

有害性評価書

Ver. 1.1

No.51

ジニトロトルエン

Dinitrotoluene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-157

CAS 登録番号：25321-14-6

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制.....	2
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報.....	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報.....	3
4.3 排出源情報.....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命.....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性.....	6
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6

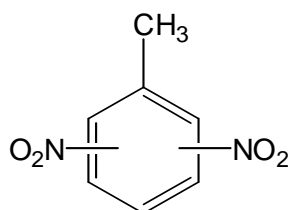
6.1.1	微生物に対する毒性	6
6.1.2	藻類に対する毒性.....	8
6.1.3	無脊椎動物に対する毒性	10
6.1.4	魚類に対する毒性.....	12
6.1.5	その他の水生生物に対する毒性	14
6.2	陸生生物に対する影響.....	14
6.2.1	微生物に対する毒性	14
6.2.2	植物に対する毒性.....	14
6.2.3	動物に対する毒性.....	15
6.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	16
7.	ヒト健康への影響.....	17
7.1	生体内運命	17
7.2	疫学調査及び事例.....	22
7.3	実験動物に対する毒性.....	25
7.3.1	急性毒性	25
7.3.2	刺激性及び腐食性.....	27
7.3.3	感作性	27
7.3.4	反復投与毒性.....	27
7.3.5	生殖・発生毒性.....	31
7.3.6	遺伝毒性	33
7.3.7	発がん性	43
7.4	ヒト健康への影響 (まとめ).....	51
文 献	53
有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧	64
有害性評価報告書外部レビュー一覧	64

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。

- 1.1 物質名 : ジニトロトルエン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-446
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-157
- 1.4 CAS登録番号 : 25321-14-6 (異性体混合物)^{注)}
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)

1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $C_7H_6N_2O_4$
- 1.7 分子量 : 182.14

2. 一般情報

2.1 別名

メチルジニトロベンゼン、ジニトロフェニルメタン、DNT

2.2 純度

99%以上^{注)}

(化学物質評価研究機構, 2002)

注：一般的な製品の含有量は、2,4-体=約 75%、2,6-体=約 20%

2.3 不純物

ニトロトルエン

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

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: 危険物第五類二ト口化合物

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

外 観: 黄色固体 (U.S. NLM:HSDB, 2002)

融 点: 71 (2,4-体)、66 (2,6-体) (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)

沸 点: 300 (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 (2,4-体、密閉式)、207 (2,6-体、密閉式) (IPCS, 1999)

発 火 点: 約 400 注) (EU:IUCLID, 2000)

爆 発 限 界: データなし

比 重: 1.3208 g/mL (2,4-体、71)、1.2833 g/mL (2,6-体、111)
(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)

蒸 気 圧: 0.020 Pa (2,4-体、22)、0.075 Pa (2,6-体、25) (IPCS, 1999)

分 配 係 数: オクタノール/水分配係数 log Kow = 1.98 (2,4-体、測定値)、2.10 (2,6-体、測定値)
2.08 (推定値)注) (SRC:KowWin, 2002)

解 離 定 数: 解離基なし

スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント注)

m/z 165 (基準ピーク = 1.0)、89 (0.65)、63 (0.31)、30 (0.27) (NIST, 1998)

吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc = 370 注) (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)

溶 解 性: 水: 270 mg/L (2,4-体、22) (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注): 可溶

(化学物質評価研究機構, 2002)

ハ ン リー 定 数 $1.94 \times 10^{-8} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ 注) ($1.92 \times 10^{-13} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25)、推定値)

(SRC:PhysProp, 2002)

換算係数:(気相、20) 1 ppm = 7.58 mg/m³注)、1 mg/m³ = 0.132 ppm注)

注：ニトロ基の位置を特定しないジニトロトルエン

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ジニトロトルエンの2002年度の製造・輸入量は21,662トンと報告されている(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。なお、一般製品中のジニトロトルエン各異性体の含有率は、それぞれ2,4-DNTが約75%、2,6-DNTが約20%である(1.参照)。

また、別途調査したところ、ジニトロトルエンの1997年から2001年までの5年間の国内使用量は表4-1の通りであった(製品評価技術基盤機構, 2003)。国内使用量は横ばい傾向にある。

表4-1 ジニトロトルエンの国内使用量(トン)

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

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.2 用途情報

ジニトロトルエンの用途及びその使用割合は表4-2の通りである(製品評価技術基盤機構, 2003)。

ジニトロトルエンは、主にトルエンジアミン、火薬の中間体、染料の有機合成原料として使用される。

表4-2 ジニトロトルエンの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

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a)(以下、2001年度PRTRデータ)によると、ジニトロトルエンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ10トン、公共用水域へ4トン(すべて海域への排出)、廃棄物として43トン、下水道に31トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体からの排出量

は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、ジニトロトルエンの対象業種別の環境媒体（大気、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に整理した（経済産業省，環境省，2003a）。

表 4-3 ジニトロトルエンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） ¹⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
化学工業	10	4	0	31	43	-	-	-	14	100
武器製造業	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0
合計 ³⁾	10	4	0	31	43	0	0	0	14	100

（経済産業省，環境省，2003a）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

- : 届出なし又は推計されていない。

なお、2001 年のジニトロトルエンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会，2002）からジニトロトルエンの製造段階における排出量は、大気へ 10 トン、水域へ 3 トン、土壌へ 0 トン と推定される（製品評価技術基盤機構，2003）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのジニトロトルエンの排出量のほとんどは、製造段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、ジニトロトルエンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省，環境省，2003b）。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のジニトロトルエンの排出源の情報は入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

ジニトロトルエンは、大部分がトルエンジアミンの有機合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、トルエンジアミンの製造段階、ジニトロトルエンを原料としたトルエンジアミン、火薬の中間体、染料原料の製造段階からの排出と考えられる。

ジニトロトルエンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ10トン、水域へ4トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、2,4-ジニトロトルエン (2,4-DNT) 及び 2,6-ジニトロトルエン (2,6-DNT) のOHラジカルとの反応速度定数が $2.2 \times 10^{-13} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は2~3か月と計算される。

b. オゾンとの反応性

ジニトロトルエン (DNT) のオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

DNTの硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

a. 加水分解性

DNTには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

b. 光分解性

2,4-DNTの1ppm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、3.7、2.7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、2,4-DNT以外のDNTの水中における光分解性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2.2 生分解性

DNT混合物(2,4-体 82.1%、2,6-体 17.9%)は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度100mg/L、活性汚泥濃度30mg/L、試験期間2週間の条件において、生物化学的酸素消費量(BOD)測定での分解率は0%であり、難分解性と判定されている。なお、吸光光度測定及びガスクロマトグラフ(GC)測定での分解率はいずれでも0%であった(通商産業省, 1975)。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)。

DNTの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 (Spanggard 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。

嫌気条件においても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)。

5.2.3 下水処理による除去

DNTの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

DNTは、土壌吸着係数 K_{oc} の値370(3章参照)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。なお、DNTについては、水への溶解度は270 mg/L(2,4-体、22℃)で、蒸気圧は0.020 Pa(2,4-体、22℃)である。ヘンリー定数は 1.94×10^{-8} Pa \cdot m³/mol(25℃)と小さい(3章参照)。

以上及び5.2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少ないと推定される (Lyman et al., 1990)。

5.4 生物濃縮性

DNTは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた8週間の濃縮性試験で、水中濃度が0.25 mg/L及び0.025 mg/Lにおける濃縮倍率はそれぞれ0.6～2.9及び3.2～21.2であり、濃縮性が無い又は低いと判定されている (経済産業省, 1975)。なお、試験には2,4-体が82.1%、2,6-体が17.9%のDNT混合物を用いた。

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 微生物に対する毒性

ジニトロトルエンの微生物に対する毒性試験結果を表6-1に示す。

細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、各異性体での最小の毒性値は、藍色細菌で

は生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) が、2,3-DNT では 0.22 mg/L、2,4-DNT では 0.13 mg/L、2,6-DNT では 0.5 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1976)。原生動物では繊毛虫類 (*Uronema parduczi*)の増殖阻害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC₅) の 1.6 mg/L (2,3-DNT) 及び 0.55 mg/L (2,4-DNT)、鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*)の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 11 mg/L (2,6-DNT) であった (Bringmann, 1978; Bringmann and Kuhn, 1980)。

原生動物種に関しては2,3-DNT、2,4-DNTよりも2,6-DNTの方が影響が小さいと考えられた。

表6-1 ジニトロトルエンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
2,3-DNT					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	0.22 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュート 芽入)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	9 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	6.0 (n)	Deneer et al., 1989
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	5.9 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.8 (n)	Bringmann et al., 1980
2,4-DNT					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	0.13 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
<i>Pseudomonas putida</i> (シュート 芽入)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	64 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	51.3 (n)	Deneer et al., 1989
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	0.98 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	0.55 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	13 (n)	Bringmann et al, 1980
2,6-DNT					
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	0.5 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976

生物種	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Pseudomonas putida</i> (シロト' 母)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	26 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	2.9 (n)	Deneer et al., 1989
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	11 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	23 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 20 (n)	Bringmann et al, 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	100 (n)	Yoshioka et al., 1985
3,4-DNT					
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	6.9 (n)	Deneer et al., 1989

