

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.85**

ピリジン

**Pyridine**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-259

**CAS 登録番号：110-86-1**

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.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報 .....	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
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.....	7

6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	12
6.2 陸生生物に対する影響.....	12
6.2.1 微生物に対する毒性.....	12
6.2.2 植物に対する毒性.....	12
6.2.3 動物に対する毒性.....	13
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	13
7. ヒト健康への影響.....	14
7.1 生体内運命.....	14
7.2 疫学調査及び事例.....	17
7.3 実験動物に対する毒性.....	19
7.3.1 急性毒性.....	19
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	20
7.3.3 感作性.....	21
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	25
7.3.6 遺伝毒性.....	26
7.3.7 発がん性.....	30
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	32
文    献.....	34
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.....	43
有害性評価書外部レビュー一覧.....	43

## 1. 化学物質の同定情報

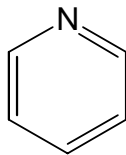
1.1 物質名 : ピリジン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-710

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-259

1.4 CAS登録番号 : 110-86-1

1.5 構造式



1.6 分子式 : C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N

1.7 分子量 : 79.10

## 2. 一般情報

2.1 別名  
特になし

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

ピコリン (一般的な製品)

(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

消防法：危険物第四類第一石油類

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物

大気汚染防止法：特定物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

### 3. 物理化学的性状

外観	: 無色～黄色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融点	: -41.6°C	(Merck, 2001)
沸点	: 115.2～115.3°C	(Merck, 2001)
引火点	: 20°C(密閉式)	(IPCS, 2000)
発火点	: 482°C	(IPCS, 2000)
爆発限界	: 1.8～12.4 vol % (空气中)	(IPCS, 2000)
比重	: 0.98272 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸気密度	: 2.73 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: 1.9 kPa (20°C)、2.7 kPa (25°C)、3.5 kPa (30°C)	(Verschueren, 2001)
分配係数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.65 (測定値)、0.80 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	: pKa = 5.17 (25°C)	(Dean, 1999)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 79 (基準ピーク = 1.0)、52 (0.56)、51 (0.22)	(NIST, 1998)
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 33 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶解性	: 水: 混和 アルコール、アセトンなどの有機溶媒: 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 1.11 Pa·m <sup>3</sup> /mol (1.10×10 <sup>-5</sup> atm·m <sup>3</sup> /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 3.29 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.304 ppm	(計算値)

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

ピリジンの 2001 年度の製造・輸入量は 1,000～10,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、ピリジンの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (シーエムシー, 1999; 製品評価技術基盤機構, 2004)。1999 年にそれまで主用途であったパラコート<sup>1)</sup>の国内生産が需要不振でほぼ停止し、国内供給量が減少した (SRI International, 2000)。

表 4-1 ピリジンの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	4,000	4,000	4,000	4,000	3,400
輸入量	70	80	80	80	88
輸出量	1,600	3,400	3,400	3,415	2,795
国内供給量 <sup>1)</sup>	2,470	680	680	665	693

1998: (シーエムシー, 1999)

1999-2002: (製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 国内供給量=製造量+輸入量-輸出量とした。

## 4.2 用途情報

ピリジンの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

ピリジンは主に抗菌剤ジンクピリチオン等の原料に使用されるほか、医薬品合成の溶剤として使用される (製品評価技術基盤機構, 2004)。その他には、飼料添加剤原料、加硫促進剤原料等として使用される (化学工業日報社, 2003; 化学物質評価研究機構, 2002)。

なお、主用途である抗菌剤ジンクピリチオンは、船底塗料中の防汚剤やシャンプーの抗フケ剤、電気掃除機用紙製ゴミ袋等の殺菌剤として用いられている。

表 4-2 ピリジンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
抗菌剤 (ジンクピリチオン等) 原料		80
医薬品合成 溶剤	スルホンアミド剤	5
	抗ヒスタミン剤	5
	抗生物質	5
その他	飼料添加剤原料、加硫促進剤原料、アルコール変性剤等	5
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004、化学工業日報社, 2003、化学物質評価研究機構, 2002)

## 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, 2003) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、ピリジンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 17 トン、公共用水域へ 50 トン排出され、廃棄物として 345 トン、下水道に 1 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 592 kg 排出されると推計されている。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、ピリジンの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は業種合計の届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 ピリジ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) <sup>1)</sup>				
	大気	公共用 水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用 水域	土壌	排出計 <sup>3)</sup>	割合 <sup>3)</sup> (%)
化学工業	15	50	0	1	335	<0.5	<0.5	0	65	97
その他の製造業	1	0	0	0	10	<0.5	<0.5	0	1	1
その他 <sup>2)</sup>	<0.5	<0.5	0	0	0	<0.5	<0.5	0	1	1
合計 <sup>3)</sup>	17	50	0	1	345	<0.5	<0.5	0	67	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、公共用水域、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、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2001年のピリジ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) からピリジンの製造段階における排出量は、大気へ1トン、公共用水域へ29トン、使用段階で大気へ16トン、公共用水域へ21トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。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ピリジンの排出は、製造段階と使用段階で同程度の量であると考えられる。

#### 4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のピリジンの排出源として、たばこの煙、コーヒーのアロマ成分、食物中の成分 (自然または人工起源) があると報告されている (ATSDR, 1992)。また、加熱処理及び微生物の作用により、食物中にピリジン及びその誘導体が生成されるとの報告がある (Maga, J.A., 1981)。

#### 4.4 排出経路の推定

ピリジンの排出経路は、2001年度PRTRデータ等から判断して、ピリジンを製造する段階と使用する段階の両方から同程度の排出と考えられる。2001年度PRTRデータで推計対象としていない排出源からの排出については、定量的データが得られていないため、排出量として考慮しない。

ピリジンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ17トン、公共用水域へ50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、ピリジンとOHラジカルとの反応速度定数が  $3.70 \times 10^{-13}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は0.7~1か月と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、ピリジンとオゾンとの反応速度定数が  $1.10 \times 10^{-20}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒以下 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は3年以上と計算される。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ピリジンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が  $1.50 \times 10^{-16}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$  分子/cm<sup>3</sup> (10~100 ppt) とした時の半減期は0.7~7か月と計算される。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

ピリジン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。

#### 5.2.2 生分解性

ピリジンは、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100 mg/L、活性汚泥濃度30 mg/L、試験期間4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62% (92%、94%、0%) (Nの残留形態をNH<sub>3</sub>として計算) であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は65% (98%、98%、0%)、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定で分解率67% (100%、100%、0%)であった (通商産業省, 1977)。ピリジンの場合、生分解性試験結果のバラツキは大きい。

14日間馴化させた下水由来の微生物を用いたStrum法による好氣的生分解性試験では、被験物質濃度20 mg/L、試験期間4週間の条件において、二酸化炭素発生量測定での分解率は58%であり、溶存有機炭素濃度 (DOC) 測定での分解率は97%であった。一方、未馴化の下水由来の微生物を用いたクローズドボトル法による好氣的生分解性試験では、被験物質濃度2 mg/L、試験期間30日間の条件において、BOD測定での分解率は0%であった (Gerike and Fisher, 1979; Gubser, 1969)。河川水を用いたリバーダイアウェイ (river die away) 試験では、ピリジンの分解速度は被験物質の初期濃度に依存したが、20 mg/L以下の濃度では8日以内に完全に分解したとの報告もある (Cassidy et al. 1988)。

ピリジンは、嫌氣的な埋立地浸出水で汚染された地下水層においてメタンに生分解されるとの報告がある (Christensen et al., 1994)。

以上のことから、ピリジンは好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されると推定される。



### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ピリジンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

### 5.3 環境水中での動態

モデル河川（水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒）及びモデル湖水（水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒）におけるヘンリー定数に基づく水面からの揮散の半減期は、それぞれ 3 日及び 25 日と推算されている (Lyman et al., 1990)。ピリジンの蒸気圧は 1.9 kPa (20°C)、水には混和し、ヘンリー定数は  $1.11 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) (3 章参照) であるので、水中から大気への揮散があると推定される。非解離の状態では、土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は 33 (3 章参照) であり、懸濁物質及び底質に吸着され難いと推定される。しかし、解離定数  $pK_a$  は 5.17 (3 章参照) なので、酸性の環境水中では一部がプロトン付加体として存在し、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと強く結合すると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にピリジンが排出された場合は、生分解されると推定される。酸性の水環境では、水中の懸濁物質に吸着されたピリジンは底質に移行し、嫌氣的に生分解されると推定される。また、一部は揮散によっても除去されると推定される。

### 5.4 生物濃縮性

ピリジンは、グッピーを用いた 2 日間の濃縮性試験で、生物濃縮係数 (BCF) が 88 と報告されており (Devoogt et al., 1991)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

ピリジ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について報告されており、毒性の最小値は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) の 340 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976, 1977a)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 3.5 mg/L であった (Bringmann et al., 1978)。

表 6-1 ピリジンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup> 増殖阻害	340 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	3.5 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	183 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup> 増殖阻害	3.9 (n)	Bringmann et al, 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC <sub>50</sub> 増殖阻害	1,194 (n)	Schultz & Allison, 1979

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

#### 6.1.2 藻類に対する毒性

ピリジンの藻類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、クロレラなどを用いた生長阻害試験について報告されている。OECD テストガイドラインに準拠したセレナストラムを用いた試験での 72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.041 mg/L (バイオマス) 及び 0.093 mg/L (生長速度)、であり、72 時間 NOEC は、0.01 mg/L (バイオマス及び生長速度) であった (環境庁, 1996a) が、同じセレナストラムを用いた 96 時間 NOEC が 50 mg/L であったという報告もある (Slooff et al., 1983)。また、同じ緑藻類であるセネデスムスやクロレラでの 48 時間 NOEC (生長阻害) は、150~280 mg/L の範囲であった (Slooff et al., 1983)。調査した範囲内では、ピリジンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 ピリジンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セネストラム)	ND	26	96 時間 NOEC	生長阻害	50 (n)	Slooff et al., 1983
	OECD 201 GLP 止水	22.8- 23.1	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス	0.041	環境庁, 1996a
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	0.072	
			24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	0.069	
			0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>2)</sup>	生長速度	0.093	
			72 時間 NOEC	バイオマス	0.01	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	0.01	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	0.01	
0-72 時間 NOEC <sup>2)</sup>	生長速度	0.01				
					(a, n)	
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスマス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>3)</sup>	生長阻害	120 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セネデスマス)	ND	25	48 時間 NOEC	生長阻害	280 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	ND	25	48 時間 NOEC	生長阻害	150 (n)	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>3)</sup>	増殖阻害	28 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(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) 文献をもとに再計算した値、3) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ピリジンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するピリジンの急性毒性については、淡水種として甲殻類のミジンコ類、ヨコエビ、ミズムシ、昆虫類のカヤカゲロウの幼生、貝類 (巻貝)、ヒドロ虫類、渦虫等を用いた報告がある。オオミジンコを用いた 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、180 mg/L (環境庁, 1996b) であった。その他多くの生物種で、24~48 時間 LC<sub>50</sub> あるいは EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、100 mg/L を超えていたが、昆虫類のアカイエカ及びマツモムシ科の一種 (*Corixa punctata*) での 48 時間 LC<sub>50</sub> がそれぞれ 66 mg/L、30 mg/L であった (Slooff, 1983; Slooff et al., 1983)。

長期毒性として、OECD テストガイドラインに準拠したオオミジンコでの繁殖試験の報告があり、21 日間での NOEC は 22 mg/L であった (環境庁, 1996c)。

海産種として甲殻類のミシッドシュリンプ、ブラインシュリンプ及びベイシュリンプでの報告があり、ミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は 232 mg/L (Carr, 1987)、ブラインシュリンプに対する 24 時間 LC<sub>50</sub> は、塩分濃度約 16‰で 832 mg/L、約 8‰で 489 mg/L (Foster and Tullis, 1985) であった。

