

化学物質の初期リスク評価書

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

2007年6月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

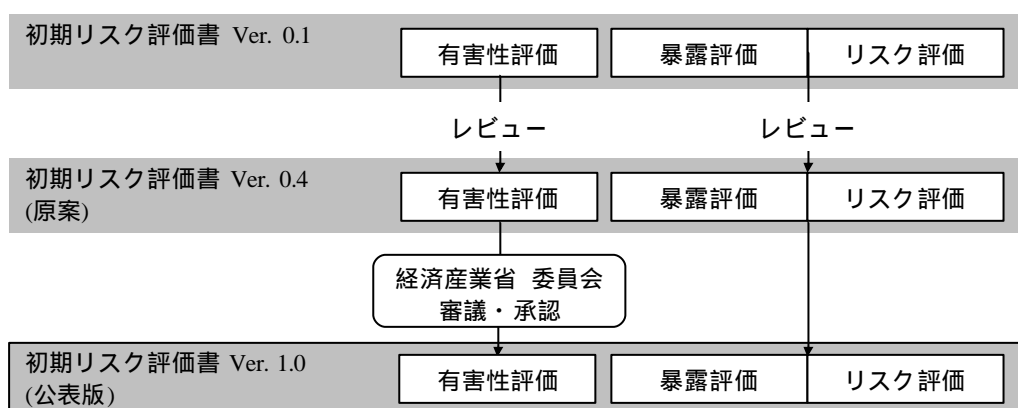
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ピリジンは無色～黄色の液体であり、水に混和する。その用途は、主に抗菌剤原料、医薬品合成溶剤等である。ピリジンの2002年の製造量、輸入量は3,500トンであった。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」によると、ピリジンは、2001年度の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、廃棄物として345トン、下水道へ1トン移動し、土壌への排出はないとされている。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から593kg排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する曝露マージンと初期リスク評価: 環境庁による2000年度の水質調査結果によると、ピリジンの利水目的類型AA～Cの水質基準点における河川水中濃度の95パーセンタイルは0.20 µg/Lであった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度(EEC)として、0.20 µg/Lを採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、藻類であるセレナストラムの生長阻害に対する72時間NOECの0.01 mg/Lを採用した。曝露マージン(MOE)は50となり、この値は本評価における不確実係数積50と等しく、現在のピリジンのEECにおいては、環境中の水生生物に悪影響を及ぼしていることが示唆されるため、詳細な調査、解析及び評価等を行う候補物質である。なお、魚類の長期毒性試験結果でNOECが得られていないことから、サケマス類等感受性の高い種による長期毒性試験の実施が望まれる。

ヒト健康に対する曝露マージンと初期リスク評価: 大気(0.12 µg/m³(測定値))、飲料水(地下水:0.076 µg/L(測定値)、食物(0.29 µg/g(測定値))を経由したヒト成人の体重あたりの1日摂取量を、吸入、経口それぞれの経路として0.048、12 µg/kg/日と推定した。ピリジンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、ラットの6か月間吸入曝露試験における肝臓の相対重量増加を指標としたLOAEL 32.4 mg/m³(換算値5.0 mg/kg/日)を、経口経路では、SDラットの90日間投与試験の肝臓の絶対・相対重量の増加を指標としたNOAEL 1 mg/kg/日を用いた。なお、この吸入曝露試験については試験条件などの詳細が公表されていないデータであるが、より信頼できる他の長期データは得られていないことから、LOAELと判断して採用した。ピリジンの吸入経路のMOEは100,000となり、この値はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積2,000より大きい。しかし、経口経路のMOEは83となり、この値は不確実係数積500より小さいため、ヒト健康に悪影響を及ぼしていることが示唆される。したがって、ピリジンは詳細な調査、解析及び評価等を行う候補物質である。なお、経口摂取量のほぼ全量が食事由来である。

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.	暴露評価	6
6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	7
6.2.1	環境中濃度の測定結果	7
6.2.2	環境中濃度の推定	9
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	10
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	11
6.4.1	環境経由の暴露	11
6.4.2	消費者製品経由の暴露	11
6.5	推定摂取量	11
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	12
7.1.2	藻類に対する毒性	12
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	17
7.2	陸生生物に対する影響	17
7.2.1	微生物に対する毒性	17
7.2.2	植物に対する毒性	17
7.2.3	動物に対する毒性	18
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	18
8.	ヒト健康への影響	19
8.1	生体内運命	19
8.2	疫学調査及び事例	23
8.3	実験動物に対する毒性	25
8.3.1	急性毒性	25
8.3.2	刺激性及び腐食性	26
8.3.3	感作性	26
8.3.4	反復投与毒性	26
8.3.5	生殖・発生毒性	31
8.3.6	遺伝毒性	32
8.3.7	発がん性	35
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	38
9.	リスク評価	39
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	39

9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	39
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	39
9.1.3	暴露マージンの算出	40
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	40
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	40
9.2.1	ヒトの推定摂取量	40
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	41
9.2.3	暴露マージンの算出	42
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	43
文 献		44

1. 化学物質の同定情報

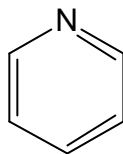
1.1 物質名 : ピリジン

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 : C₅H₅N

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	(Merck, 2001)
沸 点	: 115.2 ~ 115.3	(Merck, 2001)
引 火 点	: 20 (密閉式)	(IPCS, 2000)
発 火 点	: 482	(IPCS, 2000)
爆 発 限 界	: 1.8 ~ 12.4 vol % (空气中)	(IPCS, 2000)
比 重	: 0.98272 (20 /4)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 2.73 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	: 1.9 kPa (20)、2.7 kPa (25)、3.5 kPa (30)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタン/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)	(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 (推定値、pHの影響を受ける可能性あり)	(SRC:Pc Koc Win, 2003)
溶 解 性	: ピリジン / 水 : 混和	(Merck, 2001)
	アルコール、アセトンなどの有機溶媒 : 混和	(Merck, 2001)
ハソリ-定数	: 1.11 Pa·m ³ /mol (1.10 × 10 ⁻⁵ atm·m ³ /mol) (25)、測定値	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数	: (気相、20) 1 ppm = 3.29 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.304 ppm	

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	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)

4.2 用途情報

ピリジンの用途及びその使用割合は表 4-2のとおりである（製品評価技術基盤機構, 2004）。

ピリジンは主に抗菌剤ジंक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ジंकピリチオンは、非常に活性が高く、抗菌、防かび、防藻効果が高い薬剤であり、船底塗料、建築塗料（病院、学校等）、外壁防カビ防藻塗料、シャンプーの抗フケ剤、電気掃除機用紙製ごみ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（ジंक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, 2003a）（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 593 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、水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による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、水域、土壌への配分は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) 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 ³⁾ (%)
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 ²⁾	<0.5	<0.5	0	0	0	<0.5	<0.5	0	1	1
合計 ³⁾	17	50	0	1	345	<0.5	<0.5	0	67	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。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、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, 2002a) 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、水域へ 29 トン、使用段階で大気へ 16 トン、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。

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、ピリジンの非対象業種、家庭及び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