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

DNT の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス、クロレラ及び水生植物のウキクサを用いた生長阻害試験について報告されている。こ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 EC₁₀ 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 EC₁₀ が 1.3 mg/L (バイオマス)、2,6-DNT では 72 時間 EC₁₀ 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 EC₅₀ は 0.4 mg/L であった (U.S. EPA, 1978)。

表6-2 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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
2,3-DNT 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	1.37 (n)	U.S EPA, 1978
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ'スム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	0.83 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.91 (n)	Deneer et al., 1989
2,4-DNT 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	止水	25	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	2.60 (n)	Dodard et al., 1999
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ'スム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	2.7 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネ'スム)	止水	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害 ハ'イ'ス 生長速度 ハ'イ'ス 生長速度	1.3 1.9 3.0 6.3 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.91	Deneer et al., 1989
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、 コキヅナ)	止水	25	96 時間 EC ₅₀ 96 時間 NOEC	生長阻害 葉状体数	1.6 0.32 (n)	Adema & Zwart, 1984
2,6-DNT 淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	止水	25	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	16.4 (n)	Dodard et al., 1999
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ'スム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	12 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネ'スム)	止水	24	72 時間 EC ₁₀ 72 時間 EC ₅₀	生長阻害 ハ'イ'ス 生長速度 ハ'イ'ス 生長速度	4.2 9.5 11 20 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	6.8 (n)	Deneer et al., 1989
3,4-DNT 淡水						
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	OECD 201 止水	23	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.74 (n)	Deneer et al., 1989
2,3-DNT 海水						

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
			96 時間 EC ₅₀	生長阻害		
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スイトマ)	止水	ND			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*、 2) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

DNTの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表6-3に示す。

DNTの急性毒性については、淡水種の甲殻類としてオオミジンコ、昆虫類のユスリカ及び貧毛類のオヨギミズを用いた報告がある。そのうちオオミジンコの急性毒性について、2,3-DNTでは48時間LC₅₀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EC₅₀(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EC₅₀(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と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EC₅₀は0.59 mg/Lであった (U.S. EPA, 1978)。

表6-3 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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
2,3-DNT 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	4.7 (n)	Pearson et al., 1979
		U.S. EPA 止水	22±1	173	8	24時間LC ₅₀ 48時間LC ₅₀	>2.8 0.66 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24時間EC ₀ 24時間EC ₅₀ 24時間EC ₁₀₀ 遊泳阻害	3.1 3.9 4.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		NEN ¹⁾ 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	5.6 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN ¹⁾ 6502 半止水				21日間NOEC 遊泳阻害 成長	1.7 1.0 (n)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
2,4-DNT 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ミシノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	31-45	7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	35 (m)	Liu et al., 1976
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 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 ₅₀ 遊泳阻害	35.0 (n)	Pearson et al., 1979
		止水	25	ND	6.8- 7.4	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	38 (n)	Kuhn et al., 1989
		半止水			7	21 日間 NOEC 繁殖	0.02 (m)	
		NEN ¹⁾ 6501 止水	20 ± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	33.9 (n)	Deneer et al., 1989
NEN ¹⁾ 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	0.60 1.0 (n)			
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、 スズカ科の一種)	ふ化後 24 時間 以内	U.S. EPA 流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	22.5 (m)	Liu et al., 1984b
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、 ミミズ科の 一種)	不明	U.S. EPA 流水	21	45	7.0- 7.6	48 時間 LC ₅₀	47.2 (m)	Liu et al., 1984b
2,5-DNT 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ミシノ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.4 (n)	Pearson et al., 1979
2,6-DNT 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ミシノ)	生後 24 時間 以内	止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 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 ₅₀ 遊泳阻害	21.7 (n)	Pearson et al., 1979
		止水	25	ND	7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	20 (n)	Kuhn et al., 1989
		半止水				21 日間 NOEC 繁殖	0.06 (m)	
		NEN ¹⁾ 6501 止水	20 ± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	33.9 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN ¹⁾ 6502 半止水				21 日間 NOEC 遊泳阻害 成長	9.6 1.0 (n)	
3,4-DNT 淡水								

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾ)	生後 24時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.1 (n)	Pearson et al., 1979
	生後 24時間 以内	NEN ¹⁾ 6501 止水	20± 0.5	200	8.4 ± 0.1	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.6 (n)	Deneer et al., 1989
		NEN ¹⁾ 6502 半止水				21日間 NOEC 遊泳阻害 成長	1.1 0.32 (n)	
3,5-DNT 淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシゾ)	生後 24時間 以内	U.S. EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	45.1 (n)	Pearson et al., 1979
2,3-DNT 海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドショリフ ^o 、 アミ科)	ND	ND	ND	ND	ND	96時間 LC ₅₀	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 Instituut) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

DNTの魚類に対する毒性試験結果を表6-4に示す。

淡水魚に対する急性毒性として、ブルーギルの96時間LC₅₀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LC₅₀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LC₅₀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LC₅₀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ィ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LC₅₀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LC₅₀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LC₅₀が2.3 mg/L (Heitmuller et al., 1981)であった。

表6-4 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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
2,3-DNT 淡水								
<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 ₅₀	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 ₅₀	1.8 (n)	Bailey & Spanggard, 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 ₅₀	0.33 (n)	Buccafusco et al., 1981
2,4-DNT 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ)	0.6 g 3.3 cm	U.S. EPA 止水	20	45	7.8	96 時間 LC ₅₀	31 (m)	Liu et al., 1976
	稚魚	U.S.EPA 止水	20	26	7.2- 8.6	96 時間 LC ₅₀	32.5 (n)	Pearson et al., 1979
	約 90 日齢	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28.5	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20-21	31	7.9- 8.8	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	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 ₅₀	24.3 (m)	Geiger et al., 1990
26-34 日齢	ASTM 流水	20	45	7.8	96 時間 LC ₅₀	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 ₅₀	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 ₅₀	> 16	
	7 日齢					7 日間 LC ₅₀	2 (n)	
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	稚魚	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	13.5	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20-21	27	7.0- 7.5	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	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 ₅₀ 28 日間 LC ₅₀	> 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 ₅₀	13.6	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	13.0	17	6.9- 8.0	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	13.9 6.3 (m)	
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカフナギ フィッシュ)	ふ化後 3 日 以内	半止水	23	209.43	8.2	7 日間 LC ₅₀ 28 日間 LC ₅₀	6.9 4.9 (n)	Adema et al., 1981
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカマス)	稚魚	U.S.EPA 止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	24.8	Liu et al., 1984b
		U.S.EPA 流水	20.0	25	6.5- 7.4	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	32.0 16.4 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Gasterosteus aculeatus</i> (イソ)	4-5 週齢	半止水	19 ± 1	ND	8.2	96 時間 LC ₅₀	6.3	van den Dikkenberg et al., 1989
	96 時間 EC ₅₀					1.3		
致死、行動	(m)	35 日間 LC ₅₀	2.2					
35 日間 NOEC 成長	0.77 (m)							
2,5-DNT 淡水								
<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 ₅₀	1.3 (n)	Pearson et al., 1979
2,6-DNT 淡水								
<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 ₅₀	19.8 (n)	Pearson et al., 1979
3,4-DNT 淡水								
<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 ₅₀	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 ₅₀	1.5 (n)	Bailey & Spangord, 1983
3,5-DNT 淡水								
<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 ₅₀	22.0 (n)	Pearson et al., 1979
2,3-DNT 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーブ・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 ₅₀	2.3 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内ではDNTのその他の水生生物（両生類等）に対する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではDNTの陸生微生物（土壌中の細菌や菌類）に対する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

2,4-DNTの植物に対する毒性試験結果を表 6-5に示す。

2,4-DNTでのカラスムギ、レタス及びトマト種子を用いた人工土壌試験と水耕試験の報告がある。人工土壌試験は2種類の人工土壌を用いているが、暴露終了時の地上部の重量を指標としたEC₅₀を比較しても大きな差はなかった。人工土壌試験では、生長阻害（地上部の重量）に関する14～21日間EC₅₀が4.9～46 mg/kg 乾土、人工土壌における3種植物の感受性は単子葉

植物のカラスムギでやや低かった。また、水耕試験では3種植物の18～19日間のEC₅₀は、2.1～5.3 mg/Lであった (Adema and Henzen, 1989)。