表 6-3 ピリジンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<b>淡水</b>									
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダニシロ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 止水	19.1- 20.0	78	7.5- 8.0	48 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 NOEC 遊泳阻害	180 32 (a, n)	環境庁, 1996b	
		OECD 202 GLP 半止水	19.1- 20.1	69-76	7.6- 8.0	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 繁殖	41 22 (a, n)	環境庁, 1996c	
		止水	20- 22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC <sub>50</sub>	240 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b	
		止水	20	ND	8	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	520 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982	
		ND	19	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	1,080 700 (n)	Slooff et al., 1983	
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 マダニシロ)	生後 24 時間 以内	ND	19	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	575 265 (n)	Slooff et al., 1983	
<i>Daphnia cucullata</i> (甲殻類、カマリハリ マダニシロ)	生後 24 時間 以内	ND	19	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2,470 (n)		
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、 ヨコエビ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC <sub>50</sub>	182 (n)	Slooff, 1983	
<i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、 ミズムシ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC <sub>50</sub>	220 (n)		
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、ネッタシ マカ)	3 齢幼虫 (ホウフウ)	ND	26	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	130	Slooff et al., 1983	
							55 (n)		
<i>Culex pipiens</i> (昆虫類、アカエカ)	3 齢幼虫 (ホウフウ)	ND	26	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	66		
							38 (n)		
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	229 (n)	Slooff, 1983	
							<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、マシユウ イトンボ)		410 (n)
							<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、マツモシ 科の一種)		30 (n)
							<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、フタバカ ゲロウ)		165 (n)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Nemoura cinerea</i> (昆虫類、オシカゲ ゲラ属の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	254 (n)	
<i>Lymnaea stagnalis</i> (貝類、モリアカイ 科の一種)	3-4 週齢	半止水	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	350 250 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Hydra oligactis</i> (ヒドロ虫類、 ヒドラー)	出芽前	ND	17	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	940 1,150 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Erpobdella octoculata</i> (ヒル類、ナミシビル)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	2,400 (n)	Slooff, 1983
<i>Dugesia lugubris</i> (渦虫類、 プランナリア)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	1,900 (n)	
<b>海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリンプ <sup>°</sup> 、 アミ科)	生後 96 時間 以内	ASTM <sup>2)</sup> 止水 閉鎖系	20.7	塩分濃度: 32‰	8.06	96 時間 LC <sub>50</sub>	232 (n)	Carr, 1987
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ <sup>°</sup> )	ふ化後 30 時間	止水	19	塩分濃度: 約 16‰ 約 8‰	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	832 489 (n)	Foster & Tullis, 1985
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、 ベイシュリンプ <sup>°</sup> 、 エビシヤコ科の 一種)	6.4-8.3cm 2.4-4.5 g	半止水 助剤	10	塩分濃度: 30‰	ND	96 時間閾値 <sup>3)</sup>	> 50 (m)	McLeese et al., 1979

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、  
(m): 測定濃度、(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) 死亡が観察されなかった濃度、2) 米国材料試験協会 (American standard for testing and methods) テストガイド  
ライン、3) 死亡率 0% の濃度と 1 つ上の濃度の幾何平均値

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ピリジンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ、ブルーギル、グッピー、ニジマス等に対する急性毒性データがある。その 48~96 時間 LC<sub>50</sub> は 1.1~2,400 mg/L の範囲であり、生物種や成長段階による幅が大きい。このうち特にニジマス等のサケ類に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は 1.1~6.3 mg/L であった (Wan et al., 1987)。

長期毒性としては、メダカの致死及び成長を指標とした 21 日間 NOEC が 107 mg/L 以上の報告がある (環境庁, 1996e)。

調査した範囲内では、ピリジンの海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 ピリジンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	31 日齢 18.1 mm 0.1 g	U.S. EPA 流水	25.0	48.5	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	93.8 (m)	Geiger et al., 1986
	3-4 週齢	ND	20	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>2)</sup>	115 82 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	4-5 cm	半止水	27	110	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	26 (n)	Rao et al., 1975
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	4-5 週齢	ND	24	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>2)</sup>	1,560 1,420 (n)	Slooff et al., 1983
	2 cm 0.15 g	OECD 203 GLP 流水	23.7- 24.3	82	7.0- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	>100 (a, n)	環境庁, 1996d
	2.1 cm 0.16 g	OECD 204 GLP 流水	23.7- 24.9	68-74	7.0- 7.3	21 日間 NOEC 致死、成長	≥ 107 (m)	環境庁, 1996e
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	3-4 週齢	ND	24	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>2)</sup>	1,390 1,100 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	38-76 mm	止水	19.5- 20.5	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,400 (n)	Buzzel et al., 1968
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5-8 週齢	ND	15	ND	7-8	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>2)</sup>	560 460 (n)	Slooff et al., 1983
	3.7-4.5 cm 0.4-0.9 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	4.6 (m)	Wan et al., 1987
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カラフトマス)	3.4-3.7 cm 0.2 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.1 (m)	
<i>Oncorhynchus nerka</i> (ヘニサケ)	3.5-4.3 cm 0.5 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.3 (m)	
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マススケ)	5.8-7.5 cm 0.2 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.9 (m)	
<i>Oncorhynchus keta</i> (サケ)	3.5-4.5 cm 0.3-0.9 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.7 (m)	
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	3.9-5.0 cm 0.3-0.8 g	Environ. Canada <sup>1)</sup> 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.8 (m)	
<i>Leuciscus idus</i> (ヨーロッパ・オルフエ、コイ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	225- 240 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) カナダ環境省 (Environment Canada) テストガイドライン、2) 死亡が観察されなかった濃度

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ピリジンのその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

サンショウウオとアフリカツメガエルの幼生を用いた報告がある。48 時間の LC<sub>50</sub> は、それぞれ 950 と 1,400 mg/L であった (Slooff and Baerselman, 1980; Slooff et al., 1983)。また、アフリカツメガエルの異なるステージで死亡と発育について調べられている。その結果、胞胚中期 (ステージ 10~11) に頭部や腹部に浮腫や水疱の形成がみられ、高濃度では死亡数が増加し、成長も阻害された (Davis et al., 1981)。

表 6-5 ピリジンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	成長段階/ 試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ambystoma mexicanum</i> (メキシコサンショウウオ)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	950 700	Slooff & Baerselman, 1980; Slooff et al., 1983
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	3-4 週齢 20℃	48 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 NOLC <sup>1)</sup>	1,400 1,150	Slooff et al., 1983
	胞胚中期 (ステージ 10-11)	48 時間 LC <sub>50</sub>	2,570	Davis et al., 1981
	尾芽期 (ステージ 30-35)	96 時間 LC <sub>50</sub> 120 時間 LC <sub>50</sub>	2,460 1,000	
	幼生 (ステージ 48-50)	96 時間 LC <sub>50</sub> 120 時間 LC <sub>50</sub>	1,090 1,050	

1) 死亡が観察されなかった濃度

## 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、ピリジンの微生物 (土壌中の細菌や菌類) に関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

ピリジンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての 7~14 日間 EC<sub>50</sub> は 140~203 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 16 日間 EC<sub>50</sub> は 110 mg/L であった (Adema and Henzen, 2001; Hulzebos et al., 1993)。

表 6-6 ピリジ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	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、有機成分 1.4-1.8%、pH 7.5、湿度 80%)	7 日間 EC <sub>50</sub>	140	Hulzebos et al., 1993; Adema & Henzen, 2001
		7 日間 NOEC	10	
		14 日間 EC <sub>50</sub>	203	
		14 日間 NOEC 生長阻害	10	
	14 日間 NOEC 枯死	100 mg/kg 乾土		
	水耕試験: 週に 3 回 試験液を交換	16 日間 EC <sub>50</sub>	110	
16 日間 NOEC 生長阻害		10		
	16 日間 NOEC 枯死	320 mg/L		

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ピリジンの動物に関する試験報告は得られていない。

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ピリジンの環境中の生物に対する毒性影響については、生長阻害、遊泳阻害、繁殖、致死、成長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、最小値は、細菌では細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) の 340 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) 増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 3.5 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、OECD テストガイドラインに準拠し、GLP で実施したセレナストラムを用いて生長速度により算出した 72 時間 EC<sub>50</sub> は 0.093 mg/L (生長速度) 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。また、同じ試験での 72 時間 NOEC は 0.01 mg/L であった。同じセレナストラムを用いた試験で 96 時間 NOEC が 50 mg/L であったという報告もある。また、他の緑藻類のセネデスムスやクロレラでの 48 時間 NOEC (生長阻害) は、150~280 mg/L の範囲であった。調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、淡水種として甲殻類のミジンコ類、ヨコエビ、ミズムシ、昆虫類のカヤカゲロウの幼虫等、貝類 (巻貝)、ヒドロ虫類、渦虫等を用いた報告がある。オオミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、180 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。その他の多くの生物種で、24~48 時間 LC<sub>50</sub> あるいは EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は、100 mg/L を超えている。海産種については、甲殻類のミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 232 mg/L であり、この値も GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインに準拠したオオミジンコでの繁殖試験の報告があり、21 日間での NOEC は 22 mg/L であった。

魚類の急性毒性データは、淡水魚としては、ファットヘッドミノー、コイ、メダカ、ブルー



ギル、グッピー、サケ類に対する急性毒性データがある。その48～96時間LC<sub>50</sub>は1.1～2,400 mg/Lの範囲であり、生物種や成長段階の違いによる毒性値のバラツキが大きい。このうち特にニジマス等のサケ類に対する96時間LC<sub>50</sub>は1.1～6.3 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。調査した範囲内では、ピリジンの海水魚に関する試験報告は得られていない。

長期毒性としては、メダカの致死及び成長を指標とした21日間NOECが107 mg/L以上であった。

陸生生物に関しては、植物の試験報告がある。双子葉植物のレタスの生長に関する7～14日間EC<sub>50</sub>は140～203 mg/kg/乾土であった。

以上から、ピリジンの水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して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。長期毒性についてのNOECは、藻類では0.01 mg/L、甲殻類では22 mg/L、魚類では107 mg/L以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセレナストラムの生長阻害を指標とした72時間NOECの0.01 mg/Lである。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

ピリジンの生体内運命の試験結果を表7-1に示す。

ピリジンの動物における代謝経路を図7-1に示す。

ピリジンは消化管、皮膚及び肺から吸収され、未変化体及び代謝物として尿中、糞中に排泄されるほか、皮膚及び肺からも排泄される。組織への取り込みは用量に依存して増加し、2相性の消失を示す。組織からの消失は速く、組織への蓄積性はない (Snyder, 1990)。

2名の健常な成人男性に[2,6-<sup>14</sup>C]ピリジンを3.4 mg (約0.05 mg/kg 相当) の用量でオレンジジュースに混じて経口摂取させた実験で、投与24時間後までに投与放射能の約67%が尿中に排泄された。、投与放射能の32%がピリジン-N-オキシド、5.5～12%がN-メチルピリジニウム、約25%が未同定化合物として尿中に排泄された (Damani et al., 1982; D'Souza et al. 1980)。また、尿中代謝物の分析から、N-メチル化後にピリジン環のメタ位が水酸化される経路が想定されている (Santodonato et al., 1985)。

実験動物においては、[2,6-<sup>14</sup>C]ピリジンをラット及びモルモットに経口投与した実験、及びマウス、ラット、モルモット、ハムスター、スナネズミ、ウサギ及びネコに腹腔内投与した実験で、ピリジンはN-酸化、N-メチル化、水酸化及び酸化によりピリジン-N-オキシド、N-メチルピリジニウム、3-ヒドロキシピリジン、2-及び4-ピリドンへと代謝され、尿中に排泄されることが示された (Damani et al., 1982; D'Souza et al., 1980)。

ヒトの肝臓、腎臓、肺、及びラット肝臓のミクロソームを用いた *in vitro* の実験で、ピリジンはNADP<sup>+</sup>の存在下で代謝され、代謝物として2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン-N-オキシドが検出された。ある肝臓検体のミクロソームでは、3-ヒドロキシピリジン-N-オキシドも検出された。一方、サイトゾルでは、ピリジンは代謝されなかったことから、ピリジンの代謝はシ

