344 ラット雄	単回、腹腔内投与 24 時間後に肝、肺、小腸、大腸を摘出	150 mg/kg		+	Dixit et al., 1986
	A/J マウス雄、6-8 週齢	単回、腹腔内投与 24 時間後に肝、肺、小腸、大腸を摘出	150 mg/kg		+	Dixit et al., 1986
不定期 DNA 合成	ラット	肝	ND		+	Mirsalis et al., 1989
	F344 ラット、雌雄	単回、経口投与 12 時間後肝細胞分離	100 mg/kg		+	Mirsalis & Butterworth, 1982
	ラット	肝	ND		+	Ashby et al., 1985
染色体異常	ヒト	リンパ球	ND		+	Huang et al., 1995
小核	マウス	骨髄	ND		-	Ashby et al., 1985
優性致死	CD ラット 4-5 匹/群	混餌、10 週間	0.02-0.2%		-	Ellis et al., 1979
	CD ラット 7-10 匹/群	混餌、13 週間	0.0015-0.07%		-	Ellis et al., 1979
	CD ラット 10-15 匹/群	混餌、13 週間	0.15-0.5%		-	Ellis et al., 1979
	CD ラット 24 匹/群	混餌、13 週間	0.07-0.15%		-	Ellis et al., 1979
	SD ラット 10 匹/群	経口、5 日間	60-240mg/kg		-	Lane et al., 1985
	DBA/2J マウス 20 匹/群	経口、2 日間	250mg/kg		-	Soares & Lock, 1980
精子形態異常	マウス	経口及び腹腔内 2 日間	250mg/kg		-	Soares & Lock, 1980
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	注射	1.5×10 <sup>-3</sup> M 又は 7.5×10 <sup>-3</sup> M		+	Woodruff et al., 1985

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

b) CHO 細胞 ; チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-7 2,6-ジニトロトルエンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	1,000 μg/plate 1,000 μg/plate 1,000 μg/plate 1,000 μg/plate 1,000 μg/plate	+	-	Couch et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA1537 TA100、TA1535 TA1538	ND	ND	-	-	Ellis et al., 1978

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
					-S9	+S9	
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	ND	ND	-	-	Sayama et al., 1989
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA100NR3	ND	2,500 $\mu$ g/mL 250 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL 2,500 $\mu$ g/mL	- + - - - -	- + - - - -	Spanggord & Suta, 1982
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 YG1021 YG1024  YG1026 YG1029 YG1041 YG1042	プレート法  NR(ニトロ還元酵素)+ OAT(アセチル転移酵素)+ NR+ OAT+ NR+, OAT++ NR+, OAT++	0-5 $\mu$ mol/plate	- - - +	ND ND ND ND	Sayama et al., 1998
	前進突然変異	ネズミチフス菌 TM 677	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	500 $\mu$ g/mL	+	+	Couch et al., 1981
	DNA 損傷	ラット肝初代培養細胞	アルカリ溶出法 被験物質処理 3 時間	0.03-3 mM	+	ND	Sina et al., 1983
	前進突然変異	CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	455 $\mu$ g/mL	-	-	Abernethy & Couch, 1982
		マウスリンフォーマ P388 細胞	TK 遺伝子座 被験物質処理 30 分	ND	-	-	Styles & Cross, 1983
	不定期 DNA 合成	ヒト及びラット肝細胞	ND	0.0018-0.18 mg/mL	-	-	Brambilla & Martelli, 1990; Butterworth et al., 1989
	DNA 結合性	F344 ラット肝細胞	腸内細菌抽出物による前処理なし 腸内細菌抽出物による前処理	240 $\mu$ mol 240 $\mu$ mol	- +	ND ND	Dixit et al., 1986
		A/J マウス肝細胞	腸内細菌抽出物による前処理なし 腸内細菌抽出物による前処理	240 $\mu$ mol 240 $\mu$ mol	- +	ND ND	Dixit et al., 1986
	細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞	コロニー法 7 日間暴露	1-10 $\mu$ g/mL	-	ND	Holen et al., 1990
	細胞間連絡阻害	シリアンハムスター胎児 BPNi 細胞	色素移行法 被験物質添加 3-24 時間後に色素添加	100-200 $\mu$ g/mL	+	ND (毒性用量のみで陽性)	Holen et al., 1990
		チャイニーズハムスター V79 細胞	ND	182 $\mu$ g/mL	-	ND	Dorman & Boreiko, 1983
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成	ラット/肝	経口	5、20 mg/kg	+	-	Bermudez et al., 1979

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
					-S9	+S9	
		F344 ラット、雌雄	単回、経口投与 投与12時間後肝細胞を分離	5-100 mg/kg		+	Mirsalis & Butterworth, 1982
	DNA 結合性	F344 ラット雄	単回、腹腔内投与 24 時間後に肝、肺、小腸、大腸を摘出	150 mg/kg		+	Dixit et al., 1986
		F344 ラット雄、80-90 日齢、36 匹/群	経口 肝臓の DNA、RNA、蛋白質との結合	10、35 mg/kg		+	(無菌動物ではコンベンショナル動物の 10% 以下) Kedderis et al., 1984; Long & Rickert, 1982; Rickert et al., 1983; Swenberg et al., 1983
		A/J マウス雄、6-8 週齢	単回、腹腔内投与 12、24 時間後に肝、肺、小腸、大腸を摘出	150 mg/kg		+	Dixit et al., 1986
		F344 ラット雌雄	単回投与、腹腔内及び経口 <sup>32</sup> P-ポストラベル法 投与 18 時間後に肝臓、腎臓、肺、乳腺を摘出	150 mg/kg		+	(投与経路に拘わらず肝、腎、肺、乳腺のいずれの臓器でも陽性) La & Froines, 1992 a
		BALB/c マウス/皮膚	経皮、4 回投与	1.2 μ mol		+	Reddy et al., 1984

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

b) CHO 細胞 ; チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-8 3,5-ジニトロトルエンの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	40 μ g/plate	+	+	Couch et al., 1981
				40 μ g/plate	+	-	
				40 μ g/plate	-	-	
				40 μ g/plate	+	-	
				40 μ g/plate	+	+	
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA100NR3	ND	ND	ND	+	+	Spangord & Suta, 1982
125 μ g/mL				+	+		
550 μ g/mL				-	-		
ND				+	+		
ND				+	+		
前進突然変異	ネズミチフス菌 TM677	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	50 μ g/mL		+	+	Couch et al., 1981