表 6-5 2,4-ジニトロトルエンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 ¹⁾	文献
<i>Avena sativa</i> (単子葉植物、カラスムギ)	土壌試験 (OECD 208): 土壌 (砂 71.7%、沈泥 17.1%、有機成分 1.4%、pH7.5、水分 80%)	17日間 EC ₅₀ 17日間 NOEC 地上部重量	46 11 mg/kg 乾土	Adema & Henzen, 1989
	土壌 (砂 90.5%、 沈泥 5.8%、有機成分 3.7%、pH5.1、水分 80%)	17日間 EC ₅₀ 17日間 NOEC 地上部重量	35 10 mg/kg 乾土	
	水耕試験: 通気	18日間 EC ₅₀ 18日間 NOEC 地上部重量	5.3 1.1 mg/L	
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタ)	土壌試験 (OECD 208): 土壌 (砂 71.7%、沈泥 17.1%、有機成分 1.47%、pH7.5、水分 80%)	16日間 EC ₅₀ 16日間 NOEC 地上部重量	19 3.2 mg/kg 乾土	
	土壌 (砂 90.5%、 沈泥 5.8%、有機成分 3.7%、pH7.5、水分 80%)	>14日間 EC ₅₀ >14日間 NOEC 地上部重量	13 3.2 mg/kg 乾土	
	水耕試験: 通気	19日間 EC ₅₀ 19日間 NOEC 地上部重量	2.1 1.1 mg/L	
<i>Lycopersicon esculentum</i> (双子葉植物、トマト)	土壌試験 (OECD 208): 土壌 (砂 71.7%、沈泥 17.1%、有機成分 1.47%、pH 7.5、水分 80%)	21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 地上部重量	4.9 3.2 mg/kg 乾土	
	土壌 (砂 90.5%、 沈泥 5.8%、有機成分 3.7%、pH7.5、水分 80%)	>14日間 EC ₅₀ >14日間 NOEC 地上部重量	10 3.2 mg/kg 乾土	
	水耕試験: 通気	19日間 EC ₅₀ 19日間 NOEC 地上部重量	2.1 0.33 mg/L	

1) 設定濃度

6.2.3 動物に対する毒性

DNTの動物に対する毒性影響としては、シマミズを用いた人工土壌試験が報告されている。OECD テストガイドライン (207) に準じたこの試験では、2,4-DNT 及び 2,6-DNT の混合物 (80/20) が使われており、その14日間 LC₅₀ は688 mg/kg 乾土であった (Bayer, 1990)。

6.3 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6-6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、遊泳障害、生長 (成長) 障害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌や原生動物などの報告があり、最小の毒性値は、藍色細菌では生長障害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) であり、2,3-DNT では 0.22 mg/L、2,4-DNT では 0.13 mg/L、2,6-DNT では 0.5 mg/L であった。原生動物では繊毛虫類 (*Uronema parduczi*) の増殖障害を指標とした 20 時間毒性閾値 (EC₅) の 1.6 mg/L (2,3-DNT) 及び、0.55 mg/L (2,4-DNT)、鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖障害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 11 mg/L (2,6-DNT) であった

藻類の生長障害試験では、セレナストラム、セネデスムス、クロレラ、ウキクサ及びスケルトネマを用いた生長障害試験について報告されている。このうち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、淡水種の甲殻類としてオオミジンコ、昆虫類のユスリカ、貧毛類のオヨギミズ及び海産甲殻類のミシッドシュリンプを用いた報告がある。そのうちオオミジンコに対して 2,3-DNT では 48 時間 LC₅₀ 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 EC₅₀ (遊泳障害) 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 EC₅₀ (遊泳障害) 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。

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。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 EC₅₀ 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。

魚類では、2,3-DNT でブルーギルの 96 時間 LC₅₀ は 0.33 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II 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 LC₅₀ 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 LC₅₀ 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 LC₅₀ が 6.3 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 LC₅₀ 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。海水魚では、シーブスヘッドミノアによる 2,3-DNT での 96 時間 LC₅₀ が 2.3 mg/L であった。

両生類等その他の水生生物での毒性影響の報告は得られていない。

陸生生物に関しては、2,4-DNT でのカラスムギ、レタス及びトマト種子を用いた人工土壌試験と水耕試験の報告がある。人工土壌試験では、生長阻害（地上部の重量）に関する14～21日間 EC₅₀ が 4.9～46 mg/kg 乾土、水耕試験では、18～19 日間 EC₅₀ が 2.1～5.3 mg/L であった。また、シママミズの 14 日間人工土壌試験での LC₅₀ が 688 mg/kg 乾土であった。

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の有害性は、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6-6 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) ¹⁾					
	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)	0.91	0.91	-	6.8	0.74	-
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	5.6 1.0 ²⁾	33.9 1.0 ²⁾	-	33.9 1.0 ²⁾	5.6 0.32 ²⁾	-
	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

7. ヒト健康への影響

ジニトロトルエン類 (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)

7.1 生体内運命

a. 吸収

ラットにおける 2,4-および 2,6-DNT の主な代謝経路を図 7-1 に示す。

DNT はヒト、動物で消化管、呼吸器官及び皮膚から容易に吸収される (ATSDR, 1998)。

Rickert ら (1983) は、 ^{14}C -2,4-及び ^{14}C -2,6-DNT のラットへの経口投与で、放射活性が小腸の上部 1/4 から速やかに消失する事実から、DNT は小腸から容易に、ほとんど完全に吸収されることを示唆した (Rickert et al., 1983)。

ラットに 2,4-DNT を経口投与した実験で、投与後 6 時間で血中濃度は最高に達した。2,4-DNT の血中の半減期は 22 時間、肝臓中の半減期は雄で 36 時間、雌で 40 時間であった。肝臓、腎臓、脂肪組織への蓄積はほとんどなかった (Ellis et al., 1979; Mori et al., 1977, 1978; Schut et al., 1982a,b)。

Rickert ら (1983) は放射性同位体で標識した 2,4-及び 2,6-DNT 10 ~ 35 mg/kg を雄ラットに投与した実験で、肝臓中の放射活性の増加は 2 相性を示し、第 1 のピークは投与 1 ~ 2 時間後、第 2 のピークは 8 ~ 12 時間後で、第 2 のピークは 16 日後まで認められた。この現象は DNT の腸肝循環のためと考えられている (Rickert et al., 1983)。

b. 分布

ラットに ^{14}C -2,4-DNT 10 ~ 100 mg/kg を経口投与した実験で、肝臓、腎臓中の放射活性は血漿や赤血球中の放射活性より 5 ~ 10 倍高かった。分布の雌雄差については、雌の赤血球中の放射活性は雄より明らかに高かった。また、雄の腎臓中の 2,4-DNT の濃度は投与後 4 ~ 8 時間でピークに達するのに対し、雌では 1 時間でピークに達し、雄の腎臓中の濃度は雌より 3 ~ 10 倍高かった (Rickert and Long, 1980)。妊娠ラットに ^{14}C -2,4-DNT 35 mg/kg を単回経口投与した実験では、2,4-DNT とその代謝物は胎盤を通過し、胎児に達した。胎児組織中の 2,4-DNT の濃度は親動物と同じであった (Rickert and Long, 1980)。

^3H -2,6-DNT の組織内分布及び排泄を調べるため A/J マウスを用いて 30 週間の実験を行ったが、特定の臓器への選択的な分布はみられなかった (Schut et al., 1983)。

c. 代謝

ヒトにおける DNT の代謝は、作業者の尿で検討された。DNT 製造工場で DNT (工業用) 0.06 ~ 0.59 mg/m³ に暴露された作業員 (17 人) の尿中の主な代謝物は、ジニトロ安息香酸 (2,4-及び 2,6-)、2-アミノ-4-ニトロ安息香酸及びジニトロベンジルグルクロニド (2,4-及び 2,6-) であった。代謝物の量には性差があり、女性 (3 人) では、ジニトロベンジルグルクロニド (2,4-及び 2,6-) が男性より多く検出された。尿中のジニトロ安息香酸、2-アミノ-4-ニトロ安息香酸及びジニトロベンジルグルクロニドの全代謝物に対する割合は、男性でそれぞれ 52.5、37.2 及び 9.5%、女性でそれぞれ 28.8、37.6 及び 33.3% であった (Levine et al., 1985; Turner et al., 1985)。2-(*N*-アセチル)-アミノ-4-ニトロ安息香酸の排泄は男女とも 1% 以下であった (Levine et al., 1985)。

ヒトの肝臓のスライスを用いた実験では、2,6-DNT は 2,6-ジアミノトルエン、2,6-ジニトロベンジルアルコール、2-アミノ-6-ニトロトルエン及び 2,6-ジニトロベンズアルデヒドへ代謝された。一方、ラットの肝臓のスライスでは 2,6-ジアミノトルエンは検出されなかった。2,6-DNT がヒト肝臓中でアミノ誘導体に還元されることは重要である (Chapman, 1991, 1992)。

代謝は主に肝臓で行われるが、腸内細菌によっても起こる。経口投与では尿中に DNT の酸

化及び還元代謝物が検出される。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 (Long and Rickert, 1982)。肝臓ではシトクロム P450 による酸化の代謝が主体で、DNT は酸化されて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 (腸肝循環) (Long and Rickert, 1982; Medinsky and Dent, 1983; Mori et al., 1997; Rickert and Long, 1981)。また、腸内細菌によって生体高分子と結合能を有する代謝物に活性化される (Chadwick et al., 1993; Long and Rickert, 1982)。

2,4-及び 2,6-DNT をラットに投与して胆汁及び尿中の代謝物を分析した報告がある。2,4-及び 2,6-DNT を Wistar ラットの雄に投与した例では、胆汁中に 2,4-及び 2,6-ジニトロベンジルグルクロニドが検出され、それぞれ投与量の約 35 及び 51% と算出された。その他、2-アミノ-4-ニトロトルエン、4-アミノ-2-ニトロトルエン、2,4-ジアミノトルエン及び 4-(*N*-アセチル)-アミノ-2-ニトロ安息香酸は投与量の 0.02-0.12% であった。加えて、2,4-DNT を投与したラットの胆汁中には 2,4-ジニトロベンジルアルコール、2,4-ジニトロベンズアルデヒド及び 2,4-ジニトロ安息香酸 (0.09 ~ 0.14%) が、2,6-DNT を投与したラットの胆汁中には 2,6-ジニトロベンジルアルコール、2-アミノ-6-ニトロトルエン及び 2,6-ジニトロベンズアルデヒドが検出された (Mori et al., 1997)。