トクロム P450 によることが示唆された (Wilke et al., 1989)。

ピリジンは主に CYP2E1 や CYP4B で代謝されること、また、ラットにおいては、ピリジンの投与により肝シトクロム P450 のサブファミリーである CYP2E1、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1 及び CYP2B2 が誘導されると報告されている (Agarwal et al., 1994; Hotchkiss et al., 1993; Iba et al., 1993; Kim et al., 1991a, 1991b, 1993; Kim and Novak, 1990)。

ピリジンの *N*-メチル化により生成する *N*-メチルピリジニウムはピリジンよりも毒性が強いと考えられている (Baxter and Manson, 1947)。また、ピリジンの *N*-酸化によるピリジン-*N*-オキシドへの代謝も毒性学的に活性化であると考察されている (Kim et al., 1991a)。

以上、ピリジンは経口、吸入、経皮のいずれの暴露経路からも吸収されるが、速やかに消失し臓器への蓄積性はない。ピリジンの代謝にはシトクロム P450 が関与しており、ヒトにおいては主に *N*-酸化によってピリジン-*N*-オキシドへ、また一部は *N*-メチル化によって *N*-メチルピリジニウムへと代謝され、これら代謝物が尿中に検出されている。ヒトの肝臓、腎臓及び肺のミクロソームを用いた *in vitro* の実験では、2-及び4-ピリドン<sup>1)</sup>の生成が認められている。実験動物においても、ヒトの場合とほぼ同様の代謝物が尿中に検出されている。なお、*N*-メチルピリジニウム及びピリジン-*N*-オキシドへの代謝は毒性学的に活性化であるとされている。

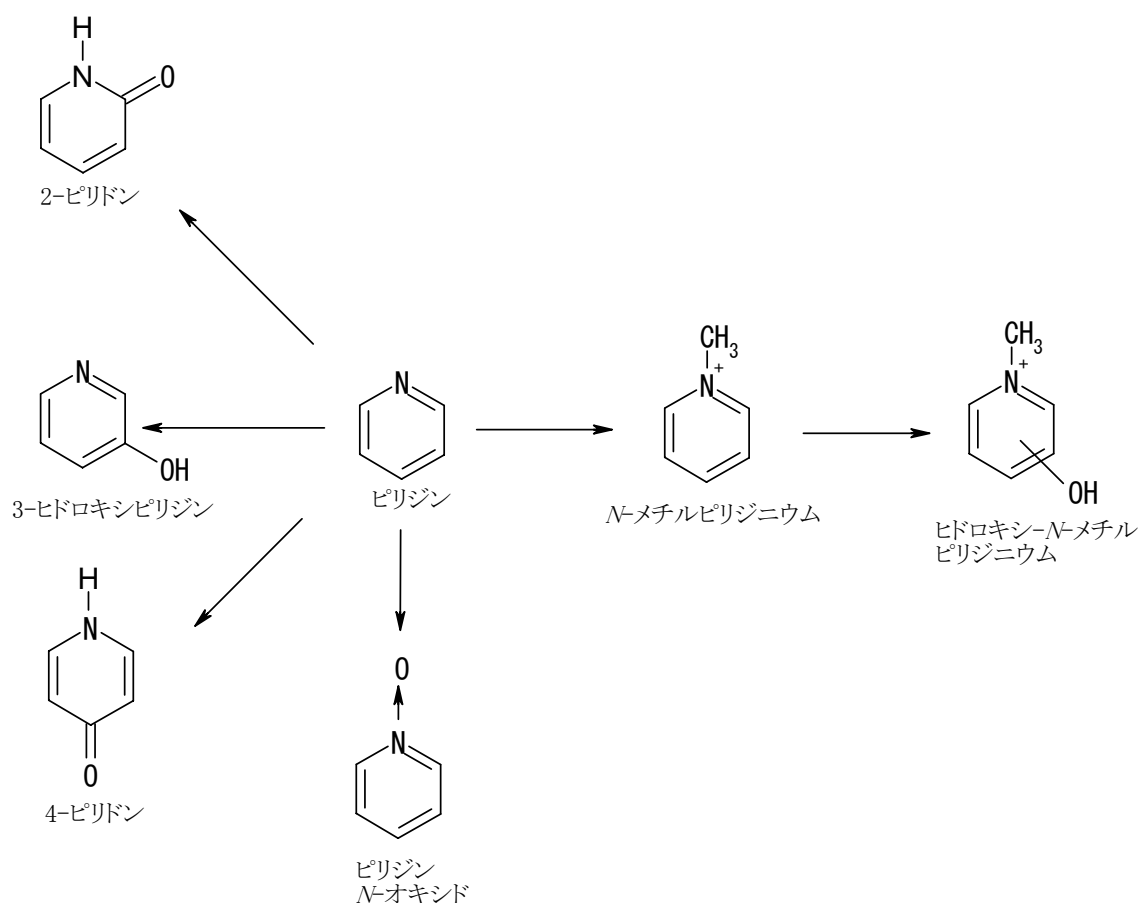


図 7-1 ピリジンの代謝経路 (出典 : ATSDR, 1992)

表 7-1 ピリジンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																																																									
			ピリジンは消化管、皮膚及び肺から吸収され、未変化体及び代謝物として尿中、糞中に排泄。そのほか、皮膚及び肺からも排泄 組織への取り込みは用量に依存して増加し、2相性に消失 消失は速く、組織への蓄積性なし	Snyder, 1990																																																									
ヒト (健常成人 男性 2 人)	経口投与  オレンジジュースに混入	3.4 mg (約 0.05 mg/kg 相当)  [2,6- <sup>14</sup> C]ピリジン	尿中代謝物 (%は投与量比): 投与 24 時間後までに約 67%が尿中に排泄。32%はピリジン- <i>N</i> -オキシド、5.5-12%は <i>N</i> -メチルピリジニウム、約 25%は未同定化合物として排泄	Damani et al., 1982; D'Souza et al., 1980																																																									
ヒト			尿中代謝物の分析から、 <i>N</i> -メチル化後にピリジン環のメタ位が水酸化される経路を想定	Santodonato et al., 1985																																																									
マウス Tuck 雌  ラット Wistar 雌  ウサギ NZW 雌  モルモット Dunkin- Hartley 雌雄  ハムスター Golden Syrian 雌  スナネズミ 雌  ネコ 雌	経口 腹腔内	7, 68, 357 mg/kg  [2,6- <sup>14</sup> C]ピリジン	尿中排泄 (%は投与量比): (経口) 放射能及び <i>N</i> -メチルピリジニウムの尿中排泄 (24 時間尿) <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>放射能</th> <th><i>N</i>-メチルピリジニウム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">(7 mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>58%</td> <td>3.1%</td> </tr> <tr> <td>モルモット</td> <td>76%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(68 mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13%</td> <td>1.2%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(357 mg/kg)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>20%</td> <td>2.4%</td> </tr> </tbody> </table> (腹腔内) 放射能及び <i>N</i> -メチルピリジニウムの尿中排泄 (投与量; 7 mg/kg) <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>放射能</th> <th><i>N</i>-メチルピリジニウム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">(24 時間尿)</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>66%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>48%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>モルモット</td> <td>66%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>ハムスター</td> <td>67%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>スナネズミ</td> <td>50-54%</td> <td>20-33%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(48 時間尿)</td> </tr> <tr> <td>ネコ</td> <td>75%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(72 時間尿)</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>36-77%</td> <td>15-26%</td> </tr> </tbody> </table>		放射能	<i>N</i> -メチルピリジニウム	(7 mg/kg)			ラット	58%	3.1%	モルモット	76%	31%	(68 mg/kg)			ラット	13%	1.2%	(357 mg/kg)			ラット	20%	2.4%		放射能	<i>N</i> -メチルピリジニウム	(24 時間尿)			マウス	66%	12%	ラット	48%	5%	モルモット	66%	30%	ハムスター	67%	26%	スナネズミ	50-54%	20-33%	(48 時間尿)			ネコ	75%	40%	(72 時間尿)			ウサギ	36-77%	15-26%	D'Souza et al., 1980
	放射能	<i>N</i> -メチルピリジニウム																																																											
(7 mg/kg)																																																													
ラット	58%	3.1%																																																											
モルモット	76%	31%																																																											
(68 mg/kg)																																																													
ラット	13%	1.2%																																																											
(357 mg/kg)																																																													
ラット	20%	2.4%																																																											
	放射能	<i>N</i> -メチルピリジニウム																																																											
(24 時間尿)																																																													
マウス	66%	12%																																																											
ラット	48%	5%																																																											
モルモット	66%	30%																																																											
ハムスター	67%	26%																																																											
スナネズミ	50-54%	20-33%																																																											
(48 時間尿)																																																													
ネコ	75%	40%																																																											
(72 時間尿)																																																													
ウサギ	36-77%	15-26%																																																											
	腹腔内	7 mg/kg  [2,6- <sup>14</sup> C]ピリジン	尿中代謝物 (%は投与量比): 未変化体はウサギとネコで多く、それぞれ、25%、14%。それ以外の動物種では 5%未満 <i>N</i> -メチルピリジニウムは全ての動物種から検出。 ネコでは 51%、モルモットでは 31%と多いのに対し、ラット及びスナネズミでは、それぞれ、4%、1%と少ない 3-ヒドロキシピリジンはウサギで 4%であったが、それ以外の動物種では 2%以下 4-ピリドンはマウス以外の動物種で検出され、4-19% ピリジン- <i>N</i> -オキシドはウサギ以外の動物種で検出。特にヒト及びハムスターで多く、それぞれ、32、39%	Damani et al., 1982																																																									

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヒト 肝臓 (10 検 体)、腎臓 (4 検体)、肺 (4 検体)  ラット 肝臓 (7 検 体)	<i>in vitro</i> 実験	11 $\mu$ mol	ヒトの肝臓、腎臓及び肺、及びラット肝臓のミクロソームでは、NADP <sup>+</sup> の存在下、ピリジンは代謝され、代謝物として2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン-N-オキシドを検出 ヒトのある肝ミクロソームでは 3-ヒドロキシピリジン-N-オキシドも検出 一方、ヒト及びラットの各検体のサイトゾルでは、ピリジンは代謝されなかったことから、ピリジンの代謝はシトクロム P450 によるものと考察	Wilke et al., 1989
			ピリジンはシトクロム CYP2E1 及び CYP4B によって代謝 ラットにおいては、ピリジンの投与により肝シトクロム P450 のサブファミリー CYP2E1、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1 及び CYP2B2 が誘導 ピリジンのピリジン-N-オキシドへの代謝は毒性学的に活性化であると考察	Agarwal et al., 1994; Hotchkiss et al., 1993; Iba et al., 1993; Kim et al., 1991a, 1991b, 1993; Kim & Novak, 1990
マウス	腹腔内投与	ND	腹腔内投与による LD <sub>50</sub> は、ピリジンが 1.2 g/kg であるのに対して N-メチルピリジニウムは 0.22 g/kg ピリジンは N-メチル化されて第 4 級アンモニウムの N-メチルピリジニウム変化することにより毒性が強くなることを示唆	Baxter & Mason, 1947

ND: データなし

## 7.2 疫学調査及び事例

ピリジンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

### a. 急性影響

ピリジンは皮膚、眼、上部気道に対して刺激性を示し (Clayton and Clayton, 1993-1994; International Labour Office, 1983; U.S. Coast Guard, 1984-1985)、ヒトでのおおよその経口致死量は 0.5~5.0 g/kg とされる (Snyder, 1990)。また、てんかん治療薬として臨床適用された経緯があり、中枢神経系に対する抑制作用を有することが報告されている (ATSDR, 1992; U.S. NLM, 2003)。