		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	364 $\mu$ g/mL	- -	Abernethy & Couch, 1982
	不定期 DNA 合成	ラット初代培養肝細胞	被験物質処理 18 時間	$1 \times 10^{-5}$ - $1 \times 10^{-3}$ M	- ND	Bermudez et al., 1979
<i>in vivo</i>	優性致死	DBA/2J マウス	経口及び腹腔内 2 回投与	250 $\mu$ g/mL	-	Soares & Lock, 1980

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

b) CHO 細胞 ; チャイニーズハムスター卵巣細胞

表 7-9 工業用ジニトロトルエンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
				-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間	1,000 $\mu$ g/plate 1,000 $\mu$ g/plate 1,000 $\mu$ g/plate 1,000 $\mu$ g/plate 1,000 $\mu$ g/plate	+ + - - - - - - + +	Couch et al., 1981
	前進突然変異	ネズミチフス菌 TM 677	プレート法 Aroclor 処理ラット S9 被験物質処理 3 時間	500 $\mu$ g/mL	+ +	Couch et al., 1981
	前進突然変異	マウスリンフォーマ P388 細胞	TK 遺伝子座 被験物質処理 30 分	ND	- -	Styles & Cross, 1983
		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	364 $\mu$ g/mL	- -	Abernethy & Couch, 1982
		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	$6 \times 10^{-4}$ M	- (好氣的) + (嫌氣的)	Couch et al., 1979
	不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	被験物質処理 18 時間	$10^{-5}$ - $10^{-4}$ M	-	Bermudez et al., 1979
	細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞	コロニー法 7 日間暴露	1-10 $\mu$ g/mL	- ND	Holen et al., 1990
細胞間連絡障害	シリアンハムスター胎児 BPNi 細胞	色素移行法 被験物質添加 3-24 時間後に色素添加	100-200 $\mu$ g/mL	+ ND (毒性用量のみで陽性)	Holen et al., 1990	
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換	ラット/リンパ球	経口	100 mg/kg	+	Kligerman et al., 1982
	不定期 DNA 合成	F344 ラット、雌雄	単回、経口投与 12 時間後に肝細胞を分離	100 mg/kg	+	Mirsalis & Butterworth, 1982
			単回、経口投与 2 又は 12 時間後に肝細胞を分離	35-250 mg/kg	+	Mirsalis et al., 1989
	F344 ラット コンベンショナル動物 無菌動物	経口	100 mg/kg	+ -	Mirsalis et al., 1982	

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a)</sup>		文献
				-S9	+S9	
小核 スポット試験 優性致死	マウス/骨髄	腹腔内	200、400 mg/kg	—	—	Ashby et al., 1985
	BL/6xBL/6 及び TxBL/6 マウス	腹腔内	100 mg/kg	—	—	Soares & Lock, 1980
	DBA/2J マウス	経口及び腹腔内 2回投与	250 mg/kg	—	—	Soares & Lock, 1980

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

b) CHO 細胞 ; チャイニーズハムスター卵巣細胞

### 7.3.7 発がん性 (表 7-10~7-13)

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、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 (動物での発がん性の証拠は不十分で、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されていない。

表 7-10 国際機関等でのジニトロトルエンの発がん性評価

#### <ジニトロトルエン(CAS No.: 25321-14-6)>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH (2002)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

#### <2,4-ジニトロトルエン(CAS No.: 121-14-2)>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2002)	第 2 群 B	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質であり、証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

#### <2,6-ジニトロトルエン(CAS No.: 606-20-2)>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2002)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

<3,5-ジニトロトルエン(CAS No.: 618-85-9)>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	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。
ACGIH (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

<2,4/2,6-ジニトロトルエン混合物(CAS No.: なし)>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002)	B2	恐らくヒト発がん性物質。動物で発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学調査から不十分な証拠、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2001)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

2,4-体によってマウスに腎がんが誘発されること (Hong, 1985)、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 (Lee, 1985; Leonard et al., 1987)。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 (Leonard et al., 1987)。2,6-体を 18.8% 含む工業用においては 35 mg/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 (Stoner, 1984; CIIT-Docket 12362, 1982)。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 (Leonard et al., 1986)、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 (Leonard et al., 1983; Popp and Leonard, 1982)。

表 7-11 2,4-ジニトロトルエンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6週齢雌 雄各群 50匹	混餌投 与	91週 78週間、	0、0.008、 0.04% 純度>95%	腫瘍の誘発はみられなかった。	NCI, 1978
雌雄 Aマウス 6-8週齢 雌雄各群 26匹	強制経 口投与	30週 2回/週、 12週間、	総投与量とし て、0、1,200、 3,000、 6,000(最大耐 量) mg/kg 純度 92-95% (不純物は主 に 2,6-DNT)	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984
マウス ICR 雌雄 雌雄各群 38匹	混餌投 与	24か月 間	0、0.01、0.07、 0.5% (0、14、95、 898 mg/kg/日 相当) 純度 98.5-99% (不純物は 2,6-DNT)	腎臓 腺腫又はがん (嚢胞状腺腫、嚢胞状乳頭状腺腫、嚢胞状乳 頭状癌から成る) 雄 0 0/24 0.01 6/22* 0.07 16/19* 0.5 10/29* *Fisher 正確確率検定で有意(CERI 検定)	Hong, 1985
マウス A、雌雄 6-8週齢 雌雄とも 52-53匹	腹腔内 投与	30週 3回/週、 8週間、	総投与量とし て、0、1,500、 3,000(最大耐 量) mg/kg 純度 92-95% (不純物は主 に 2,6-DNT)	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Schut, 1982a; Stoner, 1984
ラット、 F344 雄 130-150 g、28匹	混餌投 与	52週間	0、27 mg/kg/ 日相当	肝臓 肝細胞腺腫 0 0/20 27 1/20 投与群で 1 匹に肝細胞腺腫がみられた。また、肝臓の好酸性又は好塩基性変異細胞巣がそれぞれ投与群ラットの 70%にみられた。(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。)	Leonard et al., 1987
ラット F344 雌雄 約 6 週齢 雌雄とも 50匹	混餌投 与	104週 78週間、	0、0.008(最初 の 19 週間は 0.0075)、0.02% 純度>95%	乳腺 線維腺腫 雌 0 4/23 0.008 (記述なし) 0.02 23/50* *Fisher 正確確率検定で有意	NCI, 1978
ラット SD 雌雄 離乳時、 雌雄とも 50匹	混餌投 与	24か月 間	0、0.0015、 0.01、0.07% (雄で 0、0.57 ± 0.02、3.92 ± 0.15、34.5 ± 0.8、雌で 0、 0.71 ± 0.02、 5.14 ± 0.18、 45.3 ± 1.4	肝臓 肝細胞腺腫 雄 0 1/25 0.0015 2/27 0.01 1/19 0.07 2/27 雌 0 0/23 0.0015 2/28	Lee, 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			mg/kg/日相当) 純度 98.5-99% (不純物は 2,6-DNT)	<p>0.01 2/26 0.07 5/25</p> <p>肝臓 肝細胞がん 雄 0 1/25 0.0015 0/27 0.01 1/19 0.07 6/27</p> <p>雌 0 0/23 0.0015 0/28 0.01 1/26 0.07 10/25*</p> <p>皮膚 主に線維腫 雄 0 2/25 0.0015 4/27 0.01 3/19 0.07 15/27#</p> <p>乳腺 主に線維腺腫 雌 0 11/23 0.0015 1/28 0.01 16/26 0.07 21/25#</p> <p>*Fisher 正確確率検定で有意 #Dunnett's 検定で有意</p> <p>(高用量は雌雄とも投与終了予定時までにはほぼ死亡、19-20 か月における死亡率は雌雄とも 50%。)</p>	
イヌ ビーグル 雌雄、 各 6 匹	強制経 口投与	24 か月	0.2、1.5、10 mg/kg/日 純度 98% (不純物は 2,6-DNT)	腫瘍の誘発はみられなかった。	Ellis, 1985