2,4-及び 2,6-DNT 75 mg/kg を雄 Wistar ラットに経口投与し、尿中代謝物を分析した実験では、それぞれ相当するジニトロベンジルグルクロニド (投与量の 11 ~ 17%) が主な代謝物であった。その他の尿中代謝物としては 2,4-DNT 投与の場合は、2-アミノ-4-ニトロ安息香酸 (0.71%)、4-アミノ-2-ニトロ安息香酸 (0.52%)、4-アセチルアミノ-2-ニトロ安息香酸 (3.9%)、4-アミノ-2-ニトロトルエン (0.04%)、2,4-ジニトロベンジルアルコール (0.25%)、2,4-ジニトロ安息香酸 (6.9%) 及び 4-アセチルアミノ-2-アミノ安息香酸 (3.4%) であった。2,6-DNT 投与の場合は 2,6-ジニトロ安息香酸 (0.17%)、2-アミノ-6-ニトロトルエン (0.44%) 及び 2,6-ジニトロベンジルアルコール (0.53%) であった (Mori et al., 1996)。

2,4-及び 2,6-DNT の雄 Wistar ラットにおける代謝には明確な違いがある。2,4-DNT の代謝物 2,4-ジニトロベンジルアルコールはアルコール・グルクロニドに抱合されるか、2,4-ジニトロベンズアルデヒドを経由して 2,4-ジニトロ安息香酸へ酸化され、尿中又は胆汁中に排泄される。一方、2,6-DNT の代謝物 2,6-ジニトロベンジルアルコールはアルコール・グルクロニド (主に胆汁中に排泄され、尿中はわずかである) 又は 2,6-ジニトロベンズアルデヒド・ジオール・グルクロニド (胆汁中にわずかに排泄) に代謝される。2,6-ジニトロ安息香酸への酸化は起こらない (Sayama et al., 1989)。

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、2,4-及び 2,6-ジニトロベンジルグルクロニドを加水分解し、還元して相当するアミノニトロベンジルアルコールにする (Mori et al., 1997)。2,4-及び 2,6-ジニトロベンジルグルクロニドを Wistar ラットの腸内細菌とインキュベートした *in vitro* 実験では、前者からは 2,4-ジニトロベンジルアルコール、4-アミノ-2-ニトロベンジルアルコール及び 2-アミノ-4-ニトロベンジルアルコールが、後者からは 2,6-ジニトロベンジルアルコール及び 2-アミノ-6-ニトロベンジルアルコールが検出された。また、中間代謝物としてニトロソ誘導体やヒドロキシルアミノ誘導体が検出された

(Mori et al., 1997)。また、コンベンショナルラットと無菌ラットに 2,4-DNT を投与した比較実験で、無菌ラットが排泄した 4-(*N*-アセチル)-アミノ-2-ニトロ安息香酸と 2-アミノ-4-ニトロ安息香酸の量はコンベンショナルラットに比べ 1/5 ~ 1/10 で、さらに 2,4-DNT 代謝物と生体高分子との結合物は 1/2 であった (Shoji et al., 1985)。腸内細菌が 2,4-DNT の還元代謝に重要な役割を果たしている。

DNT の代謝の性差に関しては、ラットに 2,4-DNT を投与した実験で、雄では雌に比べ多くが胆汁中に排泄されたが、雌では多くがジニトロベンジルグルクロニドとして尿中に排泄された (Ellis et al., 1979)。

Wistar ラットと F344 ラットの代謝については、2,6-DNT を投与した実験で、Wistar ラットの尿中に 2,6-ジニトロ安息香酸が検出されないこと及び F344 ラットの胆汁中に 2,6-ジニトロベンズアルデヒド (抱合体) が検出されないことが、系統差として報告された (Sayama et al., 1989)。

ラット、ウサギ、イヌ、サルを用いた 2,4-DNT の代謝実験で、尿中の主要な代謝物として 2,4-ジニトロベンジルグルクロニド (投与量の 20 ~ 33%) 及び 2,4-アミノニトロベンジルアルコール (投与量の 8 ~ 19%) が検出された。また、マウスでも実験が行われており、それぞれ投与量の約 3% が 2,4-ジニトロベンジルグルクロニド及び 2,4-アミノベンジルグルクロニドとして尿中に検出された (Lee et al., 1978)。

c-1. 毒性発現のメカニズム

血液毒性

DNT の血液毒性は代謝物の芳香族アミンに起因している (7.3.4 反復投与毒性 参照)。例えば、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は酸化剤であり、ヘモグロビン中の第 1 鉄イオンを酸化し、メトヘモグロビンを生成する (Ellis et al., 1979)。

発がん性

肝発がんイニシエーション・プロモーション実験で DNT (工業用) はイニシエーション及びプロモーションの両活性をもっていることが明らかにされた (Leonard et al., 1983, 1986; Mirsalis and Butterworth, 1982) (7.3.7 発がん性 参照)。2,6-DNT は完全発がん物質で、DNT (工業用) の発がん性の原因物質である。B6C3F₁ マウス及び F344 ラットに 2,6-DNT を投与し、³²P-ポストラベル法で調べた実験で DNA 付加体が検出された (George et al., 1996)。2,6-DNT の代謝物の一つである 2,6-ジニトロベンズアルデヒドは、ネズミチフス菌 TA98、TA100 に直接作用する変異原物質であることが知られている。また、2,4-及び 2,6-DNT の代謝物である 4-アミノ-2-ニトロベンジルアルコール、2-アミノ-4-ニトロベンジルアルコール及び 2-アミノ-6-ニトロベンジルアルコールも S9 存在下で変異原性を示す (Sayama et al., 1989)。

Kedderis ら (1984) は雄の F344 ラットを用いた実験から、2,6-DNT の代謝活性化体が、胆汁中に排泄された 2,6-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 2-アミノ-6-ニトロベンジルアルコールの、アミノ基の *N*-ヒドロキシル化および硫酸化により生成することを示した。すなわち、肝臓中では新たに形成されたアミノ基はシトクロム P450 によって *N*-ヒドロキシル化され、硫酸と抱合する。硫酸抱合体は不安定で、分解してカルボニウム又はニトロニウムイオンになる。これらは生体高分子と結合し、突然変異や肝腫瘍を誘発する。したがって、硫酸化は 2,6-DNT による肝発がんのイニシエーションの端緒となる重要な過程で