ピリジンの数オンス (1 オンス= 28.35 g) の摂取によって、重度の嘔吐、下痢、せん妄、高体温を生じた後に死亡し、剖検では嘔吐物の吸引による肺水腫及び気管・気管支炎が認められた (Gosselin et al., 1984)。

暴露濃度は明らかでないが、ピリジン蒸気に暴露された健常な成人で、一過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促迫がみられた (Neff, 1886)。

こぼれたピリジンを 15~20 分間に亘って清掃除去した女性で、10 時間後から 3 日後まで会話障害がみられた (Clayton and Clayton, 1981-1982)。

### b. 慢性影響・発がん性

ピリジンを 1 日あたり 1.85~2.46 mL の用量で約 1 か月に亘って経口投与した 5 人のてんかん患者で、投薬期間中に食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛及び腹部膨満感、頭痛、昏迷、倦怠感、

抑うつ状態がみられた。また、その中の2例では血清総蛋白の減少や高窒素血、アルブミン尿症などが認められ、肝臓ならびに腎臓の障害が示された (Pollock et al., 1943)。なお、本症例にはピリジンの投与前から継続して他の薬剤も併用投与されており、これらの症状がピリジンのみによる影響であるかどうかは明らかでない(ATSDR, 1992)。

職業暴露においては、約 125 ppm (405 mg/m<sup>3</sup>) の濃度のピリジン蒸気を1日4時間、1~2週間に亘って吸入した労働者で悪心、めまい、頭痛、不眠、神経過敏、頻尿を伴った腰部や腹部の不快感、食欲不振がみられ (Jori et al., 1983)、ピリジンの蒸気濃度が6~12 ppm (19.4~38.9 mg/m<sup>3</sup>) の範囲にある工場の労働者では軽度の中樞神経障害が報告されている (Teisinger, 1947)。また、10 ppm 以上のピリジンへの慢性吸入暴露により肝臓、腎臓及び骨髄に影響がみられるとの報告がある (Smyth, 1956)。なお、化学ラボに実験補助員として半年間勤務した女性で認められたアレルギー性接触皮膚炎にピリジンが関与する可能性が示されている (Knegt-Junk et al., 1993)。

ピリジンから4,4'-ビピリジルを製造している英国北西部の3工場の男性労働者729人を対象としたコホート研究が実施されている (Paddle et al., 1991)。コホートは、1961年から1983年の間に4,4'-ビピリジルの製造に従事した全ての男性労働者からなり、退職者188人も含まれている。1985年末までの死亡を追跡 (対象集団の3.4%は追跡できず) した結果、期待値96.3に対して75例の死亡がみられ (標準死亡比 (SMR), 0.8 [95%信頼限界, 0.6~1.0])、がんを死因とする死亡は期待値27.1に対して29例であった (SMR, 1.1 [95%信頼限界, 0.7~1.5])。暴露期間を10年以上に限定すると、肺がんによる死亡比は増加し (SMR, 1.7 [95%信頼限界, 0.9~3.1])、15年以上ではさらに増加した (SMR, 2.1)。追加解析として実施された職種、工場あるいは暴露化学物質毎のカテゴリーによるコホート内症例対照研究では、ジエチレングリコールジメチルエーテルへの暴露を除いて、肺がんに関連するリスクファクターを同定することはできなかった。なお、IARC は本報告について、コホート内症例対照研究で解析対象となった暴露化学物質が明示されていない点を指摘している (IARC, 2000)。

以上のように、ピリジンのヒトでの有害性影響としては、皮膚、眼、上部気道に対して刺激性がみられ、中樞神経系の抑制作用を示す。大量経口摂取においては嘔吐、下痢などの消化管障害やせん妄がみられ、死に至る。また、慢性暴露では肝臓及び腎臓の障害を生じる。なお、発がん性については疫学調査がなされているが、十分な証拠は得られていない。

表 7-2 ピリジ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
てんかん患者	経口投与 (てんかん治療薬)	ND	中樞神経系の抑制作用	ATSDR, 1992; U.S. NLM, 2003
ND	経口摂取	数オンス	重度の嘔吐、下痢、せん妄、高体温を生じ死亡、剖検では肺水腫及び気管・気管支炎(嘔吐物の吸引による)	Gosselin et al., 1984
健常成人	蒸気を吸入	ND	一過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促進	Neff, 1886
成人女性	こぼれたピリジンを 15-20分間に	ND	10時間後から3日後まで会話障害	Clayton & Clayton, 1981-1982

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
	亘って清掃 除去			
てんかん患者 5人	約1か月間の 経口投与 (てんかん治 療薬)	1.85-2.46 mL	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛及び腹部膨満感、頭痛、昏 迷、倦怠感、抑うつ状態、2例で肝臓障害及び腎臓の障 害(血清総蛋白の減少、高窒素血、アルブミン尿症) (なお、本症例にはピリジンの投与前から継続して他の 薬剤も併用投与されており、これらの症状がピリジンの みによる影響であるかどうかは明らかでない(ATSDR, 1992))	Pollock et al., 1943
工場労働者	職業暴露(1 日4時間、1-2 週間に亘っ て吸入)	約 125 ppm (405 mg/m <sup>3</sup> )	悪心、めまい、頭痛、不眠、神経過敏、頻尿を伴った腰 部や腹部の不快感、食欲不振	Jori et al., 1983
工場労働者	職業暴露	6-12 ppm (19.4-38.9 mg/m <sup>3</sup> )	軽度の中枢神経障害	Teisinger, 1947
ND	慢性の吸入 暴露	ND	10 ppm 以上のピリジンへの慢性吸入暴露により肝臓、 腎臓、骨髄に影響	Smyth, 1956
化学ラボ・女 性実験補助員	ND	ND	アレルギー性接触皮膚炎にピリジンが関与する可能性	Knegt-Junk et al., 1993
ピリジンから 4,4'-ビピリジ ルを製造する 英国北西部の 3工場の男性 労働者729人 (退職者188人 を含む)	職業暴露 1961年から 1983年の間 に4,4'-ビピ リジルの製 造に従事	ND	コホート研究: 1985年末までの死亡については期待値96.3に対して75 例(標準死亡比(SMR), 0.8 [95%信頼限界, 0.6-1.0])、が んを死因とする死亡は期待値27.1に対して29例(SMR, 1.1 [95%信頼限界, 0.7-1.5])。なお、対象集団の3.4%は追 跡できず 暴露期間を10年以上に限定した場合には、肺がんによ る死亡比は増加(SMR, 1.7 [95%信頼限界, 0.9-3.1])、15 年以上ではさらに増加(SMR, 2.1) 追加解析として実施された工場毎あるいは暴露化学物 質のカテゴリによるコホート内症例対照研究では、ジ エチレングリコールジメチルエーテルへの暴露を除い て、肺がんに関連するリスクファクターを同定できず (なお、IARCは本報告について、コホート内症例対照研 究で解析対象となった暴露化学物質が明示されていな い点を指摘している)	Paddle et al., 1991

ND: データなし

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

ピリジンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表7-3に示す(ATSDR, 1992; Baxter and Manson, 1947; Brazda and Coulson, 1946; Smyth et al., 1951; U.S. NIOSH, 2003; Vernot et al., 1977)。

実験動物における経口投与のLD<sub>50</sub>はマウスで1,500 mg/kg、ラットで891~1580 mg/kg、吸入暴露のLC<sub>50</sub>はラットで8,000~9,020 ppm(1時間)である。

ラットに経口投与した試験(投与量不明)で、眼瞼下垂、傾眠及び昏睡がみられた(BIOFX, 1970; U.S. NIOSH, 2003)。

ラットに吸入暴露した試験(暴露濃度不明)で、流涙、傾眠及び呼吸困難がみられた(BIOFX, 1970; U.S. NIOSH, 2003)。

ラットに1,520~3,040 ppm(5~10 mg/L)を40分間吸入暴露した試験で、尿中へのアンモニ

アの排泄増加を伴う腎臓のグルタミン量の減少がみられた (Bolonova, 1972)。

マウスあるいはラットに経口、皮下及び静脈内投与した試験 (投与量不明) で、傾眠及び呼吸困難がみられた (U.S. NIOSH, 2003)。

雄ラットに 1 mmol/kg (80mg/kg 相当) を腹腔内投与した試験で、ソルビトールデヒドロゲナーゼの増加がみられた (Felten et al., 1998)

イヌに 88、176、440、660、880 mg/kg を静脈内投与した試験で、880 mg/kg において著しい頻拍、血圧低下及び呼吸失調がみられ、全例が投与後 1~3 時間以内に死亡した。また 88 mg/kg 以上で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び血中尿素窒素の増加、アルカリホスファターゼの減少がみられた (Venkatakrisna-Bhatt et al., 1975)。

以上のように、ピリジンの急性毒性については、いずれの暴露経路においても中枢神経系の抑制作用を示し、肝臓及び腎臓に対する影響も認められている。

表 7-3 ピリジンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,500	891-1,580	ND	> 4,000	ND
吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	8,000-9,020 (1 時間) > 4,000 (4 時間)	ND	ND	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	950-1,200	866	ND	> 870	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	1,121	1,000	ND
皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,250	866-1,150	> 800	ND	ND
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	420	360	> 15	ND	880

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ピリジンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

ウサギの皮膚に 500 mg を適用した試験で、弱い刺激性がみられた (U.S. NIOSH, 2003)。

ウサギの眼に 0.1 mL を適用した試験で、刺激性がみられた (Bagley, 1999)。

雄の F344 ラットに 5、444 ppm (16.2、1,439 mg/m<sup>3</sup> 相当) を 6 時間/日、4 日間吸入暴露した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、ニューロンの減少、上皮細胞層内の管腔形成、鼻粘膜固有層におけるカルボキシエステラーゼ活性の増加がみられた (Nikula and Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。

以上の試験データから、ピリジンは皮膚、眼及び鼻粘膜に対して刺激性を示す。

表 7-4 ピリジンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	皮膚刺激	ND	500 mg	弱い刺激性あり	U.S. NIOSH, 2003
ウサギ	眼刺激	ND	0.1 mL	刺激性あり	Bagley, 1999
ラット F344 雄	吸入暴露	6 時間/日、 4 日間	5、444 ppm (16.2、1,439 mg/m <sup>3</sup> 相当; CERI 換算)	5 ppm 以上: 嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上 皮の菲薄化、ニューロンの減少、 上皮細胞層内の管腔形成、鼻粘膜 固有層におけるカルボキシエステ ラーゼ活性の増加	Nikula & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

マウスを用いた局所リンパ節増殖試験 (Local Lymph Node Assay: LLNA) で陽性との報告がある (Basketter, 1999)。

### 7.3.4 反復投与毒性

ピリジンの実験動物に対する反復毒性試験結果を表 7-5 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにピリジン 0、50、100、250、500、1,000 ppm (雄: 0、10、20、50、85、160 mg/kg/日相当、雌: 0、10、20、60、100、190 mg/kg/日相当) を 13 週間飲水投与した試験で、100 ppm 以上の雄ならびに 250 ppm 以上の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加、250 ppm 以上の雄では精子運動能の低下、1,000 ppm の雌では体重増加抑制がみられた (U.S. NTP, 2000)。

雌雄の SD ラット (雌雄各群 10 匹) にピリジン 0、0.25、1、10、25、50 mg/kg/日を 90 日間経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上雄で体重増加抑制、雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、25 mg/kg/日以上雌で血清コレステロールの増加、50 mg/kg/日の雌雄で肝臓の胆管増生、胆管周囲の細胞浸潤、肝細胞の肥大、空胞化及び壊死がみられた (Anderson, 1987) ことから、本評価書では、NOAEL を 1 mg/kg/日と判断した。