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 (自然又は人工起源) があると報告されている。食物としては、フライドチキン、揚げたベーコン、冷凍マンゴー等が挙げられ、冷凍マンゴー中濃度は $1 \mu\text{g/g}$ との報告がある (ATSDR, 1992)。また、ピリジンが古くなった食用油の加熱 (環境省, 2004) や微生物の作用 (Maga, 1981) によって生成すると報告されている。

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、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 3.70×10^{-13} cm³/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/cm³ 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 1.10×10^{-20} cm³/分子/秒以下 (25 °C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³ 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 1.50×10^{-16} cm³/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/cm³ (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、一般的な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の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) 測定で分解率 62% (NH₄として) であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定で分解率65%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定で分解率67%であった (化学品検査協会, 1998)。

その他の好氣的分解としては、以下のような報告がある。生物処理装置を模擬した試験では、完全かつ速やかにピリジンが除去された (Gerike and Fisher, 1979; Gubser, 1969)。河川水を用いたピリジンのリバーダイアウエイ試験において、分解速度はピリジン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 (Cassidy et al., 1988)。

嫌氣的分解については、ピリジンは埋立地浸出水で汚染された地下水層で見られるような、嫌氣的でメタン生成、硫酸塩還元する条件下で分解されるとの報告がある (Christensen et al., 1994)。

5.2.3 下水処理による除去

ピリジン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

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）。

以上及び 5.2 項より、河川水等の環境水中にピリジンが排出された場合は、主に大気への揮散及び生分解により水中から消失すると推定される。

5.4 生物濃縮性

グッピーを用いた試験（試験期間 2 日）におけるピリジンの生物濃縮係数（BCF）は、88 と報告されており（Devoogt et al., 1991）、ピリジンの生物濃縮性は低いと推定される。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

ピリジンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて、定常状態に達した状態での環境中での分布を、フガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した（表 6-1）。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した（化学物質評価研究機構, 2001）。

ピリジンは、大気に放出された場合は、大気、水域、土壌にほぼ均等に分布、水域に放出された場合はほとんど水域に分布、また、土壌に放出された場合は、土壌に 7 割、水域に 3 割分布するものと予測される。

表 6-1 ピリジンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	35.9	37.5	26.4	0.1
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.3	99.1	0.2	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.8	28.6	70.5	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

ピリジンの大気中濃度として、環境庁による1991年度、1997年度の一般環境調査の調査結果を整理して表 6-2に示した（環境庁, 1992, 1998）。1997年度の調査における大気中の濃度の95パーセントイルを求めると、0.12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 6-2 ピリジンの大気中の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	濃度範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95パーセントイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1991	10/18	22/49	nd - 0.090			0.024
1997	19/20	43/53	nd - 0.21	0.046	0.12	0.010

(環境庁, 1992, 1998)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の1/2の値として95パーセントイルを算出

b. 公共用水域中の濃度

ピリジンの公共用水域中濃度として、一般環境における環境庁による1980、1991、1998年度の水質及び底質の調査結果を表 6-3に整理した（環境庁, 1981, 1992, 1999）。これらの調査結果は、1980年の1地点を除き、すべて海域のデータである。

表 6-3 ピリジンの水質及び底質中の濃度

調査年度	検出状況と検出限界							
	水質 ($\mu\text{g}/\text{L}$)				底質 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	濃度範囲	検出 限界	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	濃度範囲	検出 限界
1980	1/3	2/9	nd - 0.4	0.1 - 0.2	2/3	6/9	nd - 0.031	0.002 - 0.01
1991	2/13	6/39	nd - 0.2	0.1	6/13	18/39	nd - 0.11	0.0016 - 0.014
1998	2/11	6/33	nd - 0.41	0.1	2/11	6/33	nd - 0.019	0.0092

(環境庁, 1981, 1992, 1999)

nd: 不検出

ピリジンの公共用水域中濃度として、環境庁による2000年度の要調査項目における測定結果を表 6-4に整理した（環境省, 2001）。河川のAA～C類型における95パーセントイルを求めると、0.20 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。

表 6-4 ピリジンの公共用水域中の濃度

調査対象		検出地点数 /調査地点数	濃度範囲 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均値 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
河川	AA-C 類型	17/44	nd-0.37	0.045	0.20	0.05
	D, E, 無指定	7/15	nd-0.85	0.063	0.58	0.05
湖沼		2/6	nd-0.09	0.038	0.088	0.05
海域		2/11	nd-0.10	0.032	0.095	0.05
地下水		2/15	nd-0.09	0.029	0.076	0.05

(環境省, 2001)

nd: 不検出

不検出地点は検出限界値の 1/2 の値として幾何平均値、95 パーセントイルを算出した。

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、ピリジンの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

ピリジンの食物中濃度として、環境省による 2003 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査を表 6-5 に示す (日本食品分析センター, 2004)。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 10 地域の各 5 世帯の計 50 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである。結果によると、48 試料から検出され、95 パーセントイルは $0.29 \mu\text{g/g}$ であった。ただし、食物中のピリジンは微生物の作用や加熱調理によると報告されており (4.3.2 参照)、環境に由来する食物経由の可能性は低いと考える。

表 6-5 ピリジンの食物中の濃度

調査 年度	検出地域数 /調査地域数	検出世帯数 /調査世帯数	検出範囲 ($\mu\text{g/g}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/g}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g}$)
2003	10/10	48/50	nd-1.3	0.29	0.002

(日本食品分析センター, 2004)

nd: 不検出

ピリジンの魚体内濃度としては、環境庁による 1991 年度の調査結果があり、表 6-6 に整理した (環境庁, 1992)。魚体内濃度の 95 パーセントイルを求めると、 $0.033 \mu\text{g/g wet}$ となった。

表 6-6 ピリジンの魚体内の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g wet}$)	95パーセントイル ($\mu\text{g/g}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g wet}$)
1991	7/13	19/39	nd - 0.075	0.033	0.003

(環境庁, 1992)

nd: 不検出

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った（製品評価技術基盤機構、2004）。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構、2004）。

ピリジンの全国における環境媒体別排出量を表 6-7に整理した（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-7 ピリジンの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	17	50	0
対象業種届出外 ¹⁾	0.15	0.44	0
合計	17	50	0

(製品評価技術基盤機構、2004)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0（産業技術総合研究所、2003；東野ら、2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定した。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も大きい地域の濃度とした。

ピリジンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-8に示した。ピリジンは、東北地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東北地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-8 ピリジンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	0.00252	83,500	0.0000000302	11
東北	9.08	64,000	0.000142	1
北陸	0.537	17,900	0.00003	5
関東	1.84	32,100	0.0000573	4
中部	0.0053	21,000	0.00000252	10
東海	0.349	28,400	0.0000123	7
近畿	0.466	27,200	0.0000171	6
中国	0.187	31,800	0.00000588	8
四国	1.21	18,800	0.0000644	3
九州	3.26	39,900	0.0000817	2
沖縄	0.000757	2,270	0.00000333	9
全国	16.9	378,000 ¹⁾	0.0000447	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

ピリジンの2001年度PRTRデータから推定した全国における水域への排出量50トン/年のうち、河川への排出量は6トン/年と推定された。

ここでは、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定した。推定には PRTR 対象物質簡易評価システム (日本化学工業協会, 2002b) を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いた。