ある。腸内細菌による代謝は、生体高分子と結合可能な代謝物を生成するのに必須である (Kedderis et al., 1984)。

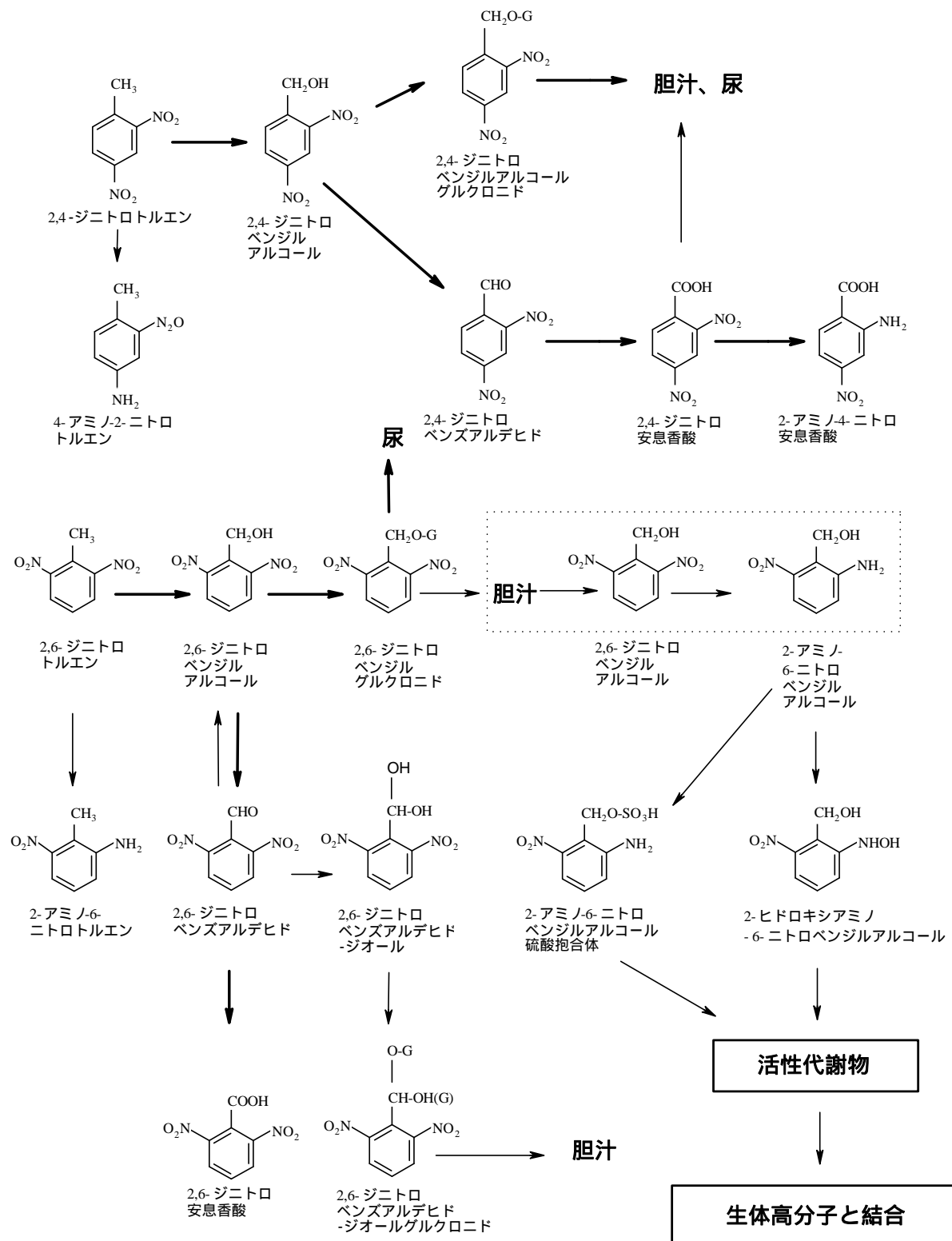


図 7-1 2,4-及び2,6-ジニトロトルエンの主な代謝経路 (GDCh BUA, 1992を改変)

d. 排泄

放射性同位体で標識した 2,4-及び 2,6-DNT をラット、ウサギ、イヌ、カニクイザルに経口投与した実験では、放射活性の 55 ~ 90% が 24 時間以内に尿中に検出された (Lee et al., 1978; Long and Rickert, 1982; Rickert and Long, 1981)。2,4-DNT に関しては雌は雄に比べ大部分を 2,4-ジニトロベンジルグルクロニドとして尿中に排泄した。2,6-DNT に関しては性差はみられなかった (Long and Rickert, 1982; Rickert and Long, 1981)。雄の F344 ラットに ^{14}C -2,6-DNT 1 ~ 25 mg/kg を経口投与し、6 ~ 54 時間後に放射活性の分布を調べた実験で、投与量の 70 ~ 75% が尿中に、約 20% が糞中に排泄され、残りの約 5% が体組織にあった (Hawkins et al., 1991)。

マウスでは ^3H -2,6-DNT 投与で放射活性は 8 時間以内に約 50% が尿中に排泄された (Schut et al., 1983)。一方、 ^{14}C -2,4-DNT をマウスに投与した実験では放射活性のほとんどが糞中に排泄され、尿中には約 10% しか排泄されなかった。糞中への排泄が多いのは胆汁経路で糞中に排泄されるためと考えられている (Lee et al., 1978)。

以上を要約すると、DNT は経口、吸入あるいは皮膚経路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。

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ニウムイオンになり、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

DNT に対する疫学調査及び事例の概要を表 7-1 に示す。

工場従事者が 2,4-あるいは 2,6-DNT に暴露された場合、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、時には経口経路で体内に入る (ATSDR, 1998)。暴露による症状としてはチアノーゼ、貧血、白血球増加、頭痛、動悸、不安、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。

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 年代に最低でも 1 か月間 DNT に暴露された作業員 (イリノイ州 156 人、バージニア州 301 人) において、1980 年の調査で発がん率の増加、肝及び胆嚢がんによる死亡はみられなかった。しかし、うっ血性心不全、心停

止及び動脈硬化がみられた(Levine et al., 1986)。また、就労前とその後の調査で DNT に暴露された可能性のある作業者に心電図の異常、頻脈がみられた (Stayner et al., 1992)。さらに、死亡及び死因を統計学的期待値と比較した調査では、DNT による発がんは認められなかったが、虚血性心疾患による死亡数が増加した。15 年以上勤務した労働者で主に虚血性心疾患による死亡率が増加した。この死亡は主に高濃度に 5 か月以上暴露されたとみられる作業者にみられ、暴露時間及び暴露量との相関がみられた。疾患は心血管のアテローム様変化であった。ただし、喫煙状態などの習慣や心血管への危険因子については調べられていない (Levine et al., 1986)。

バージニア州の軍需工場で 1949 年から 1980 年の間に最低 5 か月間勤務し、最低でも 1 日間 DNT (2,4-DNT 約 98%、2,6-DNT 約 2%) に暴露された白人男性 4,989 人の調査報告がある。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 であり、また、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: Standardized Rate Ratio) が 3.9 であり、胆管、肝臓及び胆嚢がんの増加がみられた (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 人の男性労働者において嘔吐、吐気がみられた。また、貧血やチアノーゼ及び白血球数の増加など血液学的異常がみられている。著者らは 2,4-DNT の暴露量は比較的高かったと推測している。暴露直後の調査で 154 人中 36 人が貧血を訴え、154 人中 2 人において黄疸及び肝炎がみられたが、2,4-DNT の暴露がなくなると回復した。後の調査において 714 人中 73 人が追跡調査の段階で貧血を訴え(McGee et al., 1942)、714 人中 29 人で肝臓の痛みがみられた(McGee et al., 1947)。この 2 つの調査の間に労働環境が改善され労働者の暴露量が減少しているのにも関わらず、症状が増加しているが、アルコール摂取量などの要因及び対照群についてはデータ不足である (McGee et al., 1947)。

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 に暴露された事例で、チアノーゼ、膝関節の痛み、めまい及び頭痛などの症状がみられている (Perkins, 1919)。しかし、他の物質の暴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 (Perkins, 1919)。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)) に暴露された 52 名の労働者について行った医学調査において肝臓の血液化学検査及び腎臓に関する項目では異常はみられなかった(Ahrenholz and Meyer, 1982)。また、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コントロールと比較して異常はみられなかった (Ahrenholz and Meyer, 1982; Hamill et al., 1982)。

CDC による調査ではケンタッキーの化学工場では DNT 及びトルエンジアミンに暴露された労働者は暴露されていない労働者よりも 50% 以上の精子数の減少がみられている (CDC, 1981)。U.S. NIOSH の調査では工業用の混合物に暴露された労働者 9 人の精子数が暴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、血清中卵胞刺激ホルモン、精子の数、精子の形態及び性経験、受精に係する要因についての問診) を行った。問診の際に暴露時期及び暴露頻度について調べた。全部で 203 人に問診を行い、卵胞刺激ホルモン測定用に 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みられなかった。また、授精率の低下も認められなかった。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かったが、有意差

はみられなかった。なお、卵胞刺激ホルモンについても同様であった (Hamill et al., 1982)。

職業上ダイナマイトに暴露され、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で陽性がみられ、DNT に感作性が示唆された (Kanerva et al., 1991; Emtestam and Forsbeck, 1985)。

採石場で爆薬を取り扱っていたある労働者 (1 名) は DNT に対する光接触アレルギーと診断された (Emtestam and Forsbeck, 1985)。

以上、DNT のヒトでの神経毒性、血管系への影響、心疾患、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
軍需工場 で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 で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 ¹⁾)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	ND	比較的高用量(著者の推	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	McGee et al., 1947

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
場に勤務していた男性労働者		測)	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	
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 ³ (0.003 ppm-0.117 ppm) 平均 0.207 mg/m ³ (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での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。	Hamill et al., 1982
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

DNTの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2に示す (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)。

2,4-DNT及び2,6-DNTの経口投与によるLD50は、マウスで1,340～1,954 mg/kg及び621～1,000 mg/kgであった (Lee et al., 1975; Vernot et al., 1977)。また、ラットでは270～650 mg/kg及び180～795 mg/kgであった (Ellis et al., 1978, 1984; Lee et al., 1975; Vernot et al., 1977)。

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/m³) 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 ₅₀ (mg/kg)	1,340 (雌) 1,630 1,954 (雄)	270 (雄) 650 (雌)	ND
	吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
2,5-DNT	経口 LD ₅₀ (mg/kg)	652 (雄) 659 (雌)	616 (雄) 650 (雌)	ND
	吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
2,6-DNT	経口 LD ₅₀ (mg/kg)	621 (雄) 807 (雌) 1,000	180 (雄) 795 (雌)	ND
	吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	32(6時間)(雄) (240 mg/m ³) 87(6時間)(雌) (660 mg/m ³) 57(6時間)(雄/雌) (430 mg/m ³)	ND
	経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
工業用DNT	経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,250	1,000	1,300
	吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	ND	ND
	経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND

ND:データなし

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

a. 2,4-DNT

2,4-DNT の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3 に示す。

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、雄で精巣の変性がみられた (Hong et al., 1985)。

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 年間で与えた試験で、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 (Hong et al., 1985)。本評価書では雌雄ともに 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。

SD ラット (雌雄各群 5 匹) に 2,4-DNT の 0、900、1,200、1,500、3,000 mg/kg 餌を含む飼料を 2 週間で与えた試験で、雌雄のすべ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 (McGown et al., 1983)。

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 週間で与えた試験で、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 (Lee et al., 1985)。

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。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。