表 7-12 2,6-ジニトロトルエンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
A マウス 雌雄 6-8 週齢 雌雄とも 26 匹	強制経 口投与	30 週 2 回/週、 12 週間、	総投与量とし て、0、1,200、 3,000、 6,000(最大耐 量) mg/kg 純度 98%	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984
A マウス 雌雄 6-8 週齢、 雌雄とも 26 匹	腹腔内 投与	30 週 3 回/週、 8 週間、	総投与量とし て、0、600、 1,500、 3,000(最大耐 量) mg/kg	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			純度 98%		
ラット F344 雄 130-150 g 28 匹	混餌投 与	52 週間	0、7、14 mg/kg/ 日相当	肝臓 肝細胞腺腫 0 0/20 7 18/20* 14 15/19* 肝臓 肝細胞がん 0 0/20 7 18/20* 14 19/19**Fisher 正確確率 検定で有意(CERI 検定) 肝細胞癌の肺への転移が 7 mg/kg/day で 3/20 に、14 mg/kg/day で 11/19 にみられた。	Leonard et al., 1987

表 7-13 混合物及び工業用ジニトロルエンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
A マウス 雌雄 6-8 週齢 雌雄とも 26 匹	強制経 口投与	30 週 2 回/週、 12 週間、	混合物 (2,4-体:2,6-体=2:1) 総投与量として、 0、1,200、3,000、 6,000(最大耐量) mg/kg 純度 2,4-体 98.5-99% (不純物は 2,6-DNT) 2,6-体 98%	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984
A マウス 雌雄 6-8 週齢 雌雄とも 26 匹	腹腔内 投与	30 週 3 回/週、 8 週間、	混合物 (2,4-体:2,6-体=2:1) 総投与量として、 0、960、2,400、 4,800(最大耐量) mg/kg 純度 2,4-体 98.5-99% (不純物は 2,6-DNT) 2,6-体 98%	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984
ラット F344 雌雄 雌雄とも 130 匹	混餌投 与	最長 104 週間、 26、52、 78 (高用 量は 55)、104 週(高用 量はな し)で解 剖	工業用 (2,4-体 76.5%、 2,6-体 18.8%、3,4- 体 2.43%、2,3-体 1.54%、2,5-体 0.69%、3,5-体 0.04%) 0、3.5、14、35 mg/kg/日 相当	肝臓 肝細胞がん 雄(26 週) 0 0% 0% 3.5 0% 0% 14 0/10 0/10 35 0/10 2/10 雌(26 週) 0 0% 0% 3.5 0% 0% 14 0/10 0/10 35 0/10 0/10 雄(52 週) 0 0% 0% 3.5 0% 0%	Stoner, 1984; CIIT-Docket 12362, 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				14 4/10 3/10 35 3/10 10/10 雌(52 週) 0 0% 0% 3.5 0% 0% 14 0/10 0/10 35 8/10 4/10 雄(55 週) 0 0% 0% 35 5/20 20/20 雌(55 週) 0 0% 0% 35 12/20 11/20 雄(78 週) 0 0% 0% 3.5 0% 0% 14 11/20 19/20 雌(78 週) 0 0% 0% 3.5 ND ND 14 0/20 10/20 雄(104 週) 0 9/61 1/61 3.5 11/70 9/70* 14 16/23* 22/23* 雌(104 週) 0 5/57 0/57 3.5 12/61 12/61* 14 53/69* 41/63* *Fisher 正確確率検定で有意(CERI 検定、104 週のみについて行った。) (高用量群では死亡率の増加がみられたため 55 週で全例を解剖した。)	
ラット F344 雄 130-150g 28 匹	混餌投与	52 週間	混合物 (2,4-体 76.5%、 2,6-体 18.8%、3,4- 体 2.43%、2,3-体 1.54%、2,5-体 0.69%、3,5-体 0.04%)  35 mg/kg/日相当	肝臓 肝細胞腺腫 0 0/20 35 10/19* 肝臓 肝細胞がん 0 0/20 35 9/19* 肝臓 肝内胆管癌 0 0/20 35 2/19 *Fisher 正確確率検定で有意(CERI 検定)	Leonard et al., 1987
ラット F344	ND	ND	工業用 (2,4-体 76%、2,6- 体 18%、3,4-体、 2,3-体それぞれ 3% 未満) 、2,6-、2,3-、2,4-、 2,5-、3,4-または 3,5-体 用量不明	イニシエーション-プロモーション試験 γ-GTP 陽性巣の計測によってイニシエーション活性の有無を検討。  混合物 (工業用) 及び 2,6-体にイニシエーション活性が認められた。	Leonard et al., 1983; Popp & Leonard, 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 130-150g	結果参 照	結果参 照	工業用 (2,4-体 76.5%、 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%)、2,4-または 2,6-体 2,4-、2,6-体とも純 度>99.4%	イニシエーション-プロモーション試験 <i>N</i> -nitrosodiethylamine 150 mg/kg の単回腹腔内投 与 2 週間後に各物質を以下の用量、期間で混餌 投与。 2,4-体 0.47%を 6 又は 12 週間 2,6-体 0.06、0.12、0.24%を 6 又は 12 週間 混合物 0.55、0.2%を 3 又は 6 週間 γ-GTP 陽性巢の計測によってプロモーション 活性の有無を検討。  いずれにおいてもプロモーション活性がみられ た。	Leonard et al., 1986