推定の結果、ピリジンの河川水中濃度は、0.068 µg/Lであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b及び 6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求める。

ピリジンの最近の公共用水域中の濃度としては、環境庁による 2000 年度の要調査項目における測定結果 (環境省, 2001) があり、河川の AA~C 類型における 95 パーセンタイルは 0.20 µg/Lであった。

また、ピリジンの河川水中濃度を PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて推定した結果、0.068 µg/Lであった。

そこで、本評価書では、環境庁による 2000 年度の測定結果は EEC に採用する濃度として適切であると判断し、同調査による河川の AA~C 類型における 95 パーセンタイルの 0.20 µg/L を、EEC として採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

ピリジンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報によれば、ピリジンは主に合成原料や溶剤として使用されており、消費者製品には含まれないと考えられるため、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂取量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、食物の摂食量を $2,000 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

ピリジンの大気中の測定濃度としては、環境庁による 1997 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ピリジンの AIST-ADMER モデルを用いた東北地域の推定大気中濃度の最大値は $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、入手した大気中濃度のうち最も新しい 1997 年度調査結果の大気中濃度の 95 パーセンタイルである $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。この大気中濃度は、1999 年に国内供給量が大きく減少する (4.1 参照) 以前の測定値であるので、過小評価にはならないと考えられる。

飲料水については、ピリジンの水道水 (浄水) 中濃度の測定結果を入手できなかったが、水道水中濃度を地下水中濃度と同等と考え、地下水中濃度を使用することとする。ピリジンの地下水中の測定濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果があるため、飲料水中濃度としてその 95 パーセンタイルである $0.076 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いた。

食物中濃度として、食事中的ピリジン濃度が調査されている。そこで、食事からのピリジンの摂取量として食事中的濃度調査結果の 95 パーセンタイルである $0.29 \mu\text{g}/\text{g}$ を採用した。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.12 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 2.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.076 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.15 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{食事からの摂取量} : 0.29 (\mu\text{g}/\text{g}) \times 2,000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 580 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 2.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.048 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.15 + 580) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 12 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 0.048 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 12 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 12 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) の 28 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976, 1978)、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 (EC₅) の 3.5 mg/L であった (Bringmann et al., 1978)。

表 7-1 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>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	28 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1978
<i>Pseudomonas putida</i> (シュート・ボク)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	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 ²⁾	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 ²⁾	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 ²⁾	増殖阻害	3.9 (n)	Bringmann et al, 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC ₅₀	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 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

7.1.2 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 7-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びクロレラ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じたセレナストラムを用いた試験での 72 時間 EC₅₀ は 0.041 mg/L (バイオマス) 及び 0.069 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)。調査した範囲では海産種での報告はなかった。

表 7-2 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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	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 ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 ハ イマス 生長速度 生長速度 ハ イマス 生長速度 生長速度	0.041 0.072 0.069 0.01 0.01 0.01	環境庁, 1996a
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セナ スム)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	120 (n)	
<i>Scenedesmus pannonicus</i> (緑藻、セナ スム)	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)	ND	25	48 時間 NOEC	生長阻害	150 (n)	

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので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) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3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。ほとんどの生物種では、24~48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (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 LC₅₀ がそれぞれ 66 mg/L と 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じ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)。

海水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 LC₅₀ は 232 mg/L (Carr, 1987)、ブラインシュリンプに対する 24 時間 LC₅₀ 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 7-3 プ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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダニ)	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 ₅₀ 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 ₅₀ 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 ₅₀	240 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	520 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		ND	19	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	1,080 700 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 マダニ)	生後 24 時間 以内	ND	19	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	575 265 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Daphnia cucullata</i> (甲殻類、加刺川 ガマシ)	生後 24 時間 以内	ND	19	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	2,470 (n)	
<i>Gammarus pulex</i> (甲殻類、 コヒキ科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 EC ₅₀	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 ₅₀	220 (n)	
<i>Aedes aegypti</i> (昆虫類、ネグタイ マダニ)	3 齢幼虫 (ホウ)	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	130 55 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Culex pipiens</i> (昆虫類、アカヒカ)	3 齢幼虫 (ホウ)	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	66 38 (n)	
<i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ミズカ 科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	229 (n)	Slooff, 1983
<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、マダニ イト)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	410 (n)	
<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、マダニ 科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	30 (n)	
<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、マダニ カ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	165 (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
<i>Nemoura cinerea</i> (昆虫類、オシカゲ属の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	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 ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	350 250 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Hydra oligactis</i> (ヒドロ虫類、ヒドゥ)	出芽前	ND	17	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	940 1,150 (n)	Slooff et al., 1983
<i>Erpobdella octoculata</i> (ヒル類、タインビル)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	2,400 (n)	Slooff, 1983
<i>Dugesia lugubris</i> (渦虫類、フナリア)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	1,900 (n)	
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッドシュリッブ、アミ科)	生後 96 時間 以内	ASTM ²⁾ 止水 閉鎖系	20.7	塩分濃度: 32‰	8.06	96 時間 LC ₅₀	232 (n)	Carr, 1987
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラインシュリッブ)	ふ化後 30 時間	止水	19	塩分濃度: 約 16‰ 約 8‰	ND	24 時間 LC ₅₀	832 489 (n)	Foster & Tullis, 1985
<i>Crangon septemspinosa</i> (甲殻類、ヘイシュリッブ、ヒビシヤコ科の一種)	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 ³⁾	> 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%以内であったので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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4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LC₅₀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LC₅₀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)。

ピリジンの海水魚に関する試験報告は、調査した範囲では得られなかった。

表 7-4 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 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<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 ₅₀	93.8 (m)	Geiger et al., 1986
	3-4 週齢	ND	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	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 ₅₀	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 ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	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 ₅₀	>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 ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	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 ₅₀	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 ₅₀ 48 時間 NOLC ²⁾	560 460 (n)	Slooff et al., 1983
	3.7-4.5 cm 0.4-0.9 g	Environ. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	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. Canada¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC₅₀	1.1 (m)	
<i>Oncorhynchus nerka</i> (ヘニザケ)	3.5-4.3 cm 0.5 g	Environ. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	6.3 (m)	
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マス)	5.8-7.5 cm 0.2 g	Environ. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	2.9 (m)	
<i>Oncorhynchus keta</i> (サケ)	3.5-4.5 cm 0.3-0.9 g	Environ. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	3.7 (m)	
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キングサケ)	3.9-5.0 cm 0.3-0.8 g	Environ. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	3.8 (m)	
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	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%以内であったので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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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 7-5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 LC₅₀ 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 7-5 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 ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	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 ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	1,400 1,150	Slooff et al., 1983
	胞胚中期 (ステージ 10-11)	48 時間 LC ₅₀	2,570	Davis et al., 1981
	尾芽期 (ステージ 30-35)	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	2,460 1,000	
	幼生 (ステージ 48-50)	96 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀	1,090 1,050	

1) 死亡が観察されなかった濃度

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではピリジンの陸生微生物 (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。

7.2.2 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 7-6 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 EC₅₀ は 140~203 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 16 日間 EC₅₀ は 110 mg/L であった (Adema and Henzen, 2001; Hulzebos et al., 1993)。