7 週齢の雄 Wistar ラットに 2,4-DNT を 0.5% (75 mg/kg/日 相当) 混餌した飼料を 6 か月間で与えた試験で、23 週での生存率は 29% であった。試験終了時点の血液検査ではメトヘモグロビン、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、さらに肝臓における *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が観察された。器官重量では肝臓、腎臓、脾臓、精巣重量の減少、心臓、肺の重量増加がみられた (Kozuka et al., 1979)。

ビーグル犬 (雌雄各群 4 匹) に 2,4-DNT 0、1、5、25 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与し、25 mg/kg/日群のイヌでは麻痺がみられ、小脳では空胞化、グリオシスなどが観察され、胆管の上皮の過形成、メトヘモグロビン血症も認められた (Ellis et al., 1985)。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。

以上のデータから、2,4-DNT の経口による反復投与毒性試験の最小の NOAEL は、2 年間混餌投与ラットでの (Lee et al., 1985) の貧血、肝障害を指標とした 0.57 mg/kg/日、また、イヌを用いた 2 年間強制経口投与試験 (Ellis et al., 1985) での貧血、胆管上皮の過形成を指標とした 0.2 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) (ATSDR 1998)	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	Hong et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				癌)(雄)、精巢の萎縮 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)	
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: 精巢の萎縮、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) 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)	Lee et al., 1985
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、精巢重量の減少、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	強制経	2 年、そ	0、0.2、1.5、	対照群:異常なし	Ellis et al.,

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ビーグル 雌雄各群 6匹	口投与	の 後 回 復 性 観 察	10 mg/kg/日	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)	1985

b. 2,5-DNT

調査した範囲内では2,5-DNTの実験動物に対する反復投与試験の報告は得られていない。

c. 2,6-DNT

2,6-DNTの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表7-4に示す。

雌雄マウスに2,6-DNTを0、11、51～55、289～299 mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した試験で、51～55、289～299 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加率の減少、死亡、脾臓での髓外造血の亢進、精巣の萎縮、精子形成能の低下、胆管の上皮の過形成がみられた (Lee et al., 1976)。

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、脾臓での髓外造血の亢進、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髓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、脾臓の髓外造血の亢進、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)。

以上のデータから、2,6-DNTの経口による反復投与毒性試験のNOAELは、ラットを用いた13週間強制経口投与試験の7 mg/kg/日である。また、イヌでは13週間反復投与毒性試験 (Lee et al., 1976) のLOAELとして、脾臓の変化を指標とした4 mg/kg/日がある。

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、脾臓の髓外造血の亢進、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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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、脾臓の髓外造血の亢進、精巢 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:脾臓の髓外造血の亢進 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、精巢の萎縮 100 mg/kg/日:死亡 L O A E L : 4 mg/kg/日	Lee et al., 1976

7.3.5 生殖・発生毒性

2,4-DNT の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5に示す。

雄マウスに2,4-DNT 0、250 mg/kg/日を2日間経口投与した試験で、妊娠率の低下がみられた (Soares and Lock, 1980)。

雌ICRマウスに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) (Hardin et al., 1987)。

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/日群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 (Lane et al., 1985)。

雌ラットに工業用DNT(76% 2,4-DNT、19% 2,6-DNT、1%未満の3,5-DNT+他の異性体)0、14、37.5、75、100、150 mg/kg/日を妊娠7~20日に経口投与した試験で、母動物では37.5 mg/kg/日以上群で脾臓重量増加、75 mg/kg/日以上群で肝臓重量増加、100 mg/kg/日群で体重増加抑制、150 mg/kg/日群で体重減少がみられ、胎児では14~100 mg/kg/日群で影響はみられなかったが、150 mg/kg/日群で吸収胚の増加がみられた (Price et al., 1985)。

ラットに2,4-DNT 0、0.0015、0.01、0.07%を3世代に亘って投与した繁殖試験において、F₀世代に体重低値、F₁、F₂世代に体重低値、生存率の低下がみられた (Ellis et al., 1979)。

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 (McGown et al., 1983)、SDラットに0、0.1、0.2% (0、50、100 mg/kg/日相当) を3週間混餌投与した実験で、0.1%群で体重増加抑制、精巢に局所的影響 (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 (Bloch et al., 1988)、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 (Ellis et al., 1979)、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 (Ellis et al., 1979; Lee et al., 1978, 1985)、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巢変性、精子形成障害 (Ellis et al., 1985; Lee et al., 1978) がみられた。

2,6-DNT ではラットに0、7、35 mg/kg/日を13週間投与した実験で、35 mg/kg/日で精巢萎縮 (Lee et al., 1976)、イヌに0、4、20、100 mg/kg/日を13週間投与した実験で、20 mg/kg/日以上で精巢の変性がみられた (Lee et al., 1976)。

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 ₀ :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 ₀ : 390 mg/kg/日;死亡(15/50) LOAEL : 390 mg/kg/日 F ₁ :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 ₀ :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 ₀ : 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 ₁ :14-100 mg/kg/日:影響なし 150 mg/kg/日:吸収胚増加	Price et al., 1985
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 ₀ : 0.07%:体重低値 NOAEL : 0.01% F ₁ : 0.07%:体重低値、新生児の生存率低下 F ₂ :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 ₀ :精子形成障害(用量依存的)	McGown et al.,1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
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 ₀ : 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 ₀ :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 ₀ : 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 ₀ : 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 ₀ : 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 ₀ : 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

a. 2,4-DNT

2,4-DNT の遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

微生物を用いた試験では、2,4-DNT はネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1538、TM677 及び TA100 NR 3 (ニトロ還元酵素欠損株) において突然変異を誘発した (Couch et al., 1981; Spanggord and Suta, 1982; Dunkel et al., 1985; Sayama et al., 1998)。大腸菌 WP2 *uvrA* 及びネズミチフス菌 TA98 を用いた標準的なプレート法による試験では、S9 の有無に係わらず変異原性を示さなかったが、TA98 ではハムスターS9 を添加した改変プレインキュベーション法で、添加したフラビンモノヌクレオチドの濃度に依存した突然変異の誘発がみられた (Dellarco and Prival, 1989)。また、ニトロ還元酵素 (NR) や *o*-アセチル転移酵素 (OAT) を発現する YG 株でも変異原性を示した。特に NR 及び OAT 活性が高い YG 1041 及び YG 1042 で強い陽性を示した (Sayama et al., 1998)。2,4-DNT はネズミチフス菌を用いた DNA 損傷試験でも S9 無添加で陽性

を示した (Oda et al., 1992, 1993)。

培養細胞を用いた試験では、マウスリンフォーマ P388 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 無添加で陽性であった (Styles and Cross, 1983)。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた場合は、好氣的条件下では陰性であったが、嫌氣的条件下では陽性を示した (Couch et al., 1979)。また、CHO 細胞を用いた染色体異常試験では陰性であったが (Loveday et al., 1989)、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験ではラット S9 の添加で弱い陽性を示した (Loveday et al., 1989)。2,4-DNT はヒト及びラットの肝細胞を用いた *in vitro* 試験で不定期 DNA 合成を誘発しなかった (Brambilla and Martelli, 1990; Butterworth et al., 1989)。一方、Butterworth らは代謝物の 2,4-ジアミノトルエンを用いて同様の試験を行い、ヒト及びラットの両方の肝細胞で不定期 DNA 合成が誘発されることを報告した (Butterworth et al., 1989)。2,4-DNT はシリアンハムスター細胞を用いた試験で形質転換を誘発しなかったが、細胞間連絡は阻害した (Holen et al., 1990)。2,4-DNT はラットの肝細胞を用いた *in vitro* 試験で DNA 鎖切断を誘起した (Sina et al., 1983)。

in vivo 試験では、2,4-DNT を F344 ラットに経口投与した実験で肝臓 DNA との結合がみられた。また、F344 ラットへ腹腔内投与し、³²P でポストラベルした実験では、3 種類の DNA 付加体が肝臓、腎臓、肺、乳腺に認められ、そのうち肝臓での付加体が最も多かった (La and Froines, 1992a, b)。ラット及びマウスへの腹腔内投与では肝臓、肺、小腸、大腸で DNA との結合がみられた (Dixit et al., 1986)。DNA と結合する代謝物は 2-ヒドロキシルアミノ-6-ニトロベンジルアルコールと推定されおり (La and Froines, 1993; Rickert et al., 1984)、DNA 付加体は暴露 2 週間後、40% 以上残存していた (La and Froines, 1992a)。また、ラットに投与した実験では肝臓で用量に依存した不定期 DNA 合成がみられた。不定期 DNA 合成の誘発は雌より雄で高かった。2,4-DNT に暴露されたヒトのリンパ球で染色体異常が報告されている (Huang et al., 1995)。2,4-DNT のマウスを用いた骨髄小核試験 (Ashby et al., 1985) 及び優性致死試験 (Ellis et al., 1979; Lane et al., 1985; Soares and Lock, 1980) は陰性であった。2,4-DNT はショウジョウバエを用いた試験で注射により伴性劣性致死を誘発した (Woodruff et al., 1985)。

以上、2,4-DNT はバクテリア及びほ乳動物細胞の系で明らかに突然変異や DNA 損傷を誘発している。また、*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ことから遺伝毒性を有すると考えられる。