雌雄の F344 ラットにピリジン 0、50、100、250、500、1,000 ppm (0、5、10、25、55、90 mg/kg/日相当) を 13 週間飲水投与した試験で、50 ppm 以上の雌で貧血、100 ppm 以上の雌雄で肝臓相対重量の増加、雄でアルブミン及び総タンパクの増加、雌では肝臓絶対重量の増加がみられ、250 ppm 以上では、雄で肝臓絶対重量の増加、雌では肝臓の色素沈着がみられた。500 ppm 以上では、雌雄で小葉中心性肝細胞の肥大及び変性、雄でヘモグロビンの減少、ヘマトクリット値の減少、胆汁酸の増加、肝臓の慢性炎症及び色素沈着、腎臓の蛋白円柱、慢性炎症、鉍質沈着及び再生尿細管、雌では体重増加抑制がみられ、1,000 ppm では、雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) の増加、雄で体重増加抑制、腎臓の顆粒円柱及び硝子変性、雌では胆汁酸の増加、肝臓の慢性炎症及び性周期の延長がみられた (U.S. NTP, 2000)。

雌雄の F344 ラットにピリジン 0、100、200、400 ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) を 103



～104 週間飲水投与した試験で、100 ppm 以上の雄で肝臓の色素沈着、雌で肝臓の胆管過形成がみられ、200 ppm 以上では、雌雄で体重増加抑制、雄では慢性腎症の増悪、小葉中心性肝細胞の巨大細胞化及び肝細胞の空胞化がみられた。400 ppm では、さらに、雄で腎臓の尿細管上皮過形成、腺胃の鉍質沈着、小葉中心性肝細胞の変性及び壊死、小葉周辺性の線維化、雌では肝臓に小葉中心性肝細胞の巨大細胞化及び変性、肝細胞の空胞化、及び色素沈着がみられた (U.S. NTP, 2000)。

## b. 吸入暴露

ラットに 10、50 ppm (32.4、162 mg/m<sup>3</sup>相当) を 7 時間/日、5 日/週で 6 か月間吸入暴露した試験で、10 ppm 以上で肝臓の相対重量の増加がみられた (International Labour Office, 1983)。試験の詳細は不明であるが、本評価書では、LOAEL を 10 ppm と判断した。

以上、ピリジンの反復投与毒性については、主に肝臓に対する影響が認められる。経口投与では、SD ラットに 90 日間経口投与した試験で肝臓の絶対・相対重量の増加がみられ、NOAEL は 1 mg/kg/日である。吸入暴露では、NOAEL を求めることはできなかったが、ラットに 7 時間/日、5 日/週、6 か月間吸入暴露した試験で肝臓の相対重量の増加がみられ、LOAEL は 10 ppm (32.4 mg/m<sup>3</sup>相当) である。

表 7-5 ピリジンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス	経口投与 (飲水)	3 か月間	0.2、2.0 μL /mL (38、380 mg/kg/日相当: ATSDR 換算)	380 mg/kg/日: 小脳及び線条体でマロン ジアルデヒド (脂質過酸 化) の増加	Pinsky & Bose, 1988
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与	5 日間/週、 13 週間	0、25、50、100、 200、400 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上: 雄: 死亡(200 mg/kg: 1/10、 400 mg/kg: 6/10) 400 mg/kg/日: 雄: 体重増加抑制、肝細胞 の肥大・壊死・脂肪変性 (用量不明) 被毛粗剛、嗜眠、顔面脱 毛	Gulf South Research Inst., 1979
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、 250、500、1,000 ppm (雄: 0、 10、20、50、 85、160 mg/kg/ 日相当、雌: 0、 10、20、60、 100、190 mg/kg/日相当)	100 ppm 以上: 雄: 肝臓の絶対・相対重量 の増加 250 ppm 以上: 雌: 肝臓の絶対・相対重量 の増加 雄: 精子運動能低下 (但し、50 及び 100 ppm に ついては検討せず) 1,000 ppm: 雌: 体重増加抑制	U.S. NTP, 2000

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄	経口投与 (飲水)	雄: 104 週間 雌: 105 週間	雄: 0、250、 500、1,000 ppm (0、35、65、110 mg/kg/日相当) 雌: 0、125、 250、500 ppm (0、15、35、70 mg/kg/日相当)	125 ppm 以上: 雌: 投与 1 年目に飲水量 の減少、投与 2 年目に飲 水量の増加 250 ppm 以上: 雌: 体重増加抑制 250 及び 500 ppm: 雄: 投与 2 年目に飲水量 増加 1,000 ppm: 雄: 飲水量の減少  (なお、血液学、血液化学 的検査実施せず)	U.S. NTP, 2000
ラット	経口投与 (混餌)	投与期間不明	0.34 - 1.0 % (170 - 500 mg/kg/日相当)	肝臓の壊死、肝臓の結節	Snyder, 1990
ラット	経口投与 (混餌)	14 日間	0.1%	体重減少、死亡	International Labour Office, 1983
ラット 雄	経口投与 (混餌)	4 か月 (2 あるいは 3 週 間以内に死亡)	0.7 - 1.0% (ピリジンクエ ン酸塩として)	ほとんどの動物が 2 ある いは 3 週間以内に死亡 急性の肝臓障害、腎臓障 害、それに続発した肝臓 の再生性変化や肝硬変、 慢性腎障害	Baxter, 1947; Baxter & Mason, 1947; Coulson & Brazela, 1948;
ラット	経口投与 (混餌)	28 日間	6,000 ppm	肝臓の腫脹	Clayton & Clayton, 1993-1994
ラット F344 雌雄	経口投与	5 日間/週、 13 週間	12.5、25、50、 100、200 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 雄: 体重増加抑制 100 mg/kg/日以上: 雌雄: 死亡 (100 mg/kg 雄 :1/10、200 mg/kg 雄:1/10、雌:2/10)、肝臓表 面の顆粒状化(茶褐色また は黄褐色化したわずかな 陥凹域を含む)、肝臓の広 範な壊死、肝細胞の肥大、 胆管の過形成、肝臓の脂 肪変性、心臓の炎症	Gulf South Research Inst., 1979
ラット SD 雌雄 (雌雄各群 10 匹)	経口投与	90 日間	0、0.25、1、10、 25、50 mg/kg/ 日	10 mg/kg/日以上: 雄: 体重増加抑制 雌: 肝臓の絶対・相対重量 の増加 25 mg/kg/日以上: 雌: 血清コレステロール の増加 50 mg/kg/日: 雌雄: 胆管増生、胆管周囲 の細胞浸潤、肝細胞の肥 大・空胞化・壊死 NOAEL = 1 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Anderson, 1987

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、 250、500、1,000 ppm (0、5、10、 25、55、90 mg/kg/日相当)	50 ppm 以上: 雌: 貧血 (ヘモグロビンの減少、赤血球数の減少、ヘマトクリット値の減少) 100 ppm 以上: 雌雄: 肝臓の相対重量の増加 雄: アルブミンの増加、総タンパクの増加 雌: 肝臓の絶対重量の増加 250 ppm 以上: 雄: 肝臓の絶対重量の増加 雌: 肝臓の色素沈着 500 ppm 以上: 雌雄: 小葉中心性肝細胞の肥大・変性 雄: ヘモグロビンの減少、ヘマトクリット値の減少、胆汁酸の増加、肝臓の慢性炎症・色素沈着、腎臓の蛋白円柱・慢性炎症・鉍質沈着・再生尿細管 雌: 体重増加抑制 1,000 ppm: 雌雄: ALT の増加、SDH の増加 雄: 体重増加抑制、腎臓の顆粒円柱・硝子変性 雌: 胆汁酸の増加、肝臓の慢性炎症、性周期の延長、2/10 例が暴露 1 週目までに死亡  (雄の全例で腎臓の $\alpha_{2u}$ -グロブリンの免疫組織化学的染色は陽性)	U.S. NTP, 2000
ラット Wister 雄	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、 250、500、1,000 ppm (0、5、10、 30、60、100 mg/kg/日相当)	250 ppm 以上: 体重増加抑制 500 ppm 以上: SDH の増加、胆汁酸の増加、肝臓に小葉中心性肝細胞の肥大・変性、慢性炎症、色素沈着 500 ppm: 1/10 例が暴露 1 週目に死亡  (全例で腎臓の $\alpha_{2u}$ -グロブリンの免疫組織化学的染色は陽性)	U.S. NTP, 2000
ラット F344 雌雄	経口投与 (飲水)	雄: 103 週間 雌: 104 週間	0、100、200、 400 ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当)	100 ppm 以上: 雄: 肝臓の色素沈着 (クッパー細胞) 雌: 肝臓の胆管過形成 200 ppm 以上:	U.S. NTP, 2000

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				雌雄: 体重増加抑制 雄: 慢性腎症の増悪、小葉中心性肝細胞の巨大細胞化、肝細胞の空胞化 400 ppm: 雄: 腎臓の尿細管上皮過形成、腺胃の鉍質沈着、小葉中心性肝細胞の変性及び壊死、小葉周辺性の線維化 雌: 肝臓に小葉中心性肝細胞の巨大細胞化及び変性、肝細胞の空胞化、色素沈着 (クッパー細胞)	
ラット Wister 雄	経口投与 (飲水)	103 週間	0、100、200、 400 ppm (0、8、17、36 mg/kg/日相当)	100 ppm: 腎尿細管上皮過形成、腺胃の鉍質沈着、上皮小体の過形成、線維性骨異栄養症 100 ppm 以上: 体重増加抑制、肝臓の小葉中心性肝細胞の変性、色素沈着 200 ppm: 腺胃の鉍質沈着、上皮小体の過形成 200 ppm 以上: 生存率低下、肝臓の線維化、小葉周辺性線維化、精巣の間細胞過形成 400 ppm: 肝臓の小葉中心性肝細胞の壊死	U.S. NTP, 2000
ラット	吸入暴露	6 時間/日、 5 日間/週、 2 週間	0、100、290、 900 ppm (0、324、940、 2,916 mg/m <sup>3</sup> 相当; CERI 換算)	290 ppm: 剖検及び病理組織学的に毒性影響あり (詳細不明) 900 ppm 骨髄及び心臓で組織学的変化	Clayton & Clayton, 1993-1994
ラット (詳細不明)	吸入暴露	7 時間/日、 5 日間/週、 6 か月間	10、50 ppm (32.4、162 mg/m <sup>3</sup> 相当; CERI 換算)	10 ppm 以上: 肝臓の相対重量の増加 LOAEL = 10 ppm (本評価書の判断)	International Labour Office, 1983
ラット F344 雌雄	皮下投与	2 回/週、 1 年間	0、3、10、30、 100 mg/kg/回	3 mg/kg/回以上: 体重増加抑制	Mason et al., 1971

### 7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、ピリジンの生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていないが、反復投与毒性試験において生殖器系への影響が示されており、ピリジンの生殖器系への影響を表 7-6 に示す。

B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0、50、100、250、500、1,000 ppm (雄: ピリジン 0、10、20、50、85、160 mg/kg/日、雌: ピリジン 0、10、20、60、100、190 mg/kg/日相当) を飲水に混じて 13 週間投与した試験で、250 ppm 以上について精子数及び運動能の検査を実施し、検査した全ての群で精子運動能の低下が認められた (U.S. NTP, 2000)。

F344 ラットに 0、50、100、250、500、1,000 ppm (0、5、10、25、55、90 mg/kg/日相当) を飲水に混じて 13 週間投与した試験で、1,000 ppm の雌で性周期の延長が認められたが (U.S. NTP, 2000)、用量依存性は明らかではない。

以上のように、調査した範囲内では、ピリジンの生殖・発生毒性に関するの試験報告は得られていないが、U.S. NTP で実施したマウス及びラットの 13 週間反復投与毒性試験で、各々、精子運動能の低下及び性周期の延長がみられている。

表 7-6 ピリジンの生殖器系への影響

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub>	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、250、 500、1,000 ppm (雄: ピリジン 0、10、20、50、 85、160 mg/kg/ 日、雌: ピリジ ン 0、10、20、 60、100、190 mg/kg/日相当)	250 ppm 以上の群について精子 検査: 検査した全ての群で精子運動能 低下 (但し、用量依存性は明らか ではない)	U.S. NTP, 2000
ラット F344	経口投与 (飲水)	13 週間	0、50、100、250、 500、1,000 ppm (ピリジン 0、5、 10、25、55、90 mg/kg/相当)	1,000 ppm: 性周期の延長	U.S. NTP, 2000