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

DNT は経口、吸入あるいは皮膚経由で容易に吸収される。吸収された DNT は主に肝臓で代謝されるが、腸内細菌によっても代謝される。肝臓中ではシトクロム P450 による酸化的代謝が主体で、DNT はジニトロベンジルアルコールに代謝される。ジニトロベンジルアルコールは抱合され、ジニトロベンジルグルクロニドになるか、さらに酸化されジニトロ安息香酸になる。ジニトロベンジルグルクロニドは一部胆汁中に排泄され、腸内細菌によって代謝され、腸から再吸収される。腸内細菌の主な役割はグルクロン酸抱合体の加水分解とニトロ基の還元である。DNT の血液毒性は代謝物の芳香族アミンに起因する。ニトロ化合物からアミンへの還元過程の中間代謝物であるヒドロキシルアミンがヘモグロビンの第 1 鉄イオンを酸化してメトヘモグロビンにする。また、DNT の発がん性については、ジニトロベンジルグルクロニドが腸内細菌によって代謝されてできたアミノベンジルアルコールが、肝臓で *N*-ヒドロキシル化されて硫酸と抱合するが、これは不安定で、分解してカルボニウム又はニトレンウムイオンになり、DNA と結合して突然変異やがんを誘発すると考えられている。

ヒトへの DNT の暴露では、2,4-あるいは 2,6-DNT に暴露された場合、チアノーゼ、貧血、頭痛、動悸、不安、不眠症、めまい、食欲不振、振戦、眼振、反応遅延、視覚障害、嘔吐、下痢、体重減少、皮膚刺激、肝炎などがみられている。また、慢性影響として DNT のヒトでの、感作性、神経毒性、血管系への影響、心疾患、発がんについての報告があるが、これらの影響と DNT の暴露量との関係が明らかな報告はない。

DNT の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。毒性としては、メトヘモグロビンの形成、中枢神経抑制のほか、肝臓への影響が認められている。

2,4-及び 2,6-DNT は実験動物において軽度の皮膚刺激性を示すが、眼刺激性は示さない。感作性に関しては、2,6-DNT はモルモットで軽度の感作性を示すが、他の異性体は感作性を示さない。

DNTの実験動物における反復投与では、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。神経毒性はイヌへの経口投与でみられている。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)、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。一方、2,6-DNTのNOAELは、マウス及びラットとも13週間の強制経口投与試験からそれぞれ11 mg/kg/日及び7 mg/kg/日である。また、イヌでは13週間の経口投与試験で観察された脾臓における髄外造血の亢進から、LOAELは4 mg/kg/日である。

生殖・発生毒性については、DNTに催奇形性は報告されていない。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世代にわた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日に経口投与した試験で、吸収胚の増加がみられている。

遺伝毒性については、DNT、特に2,4-及び2,6-DNTの遺伝毒性試験に関する多くの報告があり、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ほど報告は多くないが、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。一方、2,5-及び3,5-DNTは細菌の系では突然変異を誘発しているものの、培養細胞及び*in vivo*の系では陰性の報告もあるが、報告数は少ない。しかし、これらの異性体も遺伝毒性を示す可能性は高いと考える。

発がん性については、ヒトでの疫学調査が行われているが、明確な相関は見られていない。実験動物では、2,4-体によってマウスに腎臓がんが誘発されること(Hong, 1985)、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ている。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35 mg/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ている。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-体は肝臓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。

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されていない。

文 献 (文献検索時期：2002年4月<sup>1)</sup>)