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 ^{a)}		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 µg/plate 200 µg/plate 200 µg/plate 200 µg/plate 200 µg/plate	+ - + + +	- - - - -	Couch et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 TA100NR3	ND	2,500 µg/mL 250 µg/mL 2,500 µg/mL 2,500 µg/mL 2,500 µg/mL ND	- + - - - -	- - - - - +	Spangord & Suta, 1982
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	ND	125 µg/mL 125 µg/mL 5,000 µg/mL 3,333 µg/mL 250 µg/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 µmole/plate	- + + + + + + +	ND ND ND ND ND ND ND ND	Sayama et al., 1998
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	ND	210 µg/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 µg/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 µg/mL	+	+	Couch et al., 1981
	DNA 損傷(<i>umu</i> 試験)	ネズミチフス菌 NM1000 NR - NM1011 NR++ NM2000 OAT - NM2009 OAT++ NM3009 OAT,NR++ TA1535/pSK1002 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 µg/mL 最小陽性濃度 2.7 µg/mL 91 µg/mL 19 µg/mL 7 µg/mL 50.5 µg/mL	- + + + + +	ND ND ND ND ND ND	Oda et al., 1992; 1993
		大腸菌 PQ37	SOS 修復 ラット S9	0.1-100 µg / 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 µg/assay	- +	ND ND	Ozturk & Durusoy, 1999

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)} - S9 +S9	文献
	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 μ g/mL	+ -	Styles & Cross., 1983
		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	3 × 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 × 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 ³² 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
		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 at., 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

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献	
				- S9	+S9		
小核	マウス	骨髓	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	$1.5 \times 10^{-3}M$ 又は $7.5 \times 10^{-3}M$	+	-	Woodruff et al., 1985	

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

b. 2,5-DNT

2,5-DNT はネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TM677、TA100 NR 3 を用いた復帰及び前進突然変異試験で、TA1537、TA100 NR 3 では陰性であったが、その他の菌株ではすべて S9 無添加で陽性であった (Couch et al., 1981; Spanggord and Suta, 1982)。

2,5-DNT は CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で S9 の有無に係わらず陰性であった (Bermudez et al., 1979)。また、ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験でも DNA 損傷を示さなかった (Bermudez et al., 1979)。

以上、2,5-DNT はバクテリアの系では突然変異を誘発しているが、培養細胞及び *in vivo* の系では陰性の報告である。いずれにしても報告数が少なく、さらにデータの蓄積が必要である。

c. 2,6-DNT

2,6-DNT の遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

2,6-DNT はネズミチフス菌を用いた復帰及び前進突然変異試験で、TA100 NR3 (ニトロ還元酵素欠損株) を除くすべての菌株で突然変異を誘発した (Couch et al., 1981; Spanggord and Suta, 1982)。また、ニトロ還元酵素 (NR) や *o*-アセチル転移酵素 (OAT) を発現する YG 株でも変異原性を示したが、特に NR 及び OAT 活性が高い YG 1041 及び YG 1042 で強い陽性を示した (Sayama et al., 1998)。F344 ラット又は ICR マウスに経口投与して得られた 2,6-DNT の尿中代謝物の加水分解物は、S9 無添加でネズミチフス菌 TA98 に突然変異を誘発した (Chadwick et al., 1993; George et al., 1996)。

2,6-DNT はラットの肝細胞を用いたアルカリ溶出試験で、DNA 鎖を切断することが示されたが (Sina, 1983)、マウスリンフォーマ P388 細胞及び CHO 細胞を用いた試験では S9 の有無に係

わらず突然変異を誘発しなかった (Abernethy and Couch, 1982; Styles and Cross, 1983)。また、ヒト及びラットの肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった (Butterworth et al., 1989; Brambilla and Martelli, 1990)。Butterworthらは代謝物の2,6-ジアミノトルエンを用いて同様の試験を行い、ヒトの肝細胞でのみ不定期 DNA 合成が誘発されることを見出した (Butterworth et al., 1989)。2,6-DNT はマウス及びラットの肝細胞を用いた試験で、DNA との結合がみられており、DNA との結合は腸内細菌の存在で増加した (Dixit et al., 1986)。シリアンハムスター細胞を用いた形質転換試験は陰性であったが (Holen et al., 1990)、細胞間連絡については阻害するという報告と阻害しないという報告がある (Holen et al., 1990; Dorman and Boreiko, 1983)。

2,6-DNT の F344 ラットへの経口及び腹腔内投与で肝臓の DNA との結合が認められた。F344 ラットに ¹⁴C で標識した 2,6-DNT 10 mg/kg を経口投与した実験で、雌より雄の肝臓で 2 倍高い生体高分子との結合がみられた (Kedderis et al., 1984; Long and Rickert, 1982; Rickert et al., 1983; Swenberg et al., 1983)。肝臓の生体高分子との結合は Aroclor 1254 (Chadwick et al., 1993) 又はコールタールクレオソート (Chadwick et al., 1995) の経口投与で増加した。A/J マウスへの腹腔内投与では、肝臓で DNA との結合がみられたが、肺、小腸、大腸ではみられなかった (Dixit et al., 1986)。ラットでは DNA との結合は肝臓、肺、大腸でみられたが、小腸ではみられなかった (Dixit et al., 1986)。また、F344 ラットへ腹腔内投与し、³²P でポストラベルした実験では、4 種類の DNA 付加体が肝臓、腎臓、肺、乳腺に認められ、そのうち肝臓での付加体が最も多かった。また、2,6-DNT の方が 2,4-DNT より結合量が多かった (La and Froines, 1992 a, 1993)。2,6-DNT はラットを用いた経口投与試験で肝臓に強い不定期 DNA 合成を誘発した (Bermudez et al., 1979)。

以上、2,6-DNT はバクテリアの系で明らかに突然変異を誘発し、*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ことから遺伝毒性を有すると考えられる。

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 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌	プレート法				Couch et al., 1981
		TA98	Aroclor 処理ラット	1,000 µg/plate	+	-	
		TA100	S9	1,000 µg/plate	+	-	
		TA1535	被験物質処理 3 時間	1,000 µg/plate	+	+	
		TA1537	純度 99.98% 以上	1,000 µg/plate	-	+	
		TA1538		1,000 µg/plate	+	-	
		ネズミチフス菌	ND	ND			Ellis et al., 1978
		TA98、TA1537			-	-	
		TA100、TA1535			-	-	
		ネズミチフス菌	ND	ND			Sayama et al., 1989
		TA98、TA100			-	-	
		ネズミチフス菌	ND	ND			Spanggord & Suta, 1982
		TA98		2,500 µg/mL	-	-	
		TA100		250 µg/mL	+	+	
		TA1535		2,500 µg/mL	-	-	
		TA1537		2,500 µg/mL	-	-	
	TA1538		2,500 µg/mL	-	-		
	TA100NR3		2,500 µg/mL	-	-		

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
		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 μ mol/plate	- - - + + + + +	ND ND ND ND 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 μ 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 μ 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	240 μ mol	-	ND	Dixit et al., 1986
腸内細菌抽出物により前処理			240 μ mol	+	ND		
A/J マウス肝細胞		腸内細菌抽出物による前処理なし	240 μ mol	-	ND	Dixit et al., 1986	
		腸内細菌抽出物により前処理	240 μ mol	+	ND		
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 μ 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 μ 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 μ 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
		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

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}		文献
				- S9	+S9	
	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
	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 ³² 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		+	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

d. 3,5-DNT

3,5-DNT の遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

3,5-DNT はネズミチフス菌を用いた試験で復帰突然変異を誘発した (Couch et al., 1981; Spanggord and Suta, 1982)。3,5-DNT は CHO 細胞を用いた試験で S9 の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験で陰性であった (Abernethy and Couch, 1982)。

in vivo 試験では、マウスへの経口及び腹腔内投与による優性致死試験で陰性を示した (Soares and Lock, 1980)。

以上、3,5-DNT はバクテリアの系で突然変異を誘発しているが、培養細胞及び *in vivo* の系では陰性が報告されている。

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 ^{a)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	プレート法 Aroclor 処理ラッ ト S9	40 µ g/plate	+	+	Couch et al., 1981
		TA100		40 µ g/plate	+	-	
	前進突然変異	ネズミチフス菌 TA1535	被験物質処理 3 時間 純度 99.98%以上	40 µ g/plate	-	-	Spangord & Suta, 1982
		TA1537		40 µ g/plate	+	-	
		TA1538		40 µ g/plate	+	+	
		ネズミチフス菌 TA98		ND	ND	+	
TA100	ND	125 µ g/mL	+	+			
TA1535	ND	550 µ g/mL	-	-			
<i>in vivo</i>	優性致死	ネズミチフス菌 TM677	プレート法 Aroclor 処理ラッ ト S9	50 µ g/mL	+	+	Couch et al., 1981
		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	364 µ 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	1×10^{-5} - 1×10^{-3} M	-	ND	Bermudez et al., 1979