### 7.3.6 遺伝毒性

ピリジンの遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

*in vitro* 試験系においては、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験で陽性の報告 (Kaden et al., 1979) があるものの、ほとんどの結果は S9 の添加及び無添加にかかわらず陰性 (Aeschbacher et al., 1989; Commoner, 1976; Haworth et al., 1983; Riebe et al., 1982; Seixas et al., 1982; U.S. NLM, 2003) と報告されている。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で弱い陽性との報告 (Abe & Sasaki, 1977) があるものの、CHO 細胞あるいはチャイニーズハムスター肺細胞 (Don 細胞) を用いた染色体異常試験 (Abe and Sasaki, 1977; Galloway et al., 1987; Ishidate and Odashima, 1977) 及び姉妹染色分体交換試験 (Abe & Sasaki, 1977, Galloway et al., 1987)、さらにマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) あるいはチャイニーズハムスター肺細胞 (V79 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験においても、S9 の添加及び無添加にかかわらず陰性 (McGregor et al., 1988; U.S. NLM, 2003)、シリアンハムスター胎児初代培養細胞を用いた形質転換試験においても陰性 (Kerchaert et al., 1996) と報告されている。大腸菌を

用いる DNA 損傷 (Riebe et al., 1982) 及び V79 細胞を用いる DNA 単鎖切断 (U.S.NLM,2003) においても陰性と報告されている。一方、*Saccharomyces cerevisiae* を用いる染色体異常 (異数性) 試験 (Zimmerman et al., 1985) 及び性染色体欠損と不分離 (Zimmermann et al., 1986) では陽性と報告されている。

*in vivo* 試験系においては、雄マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (Harper et al., 1984; Shelby et al., 1993) や染色体異常試験 (McFee et al.,1989)、不定期 DNA 合成試験 (MacGregor, et al., 2000) で陰性と報告されている。一方、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では陰性 (Fouremant et al., 1994) あるいは疑陽性～陽性 (Mason et al., 1992; Valencia et al., 1985)、相互転座試験では陰性 (Mason et al., 1992) と報告されている。

以上のように、ピリジンの遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても、ほとんどの試験系で陰性結果が得られていることから、遺伝毒性を示さないものと考えられる。

表 7-7 ピリジンの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup>		文献	
					-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法 (Aroclor 1254 で誘導した SD ラット及 びシリアンハ ムスターの肝 臓の S9)	( $\mu$ g/plate) 100-10,000	-	-	Haworth et al., 1983	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA102 TA109			-	-	Aeschbacher et al., 1989	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537 TM677				-	-	Seixas et al., 1982
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1537				-	-	Riebe et al., 1982
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 TM1535 TM1537 TM1538 TM1536				-	-	Commoner, 1976
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	2 時間処理	(mmol/L) 6	+	ND	Kaden et al., 1979	
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法 Aroclor 誘導 ラット及びマ ウス肝臓 S9	( $\mu$ L/plate) $\leq 10$	-	-	U.S. NLM, 2003	

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup> -S9 +S9	文献
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	プレート法 Aroclor 誘導 ラット肝臓 S9	( $\mu$ L/plate) 0.1 - 50	- -	U.S. NLM, 2003
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	4 時間処理 Aroclor 誘導 SD ラット肝臓 S9	( $\mu$ g/mL) 625-5,000	- -	McGregor et al., 1988
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺細胞 (V79 細胞)	純度: 98% 4 時間処理	( $\mu$ L/mL/plate) 8 - 9 (培養器数:3) 8.25, 9.25 (培養器数:1)	- ND	U.S. NLM, 2003
	染色体異常試験 (異数性)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61		( $\mu$ g/plate) 9,000	+ ND	Zimmerman et al., 1985
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞 (Don 細胞)		( $\mu$ g/mL) 395	- ND	Abe & Sasaki, 1977
		CHO 細胞			- ND	
	染色体異常試験	CHO 細胞		( $\mu$ g/mL) 4,000	- ND	Ishidate & Odashima, 1977
	染色体異常試験	CHO 細胞	-S9: 11.5 時間 +S9: 2 時間処理	( $\mu$ g/mL) -S9: 503-2,325 +S9: 1,081-5,000	- -	Galloway et al., 1987
	性染色体欠損と不分離	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61 細胞		(ppm) 10,900	+ ND	Zimmermann et al., 1986
	姉妹染色分体交換試験	Don 細胞		( $\mu$ g/mL) 395	- ND	Abe & Sasaki, 1977
		CHO 細胞			(+) ND	
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	-S9: 26 時間処理 +S9: 2 時間処理	( $\mu$ g/mL) -S9: 167-5,020 +S9: 502-5,020	- -	Galloway et al., 1987
	DNA 損傷	大腸菌 343/113 pol A <sup>-</sup> KMBL 1787/pol A <sup>-</sup>			- -	Riebe et al., 1982
	DNA 単鎖切断	V79 細胞	純度: 98% 4 時間処理	( $\mu$ L/mL/plate) 2 - 10	- ND	U.S. NLM, 2003
	形質転換試験	シリアンハムスター胎児初代培養細胞		( $\mu$ g/mL) 5,000	-	Kerchaert et al., 1996
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌 (3 日間)	( $\mu$ g/mL) 700, 729	? <sup>2)</sup>	Valencia et al., 1985
			注射	( $\mu$ g/mL) 500, 7,000	-	

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>1)</sup> -S9 +S9	文献
伴性劣性致死試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌	( $\mu$ g/mL) 500	-	Mason et al., 1992
		注射	( $\mu$ g/mL) 4,300	+	
伴性劣性致死試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌	( $\mu$ g/mL) 730	-	Foureman et al., 1994
		注射	( $\mu$ g/mL) 500	-	
相互転座試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	注射	( $\mu$ g/mL) 4,300	-	Mason et al., 1992
小核試験	B6C3F <sub>1</sub> 雄マウス 骨髄	腹腔内投与 24時間間隔で 3回 最終投与 24 時間後に標本 作製	(mg/kg) 31.25-500 (公比 2 の 5 用 量)	-	Shelby et al., 1993
小核試験	雄マウス	単回強制経口 投与	(mg/kg) 1,000	-	Harper et al., 1984
染色体異常試験	B6C3F <sub>1</sub> 雄マウス 骨髄	10匹/用量 腹腔内投与 単回 BrdU tablet を 回収 18 時間 前に挿入 投与 17 及び 36 時間後に標 本作製	(mg/kg) 400, 500, 600	-	McFee et al., 1989
不定期 DNA 合成 (UDS)試験	B6C3F <sub>1</sub> 雄マウス	強制経口投与 単回投与 投与 2 及び 12 時間後に肝細 胞採取	(mg/kg) 175-700 (公比 2)	-	MacGregor et al., 2000

+ : 陽性、- : 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

1) CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

2) 偽陽性: 700  $\mu$ g/mL で有意 ( $p < 0.05$ ) であったが、729  $\mu$ g/mL では有意差なし。

表 7-8 ピリジンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	-	- <sup>1)</sup>	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	+	+ (異数性)	ND
昆虫	ND	+/- <sup>2)</sup>	ND	- <sup>3)</sup>
培養細胞	-	-	-	- (SCE) <sup>4)</sup>
哺乳動物 ( <i>in vivo</i> )	- <sup>5)</sup>	ND	-	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

+ : 陽性、- : 陰性、ND: データなし

1) 1 報告を除いて陰性



- 2) キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陽性 (なお、より高濃度で陰性との報告あり)
- 3) キイロシヨウジョウバエを用いた相互転座試験
- 4) SCE: 姉妹染色分体交換試験
- 5) マウスにおける不定期 DNA 合成試験

### 7.3.7 発がん性

ピリジンの実験動物における発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

ピリジンの発がん性については、雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス、雌雄の F344 ラット及び雄の Wistar ラットを用いた飲水投与での報告、雌雄の F344 ラットを用いた皮下投与での報告のほかに、遺伝子組換え動物 (Tg.AC マウス、p53<sup>+/-</sup>マウス) での報告がある。

B6C3F<sub>1</sub> マウス (7 週齢、1 群雌雄各 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を雄に 0、250、500、1,000 ppm (0、35、65、110 mg/kg/日相当) の濃度で 104 週間、雌に 0、125、250、500 ppm (0、15、35、70 mg/kg/日相当) の濃度で 105 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄の 250、1,000 ppm で肝細胞腺腫、雌雄の 250 ppm 以上で肝細胞がん、肝芽腫の発生率がそれぞれ有意に増加した (U.S. NTP, 2000)。

F344 ラット (7 週齢、1 群雌雄各 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を 0、100、200、400 ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) の濃度で雄に 103 週間、雌に 104 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄の 400 ppm で腎腺腫 (尿細管腺腫) または腺がんの発生率が有意に増加した。なお、ある種の化学物質では雄ラットにおける腎尿細管腫瘍の発生に  $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症が関与するとの報告がなされているが、本試験ではその関連性は否定されている。雌では 200 ppm 以上で顆粒性大リンパ (LGL) 白血病 (単核細胞性白血病) の発生率増加がみられたが、背景値との比較では「発がん性の決定的な証拠」とは判断されなかった (U.S. NTP, 2000)。

雄の Wistar ラット (7 週齢、1 群 50 匹) にピリジン (純度 99.8%) を 0、100、200、400 ppm (0、8、17、36 mg/kg/日相当) の濃度で 103 週間経口 (飲水) 投与した実験では、腎尿細管腫瘍の発生率の増加はみられなかった。400 ppm では精巣の間細胞腫の発生率が有意に増加したが、他の報告による背景値の上限とほぼ同様の発生率であったことから、発がん性は示されなかったと判断されている (U.S. NTP, 2000)。

F344 ラット (4 週齢、1 群雌雄各 10~40 匹) にピリジン (市販品) 0、3、10、30、100 mg/kg/日を、生理食塩水を溶媒として 2 日/週、52 週間皮下投与後、6 か月間観察した実験では、腫瘍発生率の増加はみられなかった (Mason et al., 1971)。

遺伝子組み換え動物モデルとして Tg.AC マウス (FVB 系マウスに活性型 v-Ha-ras がん遺伝子を導入したトランスジェニックマウス、14 週齢、雌 15~20 匹) にピリジン (純度不明) 0、1.5、3.0、6.0 mg/匹/日を、アセトン 200  $\mu$ L を溶媒として、肩甲骨間の剃毛した皮膚に 5 日/週、20 週間塗布した実験では、皮膚乳頭腫発生率の増加はみられず、プロモーション作用は示されなかった (Spalding et al., 2000)。

遺伝子組み換え動物モデルとして p53<sup>+/-</sup>マウス (p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損ノックアウトマウス、8~11 週齢、雌雄) にピリジン (純度不明) を雄に 0、250、500、1,000 ppm、雌に 0、125、250、500 ppm の濃度で 26 週間経口投与 (飲水) した実験で、腫瘍発生率の増加はみられなかった (Spalding et al., 2000)。

ピリジンの国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

IARC はピリジンを、「実験動物での発がん性の証拠は限られている」として、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。また、ACGIH はピリジンを、「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」として、A3 に分類している。