表 7-6 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)	土壌試験: 土壌 (粘土 12-24%、有機成分 1.4-1.8%、pH7.5、湿度 80%)	7日間 EC ₅₀	140	Hulzebos et al., 1993; Adema & Henzen, 2001
		7日間 NOEC	10	
		14日間 EC ₅₀	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 ₅₀	110	
16日間 NOEC 生長阻害		10		
	16日間 NOEC 枯死	320 mg/L		

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内ではピリジンの陸生動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 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、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

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、細菌では藍色細菌の増殖阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC₃) の 28 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 (EC₅) 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じ、GLP で実施したセレナストラムを用いた試験での 72 時間 EC₅₀ は 0.041 mg/L (バイオマス) 及び 0.069 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、72 時間 NOEC は 0.01 mg/L (バイオマス及び生長速度) 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。調査した範囲では海産種での報告はなかった。

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。ほとんどの生物種では、24 ~ 48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (遊泳阻害) は、100 mg/L を超えている。甲殻類に対する値は GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性を示す可能性は小さい。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインに準じ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。

海水種については、ミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ は 232 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 LC₅₀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 LC₅₀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。

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以上との報告がある。

ピリジンの海水魚に関する試験報告は、調査した範囲では得られなかった。

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 EC₅₀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。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテ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 (バイオマス及び生長速度) である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

ピリジンの生体内運命を表 8-1に、代謝経路を図 8-1に示す。

a. 吸収

定量的なデータはないが、¹⁴C で標識したピリジンを経口投与した実験で尿中に放射性が認められたことから、ピリジンは消化管から吸収されることが示された (D'Souza et al., 1980)。また、吸入暴露や経皮投与によっても吸収されるとの報告がある (Snyder, 1990)。

b. 分布

定量的なデータはないが、ピリジンをラットに腹腔内投与した実験では速やかに排泄され、組織への蓄積性はないとされる (Snyder, 1990)。

c. 代謝・排泄

2名の健常な成人男性に¹⁴C-ピリジン(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、投与後24時間までに放射性の約67%が尿中に排泄され、各々、32%のピリジン-N-オキシドと、5.5%あるいは12%のN-メチルピリジニウムイオンが尿中に認められた (Damani et al., 1982; D'Souza et al., 1980)。また、N-メチル化の後にピリジン環のメタ位に水酸化体を生じるとの報告もある (Santodonato et al., 1985)。

ヒトの肝及び腎のミクロソームを用いた実験で、ピリジンはNADPH存在下の好氣的条件下で代謝され、主な代謝物は2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン-N-オキシドであり、ある被験者の肝ミクロソームでは、3-ヒドロキシピリジン-N-オキシドの生成も認められた。なお、ヒト及びラットのサイトゾールではピリジンは代謝を受けず、ピリジンの代謝はシトクロム P450によるものと考えられている (Wilke, 1989)。

実験動物においては、¹⁴C-ピリジン(ラット及びモルモット)に経口投与した実験、ならびに

ラット、マウス、モルモット、スナネズミ、ハムスター、ウサギ及びネコに腹腔内投与した実験で、ピリジンは主に *N*-メチル化や水酸化されて *N*-メチルピリジニウムイオンや 3-ヒドロキシピリジンを生じ、酸化によりピリジン-*N*-オキシド、2-あるいは4-ピリドンへと代謝されることが示された。また、投与量の増加に伴って投与量に対する尿中総放射活性の回収率が低下することから、代謝反応は飽和することが示された (Damani et al., 1982; D'Souza et al., 1980)。

ピリジンは主に CYP2E1 や CYP4B で代謝され、ラットにおいては CYP2E1、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1 及び CYP2B2 の酵素誘導が認められた (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イオンは、ピリジンよりも毒性が強く (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えられている (Kim et al., 1991a)。

以上のように、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、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 *N*-メチル化によって *N*-メチルピリジニウムイオンへと代謝され、尿中に排泄される。さらにヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* の実験では代謝物として 2-あるいは 4-ピリドンも認められている。実験動物においてもヒトの場合とほぼ同様な代謝物がみられる。なお、*N*-メチルピリジニウムイオン及びピリジン-*N*-オキシドへの代謝は毒性学的に活性化であると考えられる。

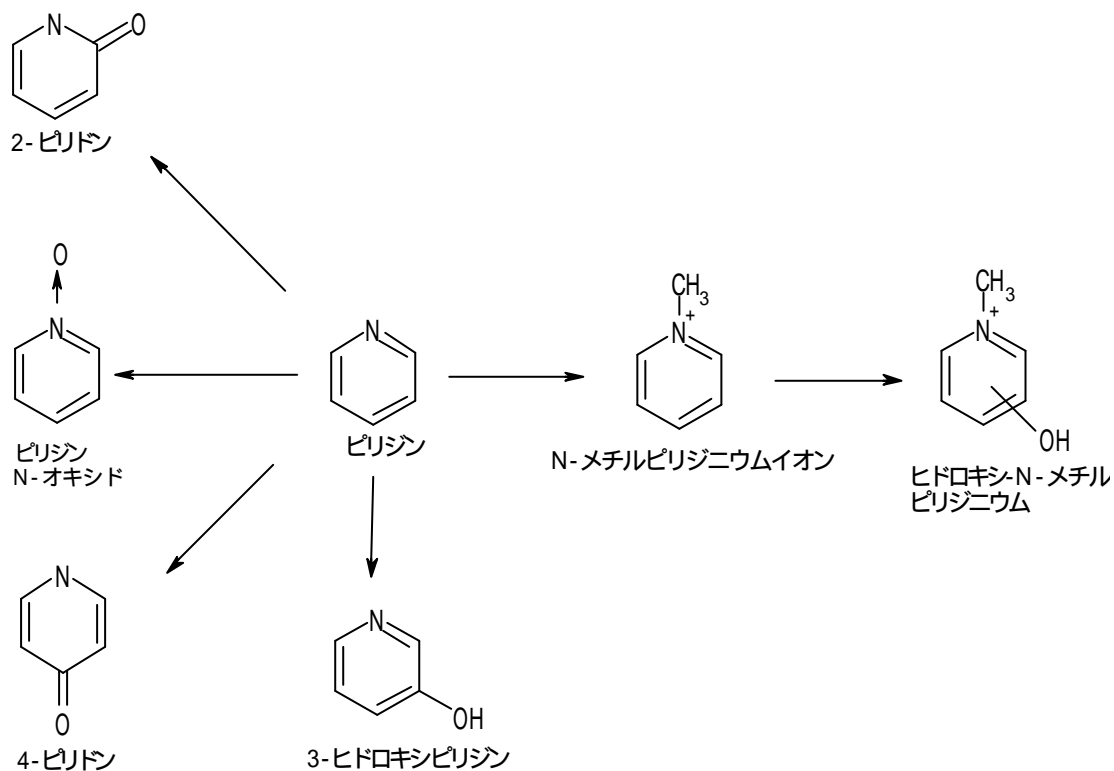


図 8-1 ピリジンの代謝経路(ATSDR, 1992)