- Abernethy, D.J. and Couch, D.B. (1982) Cytotoxicity and mutagenicity of dinitrotoluenes in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **103**:53-59. (ATSDR, 1998; IARC, 1996 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M., Canton, J.H., Slooff, W. and Hanstveit, A.O. (1981) Research for a useful combination of test methods to determine the aquatic toxicity of environmentally dangerous chemicals. Rep.No.CL81/100, Natl. Inst. Public Health Environ. Hyg., 107 p.(DUT). (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Adema, D.M.M. and De Zwart, D. (1984) Research for a useful combination of test methods to determine the aquatic toxicity of environmentally dangerous chemicals-research. Rep. No. 668114-003, Natl. Inst. Public Health Environ. Hyg., 15 p (DUT).
- Adema, D.M.M. and Henzen, L. (1989) A comparison of plant toxicities of some industrial chemicals in soil culture and soilless culture. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **18**, 219-229
- Ahrenholz, S.H. and Meyer, C.R. (1982) Health Hazard Evaluation Report, No. HETA-81-295-1155, Olin (formerly Allied) Chemical Co., Moundsville, WV. Cincinnati, OH: Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch, NIOSH. 31 pp. (GDCh BUA, 1987; ATSDR, 1998 から引用)
- Ashby, J., Burlinson, B, Lefevre, P.A. et al. (1985) Non-genotoxicity of 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) to the mouse bone marrow and the rat liver: Implications for its carcinogenicity. *Arch. Toxicol.*, **58**, 14-19. (GDCh BUA, 1987; ATSDR 1998 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1998) Toxicological Profile for 2,4- and 2,6-Dinitrotoluene.
- Bailey, H.C. and Spangford, R.J. (1983) The relationship between the toxicity and structure of nitroaromatic chemicals. In: Bishop, W. E., Cardwell, R. D. and Heidolph, B. B (Eds.), *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment*, 6th Symposium, ASTM STP 802, Philadelphia, PA: 98-107. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Bayer, A.G. (1990) Interne Untersuchung zur Regenwurmtoxizität von Dinitrotoluol 80/20 (Werk Leverkusen, Pflanzenschutz/Forschung), unveröffentlicht. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bermudez, E., Tillery, D. and Butterworth, B.E. (1979) The effect of 2,4-diaminotoluene and isomers of dinitrotoluene on unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocytes. *Environ. Mutag.*, **1**, 391-398.
- Bloch, E., Gondos, B., Gatz, M., Varma, S.K., and Thysen, B. (1988) Reproductive toxicity of 2,4-dinitrotoluene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **94**, 466-472 (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Brambilla, G. and Martelli, A. (1990) Human hepatocytes in genotoxicity assays. *Pharmacol. Res.* **22**, 381-392 472 (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen I. bakterienfressende flagellaten. *Z.Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichendebefunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) [Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test.] *Z Wasser Abwasser Forsch*, **10**, 87-98 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. saprozoische flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **13**, 170-173.
- Broderius, S.J., Kahl, M.D. and Høglund, M.D. (1995) Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **14**, 1591-1605. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam.Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Louy, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G. and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- toxicological studies *Cancer Res.*, **49**, 1075-1084 (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- CDC (1981) Reproductive abnormalities in male Chemical Workers-Kentucky. *MMWR* **30**, 199-205. (ATSDR, 1998 から引用)
- Chadwick, R.W., George, S.E., Kohan, M.J. et al. (1993) Potentiation of 2,6-dinitrotoluene genotoxicity in Fischer-344 rats by pretreatment with Aroclor 1254. *Toxicology*, **80**,153-171. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Chadwick, R.W., George, S.E., Kohan, M.J., Williams, R.W., Allison, J.C., Talley, D.L., Hayes, Y.O. and Chang, J. (1995) Potentiation of 2,6-dinitrotoluene genotoxicity in Fischer 344 rats by pretreatment with coal-tar creosote. *J. Toxicol. Environ. Health*, **44**, 319-336 (IARC 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Chapman, D.E., Michener, S.R. and Powis, G. (1991) In vitro metabolism of [<sup>3</sup>H]-dinitrotoluene by human and rat liver microsomes and liver slices. *Toxicologist*, **11**, 298 (Abstract 1152) (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Chapman, D.E., Michener, S.R. and Powis, G. (1992) Metabolism of 2,6-dinitro[3-<sup>3</sup>H]toluene by human and rat liver microsomal and cytosolic fractions. *Xenobiotica*, **22**, 1015-1028 (GDCh BUA, 1996 から引用)
- CIIT-Docket 12362 (1982) 104-week chronic toxicity study in rats. Dinitrotoluene. Final Report, Volume I-II. Chemical Industry Institute of toxicology, Research Triangle Park, USA (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Couch, D.B., Allen, P.F. and Abernethy, D.J. (1981) The mutagenicity of dinitrotoluenes in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **90**, 373-383
- Couch, D.B., Bermudez, E., Decad, G.M. and Dent, J.G. (1979) The influence of activation systems on the metabolism of 2,4-dinitrotoluene and its mutagenicity to CHO cells. *Banbury Report*, **2**, 303-309 (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Davis, E.M., Murray, H.E., Liehr, J.G. and Powers, E.L. (1981) Basic microbial degradation rates and chemical byproducts of selected organic compounds. *Water Research*, **15**, 1125-1127(ATSDR, 1998 から引用)
- Dellarco, V.L. and Prival, M.J. (1989) Mutagenicity of nitro compounds in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide in a preincubation assay. *Environ. Mol. Mutagen.* **13**, 116-127. (IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Deneer, J.W., van Leeuwen, C.J., Seinen, W., Maas-Diepeveen, J.L. and Hermens, J.L.M. (1989) QSAR study of the toxicity of nitrobenzene derivatives towards *Daphnia magna*, *Chlorella pyrenoidosa* and *Photobacterium phosphoreum*. *Aquatic Toxicology*, **15**, 83-98.
- Dixit, R., Schut, H.A.J., Klaunig, J.E. and Stoner, G.D. (1986) Metabolism and DNA binding of 2,6-dinitrotoluene in Fischer-344 rats and A/J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 53-61
- Dodard, S.G., Renoux, A.Y., Hawari, J., Ampleman, J.G., Thiboutot, S. and Sunahara, G.I. (1999) Ecotoxicity characterization of dinitrotoluenes and some of their reduced metabolites. *Chemosphere*, **38**, 2071-2079. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Dorman, B.H. and Boreiko, C.J. (1983) Limiting factors of the V79 cell metabolic cooperation assay for tumor promoters. *Carcinogenesis*, **4**, 873-877 (IARC, 1996 から引用)
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F. (1985) Reproductibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ Mutagen* **7**,1-248. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Ellis, H.V., Hagensen, J.H., Hodgson, E.J.R.Jr., Minor, J.L. Hong, C., Ellis, E.R., Girvin, J.D., Helton, D.O., Herndon, B.L. and Lee, C. (1979) Mammalian toxicity of munition compounds. Phase III:Effects of life-time exposure. Part I:2,4-Dinitrotoluene. Final report No. 7, Midwest Research Institute, Project 3900-B
- Ellis, H.V., Hodgson, J.R., Hwang, S.W. et al. (1978) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase I. Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, disposition and metabolism and Ames tests of additional compounds. Progress report no. 6. Midwest Research Institute. Kansas City, MO. Contract no. DAMD 17-74-C-4073, AD A069 444
- Ellis, H.V., Hong, C.B. and Lee, C.C. (1984) Summary of toxicity of nitrotoluenes. Progress Report No.11, Midwest Research Institute, Project 3900-B (1979) zitiert in:“CRC Critical Rev. Toxicol.”, **13**, 217-234 (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Ellis, H.V., Hong, C.B., Lee, C.C., Dacre, J.C. and Glennon, J.P. (1985) Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene. Part I: Beagle dog. *J.Am. Coll. Toxicol.*, **4**, 233-242.
- Emtestam, L. and Forsbeck, M. (1985) Occupational photosensitivity to dinitrotoluene. *photodermatology*, **2**, 120-121 (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1987) Dinitrotoluenes (Methyldinitrobenzenes), BUA Report No.12 (July 1987), S. Hirzel Verlag. Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Dinitrotoluene, Spplementary reports I, BUA Report No.114, S. Hirzel Verlag. Stuttgart.

- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI 1:332.
- George, S.E., Kohan, M.J. and Warren, S.H. (1996) Hepatic DNA adducts and production of mutagenic urine in 2,6-dinitrotoluene-treated B6C3F<sub>1</sub> male mice. *Cancer Lett.*, **102**, 107-111. (ATSDR, 1998 から引用)
- Hallas, L.E. and Alexander, M. (1983) Microbial transformation of nitro aromatic compounds in sewage effluent. *Appl. Environ. Microbiol.*, **45**, 1234-1241. (GDCh BUA, 1987; ATSDR, 1998 から引用)
- Hamill, P.V.V., Steinberger, E., Levine, R.J., Rodriguez-Rigau, L.J., Lemeshow, S. and Avrunin, J.S. (1982) The epidemiologic assessment of male reproductive hazard from occupational exposure to TDA and dinitrotoluene. *J. Occup. Med.*, **24**, 985-993. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M. Hazelden, K.P., MacKenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, **7**, 29-8. (IARC, 1996 から引用)
- Hawkins, D.R., Elson, L.F., Girkin, R. and Dighton, M. (1991) The absorption and excretion of <sup>14</sup>C -2,6-dinitrotoluene after oral, dermal and inhalation administration. Huntingdon Research Center Ltd (Huntingdon England , unpublished report No. CMA 3/901373 from the 14.10.1991 to Chemical Manufacturers Association (Washington, USA)(GDCh BUA, 1992 から引用)
- Heitmuller, P. T., Hollister, T. A. and Parrish, P. R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- Holen, I., Mikalsen, S.O. and Sanner, T. (1990) Effects of dinitrotoluenes on morphological cell transformation and intercellular communication in Syrian hamster embryo cells. *J. Toxicol. Environ. Health*, **29**, 89-98.
- Hong, C.B., Ellis, J.V., and Lee, C.C. et al. (1985) Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-din-itrotoluene. Part III. CD-1 mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **4**, 257-269.
- Howard, P.H. (1989) Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals, Large Production and priority pollutants. Lewis Publishers, Florida.
- Huang, Q., Wang, L. and Han, S. (1995) The genotoxicity of substituted nitrobenzenes and the quantitative structure-activity relationship studies. *Chemosphere.*, **30**, 915-923
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1996) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. **65**, 309-368, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jackson, G.C. and Hardy, C.J. (1991) 2,6-dinitrotoluen. Acute (6-hour) inhalation study in rats. Huntingdon Research Center Ltd. (Huntingdon, England), unpublished report No. CMA 4/901844 from the 25.09.1991 to Chemical Manufacturers Association. (Washington, USA)(GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kanerva, L., Laine, R., Jolanki, R., Tarvainen, K., Estlander, T. and Helander, I. (1991) Occupational allergic contact dermatitis caused by nitroglycerin. *Contact Derm.*, **24**, 356-362. (IARC, 1996 から引用)
- Kedderis, G.L., Dyroff, M.C. and Rickert, D.E. (1984) Hepatic macromolecular binding of the hepatocarcinogen 2,6-DNT and its 2,4-isomer in vivo; modulation by the sulfotransferase inhibitors pentachlorophenol and 2,6-dichloro-4-nitrophenol. *Carcinogenesis*, **5**, 1199-1204.
- Kligerman, A.D., Wilmer, J.L. and Erexson, G.L. (1982) The use of rat and mouse lymphocytes to study cytogenetic damage after in vivo exposure to genotoxic agents. In: Bridges, B.A., Butterworth, B.E. Weinstein, I.B., eds, Indicators Genotoxic Exposure (Banbury Report 13), Cold Spring Harbor, CSH Press, pp.277-291
- Korolev, A.A., Voitsekhovskaya, T.V., Bogdanov, M.V. and Zakharova, T.A. (1977) Experimental data for hygienic standardization of dinitrotoluene and trinitrobenzene in reservoirwaters. *Gig. Sanit.* **42**, 17-20
- Kozuka, H., Mori, M.-A. and Naruse, Y. (1979) Studies on the metabolism and Toxicity of dinitrotoluenes. Toxicological study of 2,4-Dinitrotoluene (2,4-DNT) in rats in long term feeding. *J. Toxicol. Sci.*, **4**, 221-228. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res.*, **24** (1), 31-38.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to daphnia magna in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23** (4): 501-510.
- La, D.K. and Froines, J.R. (1992a) Comparison of DNA adduct formation between 2,4- and 2,6-dinitrotoluene by <sup>32</sup>P-postlabelling analysis. *Arch. Toxicol.*, **66**, 633-640.
- La, D.K. and Froines, J.R. (1992b) <sup>32</sup>P-Postlabelling analysis of DNA adducts from Fischer-344 rats administered 2,4-diaminotoluene. *Chem. Biol. Interactions*, **83**, 121-134 (IARC, 1996 から引用)

- La, D.K. and Froines, J.R. (1993) Comparison of DNA binding between the carcinogen 2,6-dinitro- toluene and its noncarcinogenic analog 2,6-diaminotoluene. *Mutat. Res.*, **301**, 79 -85.
- Lane, R.W., Simon, G.S., Dougherty, R.W., Egle, J.L.Jr. and Borzelleca, J.F. (1985) Reproductive toxicity and lack of dominant lethal effects of 2,4-dinitrotoluene in the male rat. *Drug Chem. Toxicol.*, **8**, 265-280. (IARC, 1996 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lee, C.C., Dilley, J.V., Hodgson, J.R. et al. (1975) Mammalian toxicity of munition compounds: Phase I. Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, and disposition and metabolism. Report no. 1. Contract DAMD17-74-c-4073; Midwest Research Institute Project No. 3900-B.
- Lee, C.C., Ellis, H.V., Kowalski, J.J., Hodgson, J.R., Short, R.D., Bhandari, J.C., Reddig, T.W. and Minor, J.L. (1976) Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II :Effects of multiple dose exposure. Part III : 2,6-Dinitrotoluene. Midwest Research Institute, Progress Report No. 4, Project No. 3900-B., Kansas City.
- Lee, C.C., Ellis, H.V., Kowalski, J.J. et al. (1978) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase II: Effects of multiple doses. Part II: 2,4-Dinitrotoluene. Progress report No. 3. Midwest Research Institute, Kansas City, MO. Contract No. DAMD 17-74-C-4073. (ATSDR, 1998 から引用)
- Lee, C.C., Hong, C.B., Ellis, H.V., Dacre, J.C. and Glennon, J.P. (1985) Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene. Part II. CD rats. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **4**, 243-256
- Leonard, T.B., Adams, T. and Popp, J.A. (1986) Dinitrotoluene isomer-specific enhancement of the expression of diethylnitrosamine-initiated hepatocyte foci. *Carcinogenesis*, **7**, 1797-1803. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Leonard, T.B., Graichen, M.E. and Popp, J.A. (1987) Dinitrotoluene isomer-specific hepatocarcinogenesis in F344 Rats. *J. natl Cancer Inst.*, **79**, 1313-319.
- Leonard. T.B., Lyght, O. and Popp, J.A. (1983) Dinitrotoluene structure-dependent initiation of hepatocytes in vivo. *Carcinogenesis*, **4**, 1059-1061. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Levine, R.J., Andjelkovich, D.A., Kersteter, S.L., Arp, E.W., Balogh, S.A., Blunden, P.B. and Stanley, J.M., (1986) Heart disease in workers exposed to dinitrotoluene. *J. Occup. Med.*, **28**, 811-816. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Levine, R.J., Turner, M.J., Crume, Y.S., Dale, M.E., Starr, T.B. and Rickert, D.E. (1985) Assessing exposure to dinitrotoluene using a biological monitor. *J. Occup. Med.*, **27**(9), 627-638. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Liu, D.H.W., Spanggord, R.J. and Bailey, H.C. (1976) Toxicity of TNT wastewater (pink water) to aquatic organisms. Contract No. DAMD 17-75-C-5056, Defense Technical Information Center, No.ADA031067, U.S. Army Med. Res. Develop. Command, Washington, D.C. :33.
- Liu, D.H.W., Spanggord, R.J., Bailey, H. C., Javitz, H.S. and Jones, D.C.L. (1984b) Toxicity of TNT wastewaters to aquatic organisms. Volume 2. Acute toxicity of condensate wastewater and 2,4-Dinitrotoluene Report LSU-4262-Vol 2; Order No. AD-A142145, 70 pp. Avail. NTIS, from Gov. Rep. Announce. Index (U.S.) 84 (19), 63.
- Liu, D.H.W., Thomson, K. and Anderson, A.C. (1984a) Identification of nitroso compounds from biotransformation of 2,4-dinitrotoluene. *Appl. Environ. Microbiol.*, **47**, 1295-1298.
- Long, L.M. and Rickert, D.E. (1982) Metabolism and excretion of 2,6-dinitro-[14C]toluene in vivo and in isolated perfused rat livers. *Drug Metab. Dispos.*, **10**, 455-458.
- Loveday, K.S., Lugo, M.H., Resnick, M.A. et al. (1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: II. Results with 20 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, **13** 60-94.
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用)
- McGee, L.C., McCausland, A., Plume, C.A. et al. (1942) Metabolic disturbances in workers exposed to dinitrotoluene. *Am. J. Digest. Dis.*, **9**, 329-331. (IARC, 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- McGee, L.C., Reed, H.L., Nereim, T.J. et al. (1947) Metabolic disturbances in workers exposed to dinitrotoluene during World War II. *Gastroenterology*, **8**, 293-295. (ATSDR, 1998 から引用)
- McGown, E.L., Knudsen, J.J., Makovec, G.T., et al., (1983) Fourteen-day feeding Study of 2,4-Di- nitrotoluene in male and female rats. U.S. army medical reserch and development command, division of research support, letterman army institute of research. (ATSDR, 1998 から引用)
- Medinsky, M.A. and Dent, J.G. (1983) Biliary excretion and enterohepatic circulation of 2,4-dinitrotoluene metabolites in Fischer-344 Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**, 359-366. (ATSDR 1998 から引用)
- Mirsalis, J.C. and Butterworth, B.E. (1982) Induction of unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes following in vivo treatment with dinitrotoluene. *Carcinogenesis*, **3**, 241-245.