表 7-9 ピリジンの発がん性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期 間	投与量	結 果	文 献				
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 各 50 匹/群 7 週齢	経口投与 (飲水)	雄: 104 週間、 雌: 105 週間	雄: 0、 250、 500、 1,000 ppm (0、35、 65、110 mg/kg/ 日相 当)、 雌: 0、 125、 250、 500 ppm (0、15、 35、70 mg/kg/ 日相 当)	250 ppm: 雄: 肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝芽腫の発生率が有意に増加 雌: 肝細胞がん、肝芽腫の発生率が有意に増加	U.S. NTP, 2000				
				500 ppm: 雌雄: 肝細胞がん、肝芽腫の発生率が有意に増加					
				1,000 ppm: 雄: 肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝芽腫の発生率が有意に増加					
				雄 (ppm)		0	250	500	1,000
				肝細胞腺腫		29/50	40/50**	34/49	39/50*
				肝細胞がん		15/50	35/50**	41/49**	40/50**
肝芽腫	2/50	18/50**	22/49**	15/50**					
雌 (ppm)	0	125	250	500					
肝細胞腺腫	37/49	39/50	43/50	34/50					
肝細胞がん	13/49	23/50	33/50*	41/50**					
肝芽腫	1/49	2/50	9/50**	16/50**					
				*統計学的有意差あり: P<0.05 (Poly-3 test) **統計学的有意差あり: P<0.01 (Poly-3 test)					
ラット F344 雌雄 各 50 匹/群 7 週齢	経口投与 (飲水)	雄: 103 週間、 雌: 104 週間	0、100、 200、 400 ppm (0、7、 14、33 mg/kg/ 日相 当)	200 ppm 以上: 雌: 顆粒性大リンパ(LGL)白血病の発生率が増加	U.S. NTP, 2000				
				400 ppm: 雄: 腎腺腫または腺がんの発生率が有意に増加 (ある種の化学物質では雄ラットにおける腎尿管腫瘍の発生に α 2u-グロブリン腎症が関与することが指摘されているが、本試験ではその関連性は否定されている)					
				雄 (ppm)		0	100	200	400
				腎腺腫		2/50	3/48	6/50	10/49**
				腎腺腫または 腺がん		2/50	4/48	6/50	10/49**
				雌 (ppm)		0	100	200	400
LGL 白血病	12/50	16/50	22/50	23/50					
				**統計学的有意差あり: P<0.01 (Poly-3 test)					
ラット Wistar 雄 50 匹/群 7 週齢	経口投与 (飲水)	103 週間	0、100、 200、 400 ppm (0、8、	400 ppm: 精巣の間細胞腫の発生率が有意に増加	U.S. NTP, 2000				
				(ppm)		0	100	200	400
精巣 間細胞腫				5/50	6/49	4/49	12/50*		

動物種等	試験法 投与方法	投与期 間	投与量	結 果	文 献				
			17、36 mg/kg/ 日相 当)	*統計学的有意差あり: P<0.05 (Poly-3 test)					
ラット F344 雌雄 各 10、20、 30、40 匹/ 群 4 週齢	皮下投与	52 週間、 2 日/週	0、3、 10、30、 100 mg/kg/ 日	腫瘍発生率の増加はみられなかった。	Mason et al., 1971				
マウス Tg.AC 雌 15-20 匹 14 週齢	経皮投与	20 週間、 5 日/週	0、1.5、 3.0、6.0 mg/匹/ 日	皮膚乳頭腫発生率の増加はみられなかった。	Spaldin g et al., 2000				
				(mg/匹)	0	1.5	3.0	6.0	TPA
				皮膚 乳頭腫	1/15	2/15	0/14	1/20	15/15
				TPA, 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate					
マウス p53 <sup>+/-</sup> 雌雄 8-11 週齢	経口投与 (飲水)	26 週間	雄: 0、 250、 500、 1,000 ppm 雌: 0、 125、 250、 500 ppm	腫瘍発生率の増加はみられなかった。	Spaldin g et al., 2000				

表 7-10 ピリジンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2004)	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 (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2003)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	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)

ピリジンは経口、吸入、経皮のいずれの暴露経路からも吸収されるが、速やかに消失し臓器への蓄積性はない。ピリジンの代謝にはシトクロム P450 が関与しており、ヒトにおいては主に *N*-酸化によってピリジン-*N*-オキシドへ、また一部は *N*-メチル化によって *N*-メチルピリジニウムへと代謝され、尿中に排泄される。ヒトのミクロソームを用いた *in vitro* の実験では、2-

及び4-ピリドンも検出されている。実験動物においても、ヒトの場合とほぼ同様の尿中代謝物が認められる。なお、*N*-メチルピリジニウム及び*N*-オキシドへの代謝は毒性学的に活性化であると考えられる。

ヒトでの有害性影響としては、皮膚、眼、上部気道に対して刺激性がみられ、中枢神経系の抑制作用を示す。大量経口摂取においては嘔吐、下痢などの消化管障害やせん妄がみられ、死に至る。また、慢性暴露では肝臓及び腎臓の障害を生じる。なお、発がん性については疫学調査がなされているが、十分な証拠は得られていない。

実験動物における急性毒性については、経口投与のLD<sub>50</sub>はマウスで1,500 mg/kg、ラットで891~1,580 mg/kg、吸入暴露のLC<sub>50</sub>はラットで8,000~9,020 ppm (1時間) であり、いずれの暴露経路においても中枢神経系の抑制作用を示し、肝臓および腎臓に対する影響も認められている。また、皮膚、眼及び鼻粘膜への刺激性を示す。

反復投与毒性については、主に肝臓に対する影響が認められる。経口投与では、SDラットに90日間経口投与した試験で肝臓の絶対・相対重量の増加がみられ、NOAELは1 mg/kg/日である。吸入暴露では、NOAELを求めることはできなかったが、ラットに7時間/日、5日/週、6か月間吸入暴露した試験で肝臓の相対重量の増加がみられ、LOAELは10 ppm (32.4 mg/m<sup>3</sup>相当) である。

生殖・発生毒性についての報告はないが、マウス及びラットの13週間反復投与毒性試験で、各々、精子運動能の低下及び性周期の延長がみられている。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても、ほとんどの試験系で陰性結果が得られていることから、遺伝毒性を示さないものと考えられる。

発がん性については、雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスで肝細胞がんと肝芽腫、雄のF344ラットで腎腺腫または腺がんの発生率増加が認められている。IARCはピリジンを「実験動物での発がん性の証拠は限られている」としてグループ3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に、ACGIHは「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」としてA3に分類している。

文 献 (文献検索時期：2003年4月<sup>1)</sup>)

- Abe, S. and Sasaki, M. (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.*, 58, 1635-1641.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Adema, D.M.M. and Henzen, L. (2001) De Invloed van 50 prioritaire stoffen op de groei van *Lactuca sativa* (sla.). TNO-Rapport No. 21003, TNT, Delft, Netherlands. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Aeschbacher, H.U., Wolleb, U., Loliger, J., Spadone, J.C. and Liardon, R. (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 227-232. (ATSDR, 1992から引用)
- Agarwal, R., Jugert, F.K., Khan, S.G., Bickers, D.R., Merk, H.F. and Mukhtar, H. (1994) Evidence for multiple inducible cytochrome P450 isozymes in Sencar mouse skin by pyridine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 199, 1400-1406. (U.S.NTP, 2000 から引用)
- Anderson, R.C. (1987) 90-Day subchronic oral toxicity in rats. Test material: Pyridine. Vol. I. Report to Dynamac Corporation, Rockville, MD, by Arthur D. Little, Inc., Cambridge, MA. EPA/530/SW-88/016A. NTIS No. PB88-176136.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1992) Toxicological Profile for Pyridine, Atlanta, GA
- Bagley, D.M. (1999) Eye irritation: Updated Reference Chemicals Data Bank, *Toxicol. in vitro*, 13, 505-510.
- Basketter, D.A. (1999) Threshold for classification as a skin sensitizer in the local lymph node assay: A statistical evaluation. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 1167-1174.
- Baxter, J.H. (1947) Hepatic and renal injury with calcium deposits and cirrhosis produced in rats by pyridine. *Am. J. Pathol.*, 24, 503-525. (IARC, 2000から引用)
- Baxter, J.H. and Manson, N.F. (1947) Studies of the mechanisms of liver and kidney injury. IV. A comparison of the effects of pyridine and methyl pyridinium chloride in the rat. *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 91, 350-356. (ATSDR, 1992から引用)
- BIOFX, Biofax industrial Bio-test laboratories, Inc. (1970) Data sheets, 1810Frontage Rd., Northbrook, IL 60062 14-4. (U.S. NIOSH, 2003 から引用)
- Bolonova, L.N. (1972) Effect of acute pyridine poisoning on ammonia metabolism in the liver and kidneys. *Farmakol Toksikol.*, 7, 153-156. (Russian) (ATSDR, 1992 から引用)
- Brazda, F.G. and Coulson, R.A. (1946) Toxicity of nicotinic acid and some its derivatives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 62, 19-20. (ATSDR, 1992 から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, 117, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2003 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。

- bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., 10, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., 10, 161-166.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., 11, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser, 50, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., 1, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., 13, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., 15, 1-6.
- Buzzell, J.C.J., Young, R.H.F. and Ryckman, D.W. (1968) Behavior of organic chemicals in the aquatic environment. part II.-behavior in dilute systems. Environ. Sanitary Engineering Labs., Washington University, St. Louis, MO :81 (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Carr, R.S. (1987) Memorandum. Battelle Ocean Sciences, Duxbury, MA: 71.
- Cassidy, R.A., Birge, W.J. and Black, J.A. (1988) Biodegradation of three azaarene congeners in river water. Environ. Toxicol. Chem., 7, 99-105. (ATSDR, 1992; U.S. NLM: HSDB, 2003から引用)
- Christensen, T.H., Kjeldsen, P., Albrechtsen, H.J., Heron, G., Nielsen, P.H., Bjerg, P.L. and Holm, P.E. (1994) Attenuation of landfill leachate pollutants in aquifers, Crit. Rev. Environ. Sci. Technol., 24, 119-202. . (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E.(eds.) (1981-1982) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volumes 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E. (eds.) (1993-1994) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用).
- Commoner, H. (1976) Reliability of bacterial mutagenesis techniques to distinguish carcinogenic and noncarcinogenic chemicals. Report to U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC, by Washington University, Center for the Biology of Natural Systems, St. Louis, MO, EPA-600/1-76-022, NTIS No. PB-259934, 66. (ATSDR, 1992から引用)
- Coulson, R.A. and Brazda, F.G. (1948) Influence of choline, cystine, and methionine on toxic effects of pyridine and certain related compounds. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 69, 480-487. (ATSDR, 1992

- から引用)
- Damani, L.A., Crooks, P.A., Shaker, M.S., Caldwell, J., D'Souza, J. and Smith, R.L. (1982) Species differences in the metabolic C- and N-oxidation, and N-methylation of [<sup>14</sup>C] pyridine in vivo. *Xenobiotica*, 12, 527-534.
- Davis, K.R., Schultz, T.W. and Dumont, J.N. (1981) Toxic and teratogenic effects of selected aromatic amines on embryos of the amphibian *Xenopus laevis*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 10, 371-391.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Devoogt, P., Van Hattum, B., Leonards, P., Klamer, J.C., and Govers, H. (1991) Bioconcentration of polycyclic heteroaromatic hydrocarbons in the guppy (*Poecilia reticulata*). *Aquat. Toxicol.*, 20, 169-194. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- D'Souza, J., Caldwell, J. and Smith, R.L. (1980) Species variations in the N-methylation and quaternization of [<sup>14</sup>C] pyridine. *Xenobiotica*, 10, 151-157.
- Felten, R.K., DeNicola, D.B. and Carlson, G.P. (1998) Minimal effects of acrylonitrile on pulmonary and hepatic cell injury enzymes in rats with induced cytochrome P450. *Drug Chem. Toxicol.*, 21, 181-194. (IARC, 2000 から引用)
- Foster, G.D. and Tullis, R.E. (1985) Quantitative structure toxicity relationships with osmotically stressed *Artemia salina* nauplii. *Environmental Pollution*, 38, 273-281.
- Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, 23, 208-227. (IARC, 2000から引用)
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B., and Zeiger, E. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 10 (Suppl. 10), 1-175. (U.S.NTP, 2000から引用)
- Geiger, D.L., Poirier, S.H. Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 3. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI:328. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Gerike, P. and Fisher, W.K. (1979) A correlation study of biodegradability determinations with various chemicals in various tests. *Ecotox. Environ. Safety.*, 3, 159-73. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Gosselin, R.E., Smith, R.P., Hodge, H.C. (1984) Clinical toxicology of commercial products. 5th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Gubser, H. (1969) Purification of chemical waste waters. *Gas Wasser Abwasser*, 49, 175-81. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Gulf South Research Inst. (1979) EPA Document No. 40-8141029, 07/12/79, Fiche No. OTS0521458. (U.S. NLM: HSDB, 2003より引用)
- Harper, B.L., Ramanujam, V.M., Gad-El-Karim, M.M. and Legator, M.S. (1984) The influence of