表 8-1 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
ヒト (被験者)	経口投与	3.4 mg (約 0.05 mg/kg 相当)	代謝・排泄：2名の健常成人男性に ¹⁴ Cで標識したピリジンを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、投与後24時間までに放射活性の約67%が尿中に排泄され、各々、5.5%あるいは12%のN-メチルピリジニウムイオンが尿中に認められた。	D'Souza et al., 1980
マウス Tuck 雌 ラット Wistar 雌 ウサギ New Zealand White 雌 モルモット Dunkin- Hartley 雌雄 ハムスター Golden Syrian スナネズミ 雌 ネコ 雑種 雌	経口投与 腹腔内投与	7、68、357 mg/kg (経口) 1、7、500 mg/kg (腹腔内)	代謝・排泄：マウス、ラット、モルモット、ハムスター及びスナネズミに ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で腹腔内投与した実験で、投与後24時間で投与量の48-67%の放射活性が尿中から回収された。また、同様の実験で、ネコは48時間で75%、ウサギは72時間で77%が回収された。 ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で腹腔内投与した実験で、尿中に排泄されたN-メチルピリジニウムイオンはモルモット、スナネズミ、ハムスター、ウサギ及びネコでは投与量の15-40%、ラット及びマウスでは約5-12%であった。 ラットに ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で経口投与した実験で、投与後24時間までに尿中に排泄された総放射活性は投与量の58%であり、N-メチルピリジニウムイオンは3.1%であった。 ラットに ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で腹腔内投与した実験で、投与後24時間までに尿中に排泄された総放射活性は投与量の48%であり、N-メチルピリジニウムイオンは5.0%であった。 モルモットに ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で経口及び腹腔内投与した実験で、投与後24時間までに尿中に排泄された放射活性は投与量の各々、76%及び66%であり、N-メチルピリジニウムイオンはいずれも31%であった。 ラットとモルモットでは投与量の増加に伴って投与量に対する尿中の総放射活性の回収率が低下することから、代謝反応の飽和が示された。 ラットに ¹⁴ C-ピリジンを7 mg/kgの用量で投与する前にDL-メチオニン1 g/kgを注射して前処置し、その後DL-メチオニン高含夕食で飼育した実験で、尿中に排泄された総放射活性ならびにN-メチルピリジニウムイオン量はDL-メチオニンの投与や摂取に影響されないことから、ラットにおける低N-メチル化活性はメチル基の不足によるものでないことが示された。	D'Souza et al., 1980
D'Souza et al., 1980 の再解析			代謝・排泄：尿中の未変化体はウサギとネコで多く、各々、投与量の25%、14%であったが、それ以外の動物種においては5%未満であった。 N-メチルピリジニウムイオンは全ての動物種の尿から検出され、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比較的少なく、各々、4%及び1%であった。 3-ヒドロキシピリジンはウサギにおいて4%であったが、それ以外の動物種では2%以下であった。 4-ピリドンはマウス以外の動物種でみられ、4-19%が検出された。 ピリジン-N-オキシドはウサギ以外の動物種の尿中に検出されたが、特にヒト及びハムスターで多く、各々、32%及び39%であった。	Damani et al., 1982

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット ウサギ モルモット	経口投与 吸入暴露 経皮投与 腹腔内投与	ND	吸収・分布・代謝・排泄：ピリジンは消化管、皮膚及び肺から吸収され、尿中、糞中、皮膚及び肺からも未変化体及び代謝物として排泄された。組織への取り込みは用量に依存して増加し、消失は2相性であった。消失は早く、組織への蓄積はない。ピリジンの主な排泄経路は尿中であった。ウサギの肺のサイトゾールではピリジン <i>N</i> -メチルトランスフェラーゼ活性が最も高く、 <i>N</i> -メチル化の経路はラット及びモルモットでは飽和しやすい。	Snyder, 1990
ヒト	ND	ND	代謝：尿中代謝物から、 <i>N</i> -メチル化の後、ピリジン環のメタ位に水酸化を生じる経路があると考えられる。	Santodonato et al., 1985
ヒト 男女 ラット F344 雄	肝、腎、肺 ミクロソーム・サイトゾール 肝ミクロソーム・サイトゾール	11 µmol	代謝：ヒトの肝、腎及び肺ミクロソーム及びラットの肝ミクロソームはNADPHの存在下、かつ好氣的条件下でピリジンを代謝したが、サイトゾールではピリジンの代謝はみられず、ピリジンの代謝はシトクロム P450 によるものと考えられる。ヒトの肝及び腎ミクロソームによる主な代謝物は2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン- <i>N</i> -オキシドであり、これらの代謝速度は154-275 pmol/min/mgであった。ある被験者の肝ミクロソームでは3-ヒドロキシピリジン- <i>N</i> -オキシドへ代謝を受け、代謝速度は133 pmol/min/mgであった。ヒトの肝ミクロソームでの4-ピリドンへの代謝は女性に比して男性で有意に活性が高かった。ヒトの肺ミクロソームによる主な代謝物は2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン- <i>N</i> -オキシドであり、これらの代謝速度は63-110 pmol/min/mgであった。ラットの肝ミクロソームによる2-ピリドン、4-ピリドン及びピリジン- <i>N</i> -オキシドへの代謝速度は17-61 pmol/min/mgであった。	Wilke, 1989
ラット ウサギ	経口投与	ND	代謝：ピリジンはシトクロム CYP2E1 及び CYP4B によって代謝され、ラット及びウサギにおいて種々のシトクロム P450 アイソザイムの発現を増加させた。ラットにおいては肝シトクロム P450 のサブファミリー CYP2E1、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1 及び CYP2B2 を誘導した。ピリジンのピリジン- <i>N</i> -オキシドへの代謝は毒性的に活性化であると考えられる。	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	ピリジンならびに <i>N</i> -メチルピリジニウムイオンの腹腔内投与による LD ₅₀ の比較では、ピリジンが1.2 g/kg であるのに対して、 <i>N</i> -メチルピリジニウムイオンは0.22 g/kg であった。ピリジンは <i>N</i> -メチル化して第4級アンモニウムとなり、 <i>N</i> -メチルピリジニウムイオンの形成により未変化体よりも毒性が強くなることが示唆された。	Baxter & Mason, 1947

ND: データなし

8.2 疫学調査及び事例

ピリジンの疫学調査及び事例を表 8-2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、中枢神経系の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)。

ピリジンをコップ半量 (約 125 mL) 誤飲した 29 歳の男性で、悪心、めまい、腹痛がみられ、2 日 (43 時間) 後に死亡した。剖検では喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血が認められた (Helme, 1893)。なお、本症例は入院中に粘滑薬や、ミルク、ブランデーの投与、喉と胸部へのマスタードの塗布やアマニの湿布、ブランデーの浣腸を受けており、死亡とこれらの医療行為との関連性も疑われる (ATSDR, 1992)。

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窒素血症、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)。

職業暴露においては、約 125 ppm (405 mg/m³) 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/m³) の範囲にある工場の労働者では中等度の中枢神経障害が報告されている (Teisinger, 1947)。また、慢性の吸入暴露では肝臓、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)。対象となった労働者は研究が開始された 1983 年の時点で就労しており、製造に関わる労働者については 1961 年から工程に従事していた。1985 年末までの死亡が算定され (なお、対象集団の 3.4% は追跡できず)、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 例で認められた (SMR, 1.1 [95% 信頼限界, 0.7~1.5])。暴露開始から追跡調査開始までに 10 年の期間がある場合には、肺がんによる死亡率の増加がみられ