- Mirsalis, J.C., Hamm, T.E., Jr., Sherill, J.M. and Butterworth, B.E. Role of gut flora in the genotoxicity of dinitrotoluene. *Nature*, **295**, 322-323. (GDCh BUA から引用)
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. Steinmetz, K.L. et al. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: Testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 155-164.
- Mori, M.A., Naruse, Y. and Kozuka, H. (1977) Studies on the metabolism and toxicity of dinitrotoluenes on the excretion and distribution of tritium-labelled 2,4-dinitrotoluene ( $^3\text{H}$ -2,4-DNT) In the rat. *Radioisotopes*, **26**, 780-783(GDCh BUA, 1987 から引用)
- Mori, M.A., Naruse, Y. and Kozuka, H. (1978) Studies on the metabolism and toxicity of dinitrotoluenes. Changes of excretion, distribution and metabolism of  $^3\text{H}$ -2,4-dinitrotoluene ( $^3\text{H}$ -2,4-DNT) in rats. *Radioisotopes*, **29**, 338-340. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mori, M.A., Sayama, M., Shoji, M. et al. (1997) Bihar-y excretion and microfloral transformation of major confugated metabolites of 2,4-dinitrotoluene and 2,6-dinitrotoluene in the male Wistar rat. *Xenobiotica*, **27**, 1225-1236. (ATSDR 1998 から引用)
- Mori M, A., Shoji, M., Dohrin, M., Kawagoshi, T., Honda, T. and Kozuka, H. (1996) Further Studies on the Urinary Metabolites of 2,4-Dinitrotoluene and 2,6-Dinitrotoluene in the Male Wistar Rat. *Xenobiotica*, **26**, 79-88. (ATSDR 1998 から引用)
- NCI, National Cancer Institute (1978) Bioassay of 2,4-dinitrotoluene for possible carcinogenicity. CAS No. 121-14-2. Washington, DC: National Cancer Institute, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Oda, Y., Shimada, T., Watanabe, M., Ishidate, M.Jr. and Nohmi, T. (1992) A sensitive umu test system for the detection of mutagenic nitroarenes in Salmonella typhimurium NM1011 having a high nitroreductase activity. *Mutat. Res.*, **272**, 91-99.
- Oda, Y., Yamazaki, H., Watanabe, M., Nohmi, T. and Shimada, T. (1993) Highly sensitive umu test system for the detection of mutagenic nitroarenes in Salmonella typhimurium NM3009 having high O-acetyltransferase and nitroreductase activities. *Environ. Mol. Mutag.*, **21**, 357-364.
- Ozturk, K. and Durusoy, M. (1999) The detection and comparison of the genotoxic effects of some nitro aromatic compounds by the umu and SOS chromotest systems. *Toxicol Lett.*, Jul **30**;108(1) 63-68
- Pearson, J.G., Glennon, J.P., Barkley, J.J. and Highfill, J.W. (1979) An approach to the toxicological evaluation of a complex industrial wastewater. In: Marking, L. L and Kimerle, R. A. (Eds.), *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment*, 2nd Symposium, ASTM STP 667, Philadelphia, PA: 284-301 (Author Communication Used). (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Perkins, R.G. (1919) A study of the munitions intoxications in France. *U.S. Pub. Health Rep.*, **34**, 2335-2374. (ATSDR 1998 から引用)
- Popp, J.A. and Leonard, T.B. (1982) The use of *in vivo* hepatic initiation-promotion systems in understanding the hepatocarcinogenesis of technical grade dinitrotoluene. *Toxicol. Pathol.*, **10**, 190-196. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- Price, C.J., Tyl, R.W., Marks, T.A., Paschke, L.L., Ledoux, T.A. and Reel, J.R., (1985) Teratologic evaluation of dinitrotoluene in the Fischer 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 948-961.
- Reddy, M.V., Gupta, R.C., Randerath, E. and Randerath, K. (1984)  $^{32}\text{P}$ -postlabeling test for covalent DNA binding of chemicals *in vivo*; Application to a variety of aromatic carcinogens and methylating agents. *Carcinogenesis*, **5**, 231-243. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- Rickert, D.E. and Long, R.M. (1980) Tissue distribution of 2,4-dinitrotoluene and its metabolites in male and female Fischer-344 rats *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 286-293. (GDCh BUA, 1987; IARC 1996 から引用)
- Rickert, D.E. and Long, R.M. (1981) Metabolism and excretion of 2,4-dinitrotoluene in male and female Fischer-344 rats after different doses. *Drug. Metab. Dispos.*, **9**, 226-232. (IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Rickert, D.E., Butterworth, B.E. and Popp, J.A. (1984) Dinitrotoluene: acute toxicity, oncogenicity, genotoxicity, and metabolism. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **13**, 217-234. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Rickert, D.E., Schnell, S.R. and Long, R.M. (1983) Hepatic macromolecular covalent binding and intestinal disposition of [ $^{14}\text{C}$ ]dinitrotoluenes. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **11**, 555-567.
- Sayama, M., Mori, M., Shirokawa, T. et al. (1989) Mutagenicity of 2,6-dinitrotoluene and its metabolites and their related compounds in Salmonella typhimurium. *Mutat. Res.*, **226**, 181-184. (GDCh BUA, 1992; IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Sayama, M., Mori, M., Shoji, M., Uda, S., Kakikawa, M., Kondo, T. and Kodaira, KI. (1998) Mutagenicities of 2,4- and 2,6-dinitrotoluenes and their reduced products in Salmonella typhimurium nitroreductase- and O-acetyltransferase-overproducing Ames test strains. *Mutat Res.*, Dec **3**, 420(1-3) 27-32