- simple aromatics on benzene clastogenicity. *Mutat. Res.*, 128, 105-114. (ATSDR, 1992から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, (Suppl 1):3-142. (IARC, 2000; U.S.NTP, 2000から引用)
- Hotchkiss, J.A., Kim, S.G., Novak, R.F. and Dahl, A.R. (1993) Enhanced hepatic expression of P450IIE1 following inhalation exposure to pyridine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 118, 98-104 (U.S.NTP, 2000 から引用)..
- Hulzebos, E.M., Adema, D.M.M., Dirven-Van Breemen, E.M., Henzen, L., Van Dis, W.A., Herbold, H.A., Hoekstra, J.A. and Baerselman, R. (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, 12, 1079-1094.
- IARC, International Agency for Research Cancer (2000) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 77, 503-529
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- Iba, M.M., Bennett, S., Storch A., Ghosal, A. and Thomas, P.E. (1993) Synergistic induction of rat microsomal CYP1A1 and CYP1A2 by acetone in combination with pyridine. *Cancer Lett.*, 74, 69-74. (U.S.NTP, 2000 から引用)
- International Labour Office (1983) Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Vols. I & II. Geneva, Switzerland: International Labour Office, 1810.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishidate, M. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro - a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, 48, 337-354.
- Jori, A., Calamari, D., Cattabeni, F., Di Domenico, A., Galli, C.L., Galli, E., and Silano, V. (1983). Ecotoxicological profile of pyridine. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 7, 251-275.
- Juhnke, I., and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. *Z.Wasser Abwasser Forsch.*, 11, 161-164. (GER)
- Kaden, D.A., Hites, R.A. and Thilly, W.G. (1979) Mutagenicity of Soot and associated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons to Salmonella Typhimurium. *Cancer Research*, 39, 4152-4159.
- Kerchaert, G.A., Brauning, R., LeBoeuf, R.A. (1996) Use of the Syrian hamster cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 5):1075-1084. (IARC, 2000 から引用)
- Kim, H., Putt, D., Reddy, S., Hollenberg, P.E. and Novak, R.F. (1993) Enhances expression of rat hepatic CYP2B1/2B2 and 2E1 by pyridine: Differential induction kinetics and molecular basis of expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 927-936. (U.S.NTP, 2000 から引用)



- Kim, S.G. and Novak, R.F. (1990) Induction of rat hepatic P450IIE1 (CYP2E1) by pyridine: Evidence for a role of protein synthesis in the absence of transcriptional activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 1072-1079. (U.S.NTP, 2000 から引用)
- Kim, S.G., Philpot, R.M., and Novak, R.F. (1991a) Pyridine effects on P450IIE1, IIB and IVB expression in rabbit liver: Characterization of high- and low-affinity pyridine N-oxygenases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259, 470-477.
- Kim, S.G., Reddy, S.L., States, J.C. and Novak, R.F. (1991b) Pyridine effects on expression and molecular regulation of the cytochrome P450IA gene subfamily. *Mol. Pharmacol.*, 40, 52-57 (U.S.NTP, 2000 から引用).
- Knegt-Junk, C., Geursen-Reitsma, L. and van Joost, T. (1993) Allergic contact dermatitis from pyridine in Karl Fischer reagent. *Contact Dermatitis*, 28, 252
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behaviour of Organic Compounds*. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- MacGregor, J.A., Hamilton, C.M., Kubicek, J.E. and Mirsails, J.C. (2000) Pyridine dose not induce unscheduled DND synthesis (UDS) in hepatocytes of male B6C3F<sub>1</sub> mice treated in vivo. *J. Appl. Toxicol.*, 20, 389-393.
- Maga, J.A. (1981): Pyridines in foods. *J. Agric. Food Chem.* 29: 895-989.
- Mason, M.M., Cate, C.C. and Baker, J. (1971) Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. *Clin. Toxicol.*, 4, 185-204.
- Mason, J.M., Valencia, R., and Zimmering, S. (1992). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ. Mol. Mutagen.*, 19, 227-234.
- McFree, A.F. (1989). Genotoxic potency of three quinoline compounds evaluated in vivo in mouse marrow cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, 13, 325-331. (U.S.NTP, 2000から引用)
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay II: 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 11, 91-118.
- McLeese, D.W., Zitko, V. and Peterson, M.R. (1979) Structure-lethality relationships for phenols, anilines and other aromatic compounds in shrimp and clams. *Chemosphere*, 8, 53-57.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Neff, J. S. (1886) Pyridine in the treatment of asthma. *NY. Med. J.* (March 18), 299-301 (ATSDR, 1992 から引用)
- Nikula, K.J. and Lewis, J.L. (1994) Olfactory mucosal lesions in F344 rats following inhalation exposure to pyridine at threshold limit value concentrations. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23, 510-517
- Nikula, K.J., Novak, R.F., Chang, I.Y., Dahl, A.R., Kracko, D.A., Zangar, R.C., Kim, S.G. and Lewis, J.L. (1995) Induction of nasal carboxylesterase in F344 rats following inhalation exposure to pyridine. *Drug Metab. Dispos.*, 23, 529-535.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library,

Gaithersburg, MD.

- Paddle, G.M., Osborn, A.J. and Parker, G.D.J. (1991) Mortality of employees in plants manufacturing 4,4'-bipyridyl. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 17, 175-178
- Pinsky, C. and Bose, R. (1988) Pyridine and other coal tar constituents as free radical-generating environmental neurotoxicants. *Mol. Cell Biochem.*, 84, 217-222.
- Pollock, L.J., Finkelman, I, Arieff, A.J. (1943) Toxicity of pyridine in man. *Arch. Intern. Med.*, 71, 95-106.
- Rao, T.S., Rao, M.S. and Prasad, S.B.S. (1975) Median tolerance limits of some chemicals to the fresh water fish "Cyprinus carpio. *Indian J. Environ. Health*, 17, 140-146.
- Riebe, M., Westphal, K. and Fortnagel, P. (1982) Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco. *Mutat. Res.*, 101, 39-43. (ATSDR, 1992から引用)
- Santodonato, J., Bosch, S. and Meylan, W. (1985) Monograph on human exposure to chemicals in the workplace: Pyridine. Report to National Cancer Institute, Division of Cancer Etiology, Bethesda, MD, by Syracuse Research Corporation, Syracuse, NY. NTIS No. PB86-143385/AS (ATSDR, 1992 から引用).
- Schultz, T.W. and Allison, T.C. (1979) Toxicity and toxic interaction of aniline and pyridine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 23, 814-819.
- Seixas, G.M., Andon, B.M., Hollingshead, P.G. and Thilly, W.G. (1982) The aza-arenes as mutagens for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, 102, 201-212. (ATSDR, 1992 から引用)
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J., and Tice, R.R. (1993). Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 21, 160-179.
- Slooff, W. and Baerselman, R. (1980) Comparison of the usefulness of the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*) and the clawed toad (*Xenopus laevis*) in toxicological bioassays. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 24, 439-443. (U.S. EPA, 2003 から引用)
- Slooff, W. (1983) Benthic macroinvertebrate and water quality assessment: some toxicological considerations. *Aquat. Toxicol.*, 4, 73-82.
- Slooff, W., Canton, J.H. and Hermens, J.L.M. (1983) Comparison of the susceptibility of 22 freshwater species to 15 chemical compounds. I. (sub) acute toxicity tests. *Aquat. Toxicol.*, 4, 113-128.
- Smyth, H.F. (1956) Improved Communication – Hygienic standards for daily inhalation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.*, 17, 129-184.
- Smyth, H.F., Carpenter, C.P. and Weil, C.S. (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 4, 119-122. (ATSDR, 1992 から引用)
- Snyder, R.(ed.) (1990) Ethyl Browing's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume II, pp.264: Nitrogen and Phosphorus Solvents. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Spalding, J.W., French, J.E, Stasiewicz, S., Furedi-Machacek, M., Conner, F., Tice, R.R. and Tennant, R.W. (2000.) Responses of transgenic mouse lines p53<sup>+/-</sup> and Tg.AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays. *Toxicol. Sci.*, 53, 213-223.

- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) 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)
- SRI International (2000) Chemical Economics Handbook, Pyridine and pyridine bases.
- Teisinger, J. (1947) Mild chronic intoxication with pyridine. Czech. Med. J., 39. (abstracted in J. Ind. Hyg. Toxicol., 30, 58 (1948)). (ACGIH, 2001; U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- U.S. Coast Guard, Department of Transportation (1984-1985) CHRIS-Hazard Chemical Data. Volume II, Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) ECOTOX (ECOTOXicology) database.  
(<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2003) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Pyridine (CAS NO. 110-86-1) in F344/N, Wistar rats, and B6C3F1 mice (Drinking Water Studies). NTP TR 470, NIH Publication No. 00-3960, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina 27709.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Valencia, R., Mason, J.M., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen., 7, 325-348.
- Venkatakrishna-Bhatt, H., Shah, M.P. and Kashyap, S.K. (1975) Toxicological effects of intravenous administration of pyridine in anaesthetized dogs. Toxicology, 4, 165-169.
- Vernot, E.H., MacEwen, J.D. and Haun, C.C. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. Toxicol. Appl. Pharmacol., 42, 417-423.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wan, M.T., Moul, D.J. and Watts, R.G. (1987) Acute Toxicity to Juvenile Pacific Salmonids of Garlon 3A, Garlon 4, Triclopyr, Triclopyr Ester, and Their Transformation Products: 3,5,6-Trichloro-2. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 39, 721-728.
- Wilke, T.J., Jondorf, W.R. and Powis, G. (1989) Oxidative metabolism of <sup>14</sup>C-pyridine by human and rat

- tissue subcellular fractions. *Xenobiotica*, 19, 1013-1022.
- Zimmermann, F.K., Groschel-Stewart, U., Scheel, I. and Resnick, M.A. (1985) Genetic change may be caused by interference with protein-protein interactions. *Mutat. Res.*, 150, 203-210.
- Zimmermann, F.K., Henning, J.H., Scheel, I. and Resnick, M.A. (1986) Genetic and anti-tubulin effects induced by pyridine derivatives. *Mutat. Res.*, 163, 23-31.
- 化学工業日報社 (2003) 14303の化学商品.
- 化学品検査協会 (1998) 化審法の既存化学物質安全性点検データ.
- 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.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品.
- 環境庁 (1996a) ピリジンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第 07041 号, 1996 年 3 月 29 日).
- 環境庁 (1996b) ピリジンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第 07042 号, 1996 年 3 月 29 日).
- 環境庁 (1996c) ピリジンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第 07043 号, 1996 年 3 月 29 日).
- 環境庁 (1996d) ピリジンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (日本食品分析センター, 試験番号: 第 07044 号, 1997 年 3 月 29 日).
- 環境庁 (1996e) ピリジンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-21 日間 (日本食品分析センター, 試験番号: 第 07045 号, 1997 年 3 月 29 日).
- 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).([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/sitei/kakuhou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用).
- シーエムシー (1999) ファインケミカルマーケットデータ'99
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 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 15 年度研究報告書.
- 通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977 年 11 月 30 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 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, 45, 147-171.

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 峰男
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	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	篠田 和俊 星野 歳三

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

花里 孝幸 信州大学山地水環境教育研究センター

ヒト健康への影響 (7章)

中江 大 財団法人佐々木研究所病理部

改訂記録

2004年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年 12月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会

第 25 回安全評価管理小委員会審議了承