(SMR, 1.7 [95% 信頼限界, 0.9~3.1])、15 年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ケースレファレンス研究 (nested case-referent study) では、肺がん症例における暴露量や暴露期間の調査からはピリジン暴露との因果関係は認められなかった。なお、IARC は本報告について、ケースレファレンス研究で調査がなされた化学物質に関する詳細なリストが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。

表 8-2 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	中枢神経系の抑制作用	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
29 歳男性	経口摂取	コップ半量(約 125 mL)を摂取	悪心、めまい、腹痛がみられ、2 日(43 時間)後に死亡。剖検で喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血(なお、本症例は入院中に粘滑薬や、ミルク、ブランデーの投与、喉と胸部へのマスタードの塗布やアマニの湿布、ブランデーの浣腸を受けており、死亡とこれらの医療行為との関連性も疑われる(ATSDR, 1992))	Helme, 1893
健常成人	蒸気を吸入	ND	一過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促迫	Neff, 1886
成人女性	こぼれたピリジンを 15-20 分間に亘って清掃除去	ND	10 時間後から 3 日後まで会話障害	Clayton & Clayton, 1981-1982
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、窒素血症、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 125ppm (405 g/m ³)	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 ³)	中等度の中枢神経障害	Teisinger, 1947
ND	慢性の吸入暴露	ND	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
英国北西部の 3 工場の男性労働者 729 人	ピリジンから 4,4'-ピピリジルを製	ND	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,	Paddle et al., 1991

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
(コホート研究)	造する工場 対象労働者 は研究が開始 された 1983年時点で 就労、製造に 関わる労働者 については1961 年から工程に 従事。		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 暴露開始から追跡調査開始までに10年の期間がある場合には、肺がんによる死亡率の増加 (SMR, 1.7 [95%信頼限界, 0.9-3.1])、15年ではさらに増加 (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ーによるケースレファレンス研究 (nested case-referent study) では、ジエチレンヘグリコールジメチルエーテルの暴露を除いて肺がんのリスクファクターを同定することはできず、肺がん症例での暴露量や暴露期間の調査からはピリジンとの因果関係は認められず (なお、IARC は本報告について、ケースレファレンス研究で調査がなされた化学物質に関する詳細なリストが示されていない点を指摘している)	

ND: データなし

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ピリジンの実験動物における急性毒性試験結果を表 8-3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 LD₅₀ はマウスで 1,500 mg/kg、ラットで 891 ~ 1580 mg/kg、吸入暴露の LC₅₀ 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 8-3 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 ₅₀ (mg/kg)	1,500	891-1,580	ND	> 4,000	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	8,000-9,020 (1 時間) > 4,000 (4 時間)	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	950-1,200	866	ND	> 870	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	1,121	1,000	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	1,250	866-1,150	> 800	ND	ND
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	420	360	> 15	ND	880

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

ピリジンの実験動物における刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4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/m³ 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 8-4 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 ³ 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

8.3.3 感作性

マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) で陽性との報告がある (Basketter, 1999)。

8.3.4 反復投与毒性

ピリジンの実験動物における反復毒性試験結果を表 8-5に示す。

a. 経口投与

雌雄の B6C3F₁ マウスに 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) を飲水に混じて 13 週間投与した試験で、100 ppm 以上の雄ならびに 250 ppm 以上の雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、1,000 ppm の雌で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 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 以上の雄で体重増加抑制、雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、25 mg/kg 以上の雌で血清コレステロールの増加、50 mg/kg 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)。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 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、50 ppm 以上の雌で貧血、100 ppm 以上の雌雄で肝臓の相対重量の増加、500 ppm 以上の雌雄で小葉中心性肝細胞の肥大及び変性、1,000 ppm の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) の増加がみられた (U.S. NTP, 2000)。

雌雄の F344 ラットに 0、100、200、400 ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) を飲水に混じて 103～104 週間投与した試験で、100 ppm 以上の雄で肝臓の色素沈着、雌で肝臓の胆管過形成、200 ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、雄で慢性腎症の増悪、200 ppm 以上の雄ならびに 400 ppm の雌で小葉中心性肝細胞の巨大細胞化や肝細胞の空胞化、400 ppm の雌雄で小葉中心性肝細胞の変性、雄で肝臓の小葉周辺性の線維化などがみられた (U.S. NTP, 2000)。

b. 吸入暴露

試験の詳細は不明であるが、ラットに 10、50 ppm (32.4、162 mg/m³ 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)。本評価書では、LOAEL を 10 ppm と判断した。

以上のように、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、経口投与での NOAEL は SD ラットにおける 13 週間投与試験 (Anderson, 1987) で肝臓の絶対・相対重量の増加がみられたことから、1 mg/kg/日である。また、吸入暴露では NOAEL を求めることはできず、LOAEL はラットにおける 7 時間/日、5 日/週、6 か月間暴露試験 (International Labour Office, 1983) で肝臓の相対重量の増加がみられたことから、10 ppm (32.4 mg/m³ 相当) である。なお、吸入暴露試験結果については試験の条件などの詳細が公表されていないデータであるが、より信頼できる他の長期データは得られていないことから、LOAEL と判断した。

表 8-5 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	経口投与	5 日間/週、	0、25、50、100、	200 mg/kg/日以上:	Gulf South

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
B6C3F ₁ 雌雄		13 週間	200、400 mg/kg/日	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	Research Inst., 1979
マウス B6C3F ₁ 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: 雌: 肝臓の絶対・相対重量 の増加、1/10 例が暴露 2 週目に死亡 250 ppm 以上: 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
マウス B6C3F ₁ 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	Gulf South Research Inst., 1979

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				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	
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
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: 肝臓の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 _{2u} -グロブリンの免疫組織化学	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
				的染色は陽性)	
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、肝臓の小葉中心性肝 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 _{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: 雄: 体重増加抑制、慢性腎 症の増悪、肝臓の小葉中 心性肝細胞の巨大細胞 化、肝細胞の空胞化 雌: 体重増加抑制 400 ppm: 雄: 腎臓の尿細管上皮過 形成、腺胃の鉍質沈着、 肝臓の小葉中心性肝細胞 の変性及び壊死、小葉周 辺性の線維化 雌: 肝臓の小葉中心性肝 細胞の巨大細胞化、小葉 中心性肝細胞の変性、肝 細胞の空胞化、色素沈着 (クッパー細胞)	U.S. NTP, 2000
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、 精巢の間細胞過形成 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、	0、100、290、	290 ppm:	Clayton &

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
		5 日間/週、 2 週間	900 ppm (0、324、940、 2,916 mg/m ³ 相 当; CERI 換算)	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, 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 ³ 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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

ピリジンの生殖・発生毒性についての報告はないが、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、その結果を表 8-6に示す。

B6C3F₁ 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 (U.S. NTP, 2000)。

以上のように、ピリジンの生殖・発生毒性についての報告はないが、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 8-6 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 ₁	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