- Schut, H.A.J., Loeb, T.R., Grimes, L.A. and Stoner, G.D. (1983) Distribution, elimination and test for carcinogenicity of 2,6-dinitrotoluene after intraperitoneal and oral administration to strain A mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **12**, 659-660. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Schut, H.A.J., Loeb, T.R. and Stoner, G.D. (1982a) Distribution, elimination, and test for carcinogenicity of 2,4-dinitrotoluene in strain A mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 213-220. (GDCh BUA, 1987; IARC 1996 から引用)
- Schut, H.A.J., Loeb, T.R. and Stoner, G.D. (1982b) Elimination and metabolism of 2,4-dinitrotoluene (2,4-DNT) after i.p. and p.o. administration to A/J mice. *Pharmacologist*, **24**, 96. (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Shoji, M., Mori, M., Moto-o, K., Kozuka, H. and Honda, T. (1985) High-performance liquid chromatographic determination of urinary metabolites of 2,4-dinitrotoluene in Wistar rats. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1687-1693. (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Res.*, **113**, 357-391. (GDCh BUA, 1987; IARC, 1996 から引用)
- Soares, E.R. and Lock, L.F. (1980) Lack of an indication of mutagenic effects of dinitrotoluenes and diaminitoluenes in mice. *Environ. Mutag.*, **2**, 111-124.
- Spangford, R.J., et al. (1981) Environmental fate studies on certain munition wastewater constituents. Phase 3, Part 2, Laboratory Studies. NTIS AD-A131 908 pp58. (Howard, 1989 から引用)
- Spangford, R.J. and Suta, B.E. (1982) Effluent analysis of wastewater generated in the manufacture of 2,4,6-trinitrotoluene. 2. Determination of a representative discharge of etherextractable components. *Environ. Sci. Technol.*, **16**, 233-236. (ATSDR, 1998; IARC, 1996 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.  
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stayner, L.T., Dannenberg, A.L., Bloom, T. et al. (1993) Excess hepatobiliary cancer mortality among munitions workers exposed to dinitrotoluene. *J. Occup. Med.*, **35**, 291-296. (IARC 1996 から引用)
- Stayner, L.T., Dannenberg, A.L., Thun, M., Reeve, G., Bloom, T., Boeniger, M. and Halperin, W. (1992) Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, 34-43. (IARC 1996 から引用)
- Stoner, G.D., Greisiger, E.A., Schut, H.A.J., Pereira, M.A., Loeb, T.R., Klaunig, J.E. and Branstetter, D.G. (1984) A comparison of the lung adenoma response in strain A/J mice after intraperitoneal and oral administration of carcinogens. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 313-323. (GDCh BUA, 1987; IARC 1996; ATSDR, 1998 から引用)
- Styles, J.A. and Cross, M.F. (1983) Activity of 2,4,6-trinitrotoluene in an in vitro mammalian gene mutation assay. *Cancer Lett.* **20**, 103-108.
- Swenberg, J.A., Rickert, D.E., Baranyi, B.L. and Goodman, J.I. (1983) Cell specificity in DNA binding repair of chemical carcinogens. *Environ. Health Perspect.* **49**, 155-163.
- Tabak, H.H., Quaze S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **53**, 1503-1518.
- Turner, M.J. Jr., Levine, R.J., Nystrom, D.D., Crume, Y.S. and Rickert, D.E. (1985) Identification and quantification of urinary metabolites of dinitrotoluenes in occupationally exposed humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **80**, 166-174. (IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Tyson, C.A., Dilley, J.V., Sasmore, D.P., Spangford, R.J., Newell, G.W. and Dacre, J.C. (1982) Single-dose and repeated-exposure toxicity of a complex wastewater from munitions manufacturing plants. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 545-564
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No.68-01-4646, U.S.EPA : 9 p.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) ECOTOX (ECOTOXicology) database.  
(<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- van den Dikkenberg, R.P., Canton, H. H., Mathijssen-Spiekman, L. A. M. and Roghair, C. J. (1989) The usefulness of

- gasterosteus aculeatus-the three-spined stickleback-as a test organism in routine toxicity testing. Rep.No.718625003, Natl.Inst.Public Health Environ.Protection, Bilthove n:22.
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D. Haun, C.C. and Kinkead, E.R. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. Toxicol. Appl. Pharmacol., **42**, 417-423. (IARC, 1996 から引用)
- Woodruff, R.C., Mason, J.M. Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in Drosophila. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., **7**, 677-702. . (IARC, 1996; ATSDR 1998 から引用)
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with Tetrahymena pyriformis. Sci. Total Environ., **43**, 149-157.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 平成 13 年度 化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第 53 号.
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1975) 通商産業広報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
- 有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京.

## CERI 有害性評価書 ジニトロトルエン

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。