a) -; 陰性 +; 陽性 ND; データなし

e. 工業用 DNT

工業用 DNT の遺伝毒性試験結果を表 7-9 に示す。

工業用 DNT の組成:75% 2,4-DNT;20% 2,6-DNT;5% その他の異性体。

工業用 DNT はネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TM677 を用いた復帰及び前進突然変異試験で、TA98、TA1538、TM677 において S9 の有無に係わらず陽性を示した (Couch et al., 1981)。工業用 DNT はマウスリンフォーマ P388 細胞 (Styles and Cross, 1983) 及び CHO 細胞 (Abernethy and Couch, 1982) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (Bermudez et al., 1979) 及びシリアンハムスター細胞を用いた形質転換試験 (Holen et al., 1990) で、いずれも陰性であった。ただし、遺伝子突然変異試験では嫌気的条件下では陽性を示した (Couch et al., 1979)。

in vivo 試験では、ラットへの経口投与でリンパ球に SCE を誘発した (Kligerman et al., 1982)。また、ラットに経口投与した試験で、腸内細菌を持たない無菌ラットでは不定期 DNA 合成の誘発はみられなかったが、腸内細菌を有するラットでは誘発がみられた。このことは DNT が遺伝毒性を示すには腸内細菌による代謝活性化が欠かせないことを示している (Mirsalis et al., 1982)。しかし、マウスに腹腔内投与した小核試験 (Ashby et al., 1985) 及びスポット試験 (Soares and Lock, 1980) は、いずれも陰性であった。また、マウスに工業用 DNT 250 mg/kg/日を 2 日間経口又は腹腔内投与した試験で、優性致死はみられなかった (Soares and Lock, 1980)。

以上、工業用 DNT はバクテリアの系で突然変異を誘発しており、また、*in vivo* 試験で SCE 及び不定期 DNA 合成を誘発していることから遺伝毒性を有していると考えられる。

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 ^{a)}		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 µg/plate 1,000 µg/plate 1,000 µg/plate 1,000 µg/plate 1,000 µg/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 µg/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 µg/mL	- -	- -	Abernethy & Couch, 1982
		CHO 細胞	HPRT 遺伝子座	6 × 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 µg/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 µg/mL	+ (毒性用量の みで陽性)	ND	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 コンベンシヨナ ル動物 無菌動物	経口	100 mg/kg	+	-	Mirsalis et al., 1982
	小核	マウス/骨髓	腹腔内	200、400 mg/kg	-	-	Ashby et al., 1985
	スポット試験	BL/6xBL/6 及び TxBL/6 マウス	腹腔内	100 mg/kg	-	-	Soares & Lock, 1980
	優性致死	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

f. まとめ

以上、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。

7.3.7 発がん性

a. 2,4-DNT

2,4-DNTの実験動物に対する発がん性試験結果を表7-10に示す。

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%以上で腎臓の腺腫又はがんの誘発がみられた (0.01%群で6/22匹) (Hong, 1985)。

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匹に肝細胞腺腫がみられた。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) (Leonard et al., 1987)。

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 (NCI, 1978)。

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 (Lee, 1985)。

表 7-10 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 ₁ 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巢が 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 mg/kg/日相当)	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 0.01 2/26	Lee, 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			純度 98.5-99% (不純物は 2,6-DNT)	0.07 5/25 肝臓 肝細胞がん 雄 0 1/25 0.0015 0/27 0.01 1/19 0.07 6/27 雌 0 0/23 0.0015 0/28 0.01 1/26 0.07 10/25* 皮膚 主に線維腫 雄 0 2/25 0.0015 4/27 0.01 3/19 0.07 15/27# 乳腺 主に線維腺腫 雌 0 11/23 0.0015 1/28 0.01 16/26 0.07 21/25# *Fisher 正確確率検定で有意 #Dunnett's 検定で有意 (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%。) 腫瘍の誘発はみられなかった。	
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

b. 2,6-DNT

2,6-DNT の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-11 に示す。

雄 F344 ラットに 2,6-DNT 0、7、14 mg/kg/日 相当を 52 週間混餌投与した試験で、7 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生率の増加がみられた (7 mg/kg/日で肝細胞腺腫、肝細胞がんとも 18/20 匹) (Leonard et al., 1987)。

表 7-11 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 純度 98%	肺の腫瘍の誘発はみられなかった。	Stoner, 1984
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

c. 混合物及び工業用 DNT

混合物及び工業用 DNT の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-12 に示す。

雌雄 F344 ラットに工業用 DNT (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 相当を最長 104 週間混餌投与し、26、52、78、104 週で解剖 (ただし高用量群は死亡率増加のため 26、52、55 週で解剖) した試験で、雄 35 mg/kg/日では 26 週において 2/10 匹に肝細胞癌がんがみられ、52 週では雄 10/10 匹、雌にも 4/10 匹に認められた。また、104 週では雌雄 3.5 mg/kg/日以上で肝細胞がんの発生率の増加がみられた (Stoner, 1984; CIIT-Docket 12362, 1982)。

雄 F344 ラットに工業用 DNT (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、35 mg/kg/日 相当を 52 週間混餌投与した試験で、35 mg/kg/日で肝細胞腺腫 (10/19 匹)、肝細胞がん (9/19 匹) の発生率の増加がみられた。また、2/19 匹に肝内胆管がんの発生もみられた (Leonard et al., 1987)。

このほか、短期の肺腫瘍のスクリーニング試験として、A マウスに 2,4-体、2,6-体又は 2,4-体:2,6-体=2:1 の混合物を、総投与量を最大耐量として 2 回/週、12 週間強制経口投与後 30 週で解剖した試験で、いずれにおいても肺の腫瘍の誘発はみられなかった。また、投与経路を腹腔内投与とした同様の実験においても腫瘍の誘発はみられなかった (Stoner, 1984)。

雄 F344 ラットを用いた DNT のイニシエーション活性の有無を検討した試験で、2,6-体、2,3-体、2,4-体、2,5-体、3,4-体、3,5-体、工業用 (2,4-体 76%、2,6-体 18%、3,4-体、2,3-体それぞれ 3%未滿) のうち、2,6-体及び工業用の投与によって肝臓の -GTP 陽性巢の増加がみられ、イニ

シエーション活性が認められた (Leonard et al., 1983; Popp and Leonard, 1982)。

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 76.5%、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%) のうち、すべてにおいてプロモーション活性が認められた (Leonard, 1987)。

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 (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 0.188×35 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)。

国際機関等での DNT の発がん性評価を表 7-13 に示す。

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。なお、米国 EPA は、ラットの経口投与毒性試験の結果から 2,4-と 2,6-体の混合物の経口摂取による過剰発がんリスクのスロープファクターを $6.8 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg/日})$ と算出している。

表 7-12 混合物及び工業用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、	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	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、	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
雌雄とも 26 匹			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%		
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% 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。)	Stoner, 1984; CIIT-Docket 12362, 1982
ラット	混餌投	52 週間	混合物	肝臓 肝細胞腺腫	Leonard et

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
F344 雄 130-150g 28 匹	与		(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	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)	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 -GTP 陽性巢の計測によってイニシエーシ オ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 オン活性が認められた。	Leonard et al., 1983; Popp & Leonard, 1982
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 -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

表 7-13 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。

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 は酸化され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なる。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ロニウムイオンになり、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 の曝露は、主に職業曝露によるものである。DNT はヒトでは主に心臓、血液及び中枢神経系に作用する。工場で DNT に曝露された労働者で心電図の異常、頻脈がみられ、15 年以上勤務した労働者に虚血性心疾患による死亡率の増加がみられている。

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。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。

DNT の実験動物における反復投与では、2,4-及び 2,6-DNT とともに血液、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おり、他の動物種ではみられていない。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。また、マウスでは 2 年間の混餌投与試験が行われており、NOAEL は求められていないが、LOAEL は 14 mg/kg/日（雌雄）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 の遺伝毒性に関する試験に関する多くの報告があり、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。

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 体は肝発がんにおけるプロモーション活性を有し、さらに 2,6-体はイニシエーション活性も有することが示されている。

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¹⁾)

- 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 Spanggord, 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 Regenwurmtoxicitat von Dinitrotoluol 80/20* (Werk Leverkusen, Pflanzenschutz/Forschung), unveroffentlicht. (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 Thyssen, 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**,

¹⁾ 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、ケース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。

- 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 blualgen (*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 Schadwirukung 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 Hoglund, 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 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 [³H]-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[3-³H]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) Reproducibility 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 I: 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 I: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 B6C3F₁ 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., Elsom, L.F., Girkin, R. and Dighton, M. (1991) The absorption and excretion of ¹⁴C -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-dinitrotoluene. 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-dinitrotoluene. 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 ³²P-postlabelling analysis. *Arch. Toxicol.*, **66**, 633-640.
- La, D.K. and Froines, J.R. (1992b) ³²P-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-dinitrotoluene 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 I: Effects of multiple dose exposure. Part I: 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 I. 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-Dinitrotoluene 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 (³H-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 ³H-2,4-dinitrotoluene (³H-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) ³²P-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 matabolites 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 [¹⁴C]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.
- Spanggord, 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)
- Spanggord, 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., Spangord, 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_indx4.htm, 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 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) (社) 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.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	谷口 芳信 梶原 美次 江田 雅雄 奥田 尚子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

川合 真一郎 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響 (7章)

高橋 道人 昭和大学客員教授

改訂記録

2003年3月 原案作成

2004年2月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会

第18回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加