8.3.6 遺伝毒性

ピリジンの遺伝毒性試験結果を表 8-7及び表 8-8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細胞 (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 (Foureman 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、遺伝子傷害性を示さないものと考えられる。

表 8-7 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 ¹⁾		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)	(μ 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				-	-

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
				-S9	+S9	
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	(μ L/plate) 10	-	-	U.S. NLM, 2003
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	(μ L/plate) 0.1 - 50	-	-	U.S. NLM, 2003
染色体異常試験	チャイニーズハ ムスター肺細胞 (Don 細胞)		(μ g/mL) 395	-	ND	Abe & Sasaki, 1977
	チャイニーズハ ムスター 卵巣細 胞(CHO 細胞)			-	ND	
染色体異常試験	CHO 細胞		(μ 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	(μ g/mL) -S9: 503-2,325 +S9: 1,081-5,00 0	-	-	Galloway et al., 1987
姉妹染色分体交換 試験	Don 細胞		(μ 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	(μ g/mL) -S9: 167-5,020 +S9: 502-5,020	-	-	Galloway et al., 1987
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	(μ 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	(μ 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		(μ g/plate) 9,000	+	ND	Zimmerman et al., 1985

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献
	DNA 損傷	大腸菌 343/113 pol A ⁻ KMBL 1787/pol A ⁻			- -	Riebe et al., 1982
	DNA 単鎖切断	V79 細胞	純度: 98% 4 時間処理	(μ L/mL/plate) 2 - 10	- ND	U.S. NLM, 2003
	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
	形質転換試験	シリアンハムス ター胎児初代培 養細胞		(μ g/mL) 5,000	-	Kerchaert et al., 1996
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F ₁ 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	31.25- 500 mg/kg (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 ₁ 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	400, 500, 600 mg/kg	-	McFee et al., 1989
	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	B6C3F ₁ 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	175-700 mg/kg (公比 2)	-	MacGregor et al., 2000
	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌 (3 日間)	(μ g/mL) 700, 729	? ²⁾	Valencia et al., 1985
			注射	(μ g/mL) 500, 7,000	-	
	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌	(μ g/mL) 500	-	Mason et al., 1992
			注射	(μ 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	(μ g/mL) 730	-	Foureman et al., 1994
			注射	(μ g/mL) 500	-	
	相互転座試験	キイロシヨウジ ヨウバエ	注射	(μ g/mL) 4,300	-	Mason et al., 1992

1) -: 陰性、+: 陽性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

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

表 8-8 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	-	- ¹⁾	ND	ND
カビ / 酵母 / 植物	ND	+	+ (異数性)	ND
昆虫	ND	+/- ²⁾	ND	- ³⁾
培養細胞	-	-	-	- (SCE) ⁴⁾
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	- ⁵⁾	ND	-	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

-: 陰性、+: 陽性、ND: データなし

1) 1 報告を除いて陰性

2) キイロショ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) キイロショ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

8.3.7 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 8-9に、国際機関等での発がん性評価を表 8-10に示す。

ピリジンの発がん性については、雌雄の B6C3F₁ 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^{+/-} マウス) での報告がある。

B6C3F₁ 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) 又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 α_2 -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 では精巢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 µL 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^{+/-} 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)。

以上のように、ピリジンの発がん性については、雌雄の B6C3F₁ マウスで肝細胞がんと肝芽腫、雄の F344 ラットで腎腺腫又は腺がんの発生率増加が認められており、ACGIH では 2003 年に「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」として分類することが提案されている。一方、雄の Wistar ラットでは腎尿管腫瘍の発生率に増加はみられず、また、2 年間の飲水投与と試験以外では腫瘍発生率の増加が認められないことから、IARC は「実験動物での発がん性の証拠は限られている」として「ヒトに対する発がん性については分類できない」と評価している (ACGIH, 2003; IARC, 2003)。

表 8-9 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 ₁ 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	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
			0、35、 65、110 mg/kg/ 日相 当)、	500 ppm: 雌雄: 肝細胞がん、肝芽腫の発生率が有意に増加	
			雌: 0、 125、 250、 500 ppm	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)			

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 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: 腎腺腫又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 細管腫瘍の発生に 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**	
				腎腺腫又は 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、 17、36 mg/kg/ 日相 当)	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*	
				*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 ^{+/-} 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 8-10 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。
ACGIH (2003)	- ¹⁾	発がん性について評価されていない。
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。

1) 2003年に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)への変更が提案されている。

8.4 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、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 *N*-メチル化によって *N*-メチルピリジニウムイオンへと代謝され、尿中に排泄される。さらにヒトのミクロソームを用いた *in vitro* の実験では代謝物として2-あるいは4-ピリドンも認められている。実験動物においてもヒトの場合とほぼ同様な代謝物がみられる。なお、*N*-メチルピリジニウムイオン及び *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 LD₅₀ はマウスで 1,500 mg/kg、ラットで 891~1,580 mg/kg、吸入暴露の LC₅₀ 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、経口投与での NOAEL は SD ラットにおける 13 週間投与試験で肝臓の絶対・相対重量の増加がみられたことから、1 mg/kg/日である。また、吸入暴露では NOAEL を求めることはできず、LOAEL はラットにおける 7 時間/日、5 日/週、6 か月間暴露試験で肝臓の相対重量の増加がみられたことから、10 ppm (32.4 mg/m³ 相当) である。なお、吸入暴露試験結果については試験の条件などの詳細が公表されていないデータであるが、より信頼できる他の長期データは得られていないことから、LOAEL と判断した。

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、遺伝子傷害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 B6C3F₁ マウスで肝細胞がんと肝芽腫、雄の F344 ラットで腎腺腫又は腺がんの発生率増加が認められており、ACGIHでは2003年に「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」として分類することが提案されている。一方、雄の Wistar ラットでは腎尿管腫瘍の発生率に増加はみられず、また、2年間の飲水投与試験以外では腫瘍発生率の増加が認められないことから、IARCは「実験動物での発がん性の証拠は限られている」として「ヒトに対する発がん性については分類できない」と評価している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ピリジンの EEC として、環境庁による 2000 年度の要調査項目における測定結果（環境省，2001）が得られていることから、その中の河川の AA～C 類型における測定値の 95 パーセンタイルである 0.20 µg/L を用いた（6.3 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるピリジンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、藻類と甲殻類については長期毒性試験結果（環境庁，1996a, c）、魚類については急性毒性試験結果（Wan et al., 1987）を用いた（7. 参照）。

魚類については、メダカについて長期毒性試験結果（環境庁，1996e）も報告されているが、21 日間 NOEC が 107 mg/L 以上と濃度が定まらないこと、急性毒性値はカラフトマスについて 96 時間 LC₅₀ が 1.1 mg/L であることから（Wan et al., 1987）、感受性の高い種の長期毒性試験結果が得られていないと考えられるため、後者を魚類の毒性データの代表値とした。

これらの結果から、ピリジンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた藻類であるセレナストラムに対する生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.01 mg/L（環境庁，1996a）を採用した。

表 9-1 プリジンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレストラム)	72 時間 NOEC 生長阻害 (バイオマス及び 生長速度)	0.01	環境庁, 1996a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オミジソコ)	21 日間 NOEC 繁殖	22	環境庁, 1996c
魚類	<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (カマツメ)	96 時間 LC ₅₀	1.1	Wan et al., 1987

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

9.1.3 暴露マージンの算出

プリジンの環境中の水生生物に対する MOE を、藻類の生長阻害を指標とした 72 時間 NOEC の 0.01 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 10 (\mu\text{g/L}) / 0.20 (\mu\text{g/L}) \\ &= 50 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 50 であり、不確実係数積 50 と等しく、現在のプリジンの EEC においては、環境中の水生生物に悪影響を及ぼしていることが示唆されるため、詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある候補物質である。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。プリジンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

プリジンは、主に大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.048、12 及び 12 μ

g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 ピリジンの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重あたり1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気(呼吸)	2.4	0.048
経口	飲料水	0.15	12
	食物	580	
	小計	580	
全経路	合計	583	12

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ピリジンの反復投与毒性に関しては、吸入、経口のいずれの投与経路でも主として肝臓に影響がみられている。

吸入経路では、ラットの6か月間吸入暴露試験における肝臓の相対重量増加を指標としたLOAEL 10 ppm ($32.4 \text{ mg}/\text{m}^3$) (International Labour Office, 1983) を採用した。この値は7時間/日、5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、 $5.0 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。なお、この吸入暴露試験については試験の条件などの詳細が公表されていないデータであるが、より信頼できる他の長期データは得られていないことから、LOAELとして採用した。

経口経路では、SDラットの90日間投与試験における肝臓の絶対・相対重量の増加を指標としたNOAEL $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Anderson, 1987) を採用した。

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、遺伝子傷害性を示さないものと考えられる。したがって、ピリジンは遺伝毒性を示さない。

発がん性については、雌雄のB6C3F₁マウスで肝細胞がんと肝芽腫、雄のF344ラットで腎腺腫又は腺がんの発生率増加が認められており、ACGIHでは2003年に「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」として分類することが提案されている。一方、雄のWistarラットでは腎尿管腫瘍の発生率に増加はみられず、また、2年間の飲水投与試験以外では腫瘍発生率の増加が認められないことから、IARCは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)と評価している。

なお、米国EPAのIRISでは1989年に評価を行っており、経口投与の同試験より $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ をNOAELとし、吸入経路についてはデータが得られないとしている(U.S.EPA, 1989)。IPCS、EU、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省ではピリジ

¹⁾ LOAELの換算値 = $32.4 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 7 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重}) = 5.0 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$

ンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

ピリジンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは各々の経路の摂取量から MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットの 6 か月間の吸入暴露試験の LOAEL 32.4 mg/m^3 (換算値: 5.0 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 5000 (\mu \text{g/kg/日}) / 0.048 (\mu \text{g/kg/日}) \\ &= 100,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (2)

不確実係数積: 2,000

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

SD ラットの 90 日間の経口投与試験の NOAEL 1 mg/kg/日 を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 1,000 (\mu \text{g/kg/日}) / 12 (\mu \text{g/kg/日}) \\ &= 83 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

表 9-3 ピリジンの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu \text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.048	$5.0^{1)}$	100,000	$2,000^{2)}$
経口	12	1	83	$500^{3)}$

1) LOAEL の換算値 = $32.4 (\text{mg/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 7 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重})$

2) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 試験期間 (2)

3) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (5)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示したように、ピリジンの吸入経路の MOE 100,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 2,000 より大きい。一方、経口経路の MOE 83 は不確実係数積 500 より小さいため、ヒト健康に悪影響を及ぼしていることが示唆される。したがって、ピリジンは詳細な調査、解析及び評価等を行う候補物質である。なお、経口摂取量のほぼ全量が食事由来である。これは食物中のピリジンが微生物の作用や加熱調理により生成するためと考えられる (4.3.2 参照)。

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月¹⁾)

- 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 (2003) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. (2001), Supplement 2002 and 2003, Cincinnati, OH
- 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*).

1) データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、その後に入手した文献等については適宜採用した。

- Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen 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 blualgen (*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.
- Browning, E. (1965) Pyridine. In: Toxicity and metabolism of industrial solvents. New York, NY: Elsevier Publishing Company, 304-309. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- 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, M A: 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 [¹⁴C] 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 [¹⁴C] 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)
- Helme, G. E. (1893) Reports on medical and surgical practice in the hospitals and asylums of Great Britain, Ireland, and The Colonies. A fatal case of pyridine poisoning, *Brit. Med. J.*, **2**:844.
- 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>).
- 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>)
- 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 B6C3F₁ mice treated in vivo. *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 389-393.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- 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.
- Maga, J.A. (1981) Pyridines in foods. *J. Agric. Food Chem.*, **29**, 895-898.
- Mason, J.M., Valencia, R., and Zimmering, S. (1992). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. 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⁺/tk⁻ 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.
- Okuda, Y. (1959). Studies on the methylation of pyridine compound in animal organisms. III. The methylation pattern of pyridine in dog organisms dosed with pyridine. *J. Biochem.* **46**, 967-971. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- 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 (ACGIH, 2001 から引用)
- 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)
- Smith, J.N. (1953) Studies in detoxication. 53. The glucuronic acid conjugation of hydroxyquinolines and hydroxypyridines in the rabbit. *Biochem J* **55**, 156-160 (IARC, 2000 から引用).
- Snyder, R.(ed.) (1990) *Ethyl Browning'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^{+/-} 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>)
- SRI International (2000) *Chemical Economics Handbook*, Pyridine and pyridine bases.
- Snyder, R.(ed.). (1990) *Ethyl Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*. 2nd ed. Volume II, pp.264: Nitrogen and Phosphorus Solvents. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier.
- 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 (1989) *Integrated Risk Information System*, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) *ECOTOX (ECOTOXicology) database*. (<http://www.epa.gov/ecotox/>)
- 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>)
- 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.
- Venkatakrisna-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.
- Verschuere, 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. (1989) Oxidative metabolism of ¹⁴C-pyridine by human and rat tissue subcellular fractions. *Xenobiotica*, **19**, 1013-1022. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- 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 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 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)
- 化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品.
- 環境省 (2001) 平成 12 年度 水環境関係/要調査項目 (<http://www.env.go.jp/water/>).
- 環境庁 (1981) 昭和 56 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1992) 平成 4 年版 化学物質と環境.
- 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).
- 環境省(2004)化学物質の環境リスク評価第 3 巻, 第 1 編
(http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_16.pdf). 中央環境審議会報告報道発表(<http://www.safetyfirst.gr.jp/newspaper/mainichi2004jul27.html>).
- 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).
- 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).
- 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.
- 日本化学工業協会 (2002a) (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).
- 日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0
- 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.
- 日本食品分析センター (2004) 平成 15 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省委託報告書).
- 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100 ~ 115.

化学物質の初期リスク評価書

No.85 ビリジン

作成経緯

2004年3月	原案作成
2006年2月	有害性評価部分 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
2006年8月	暴露評価部分：食物中濃度の測定結果が新たに得られたため、暴露評価の見直しを行った。
2007年6月	Ver.1.0公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

信州大学山地水環境教育研究センター 花里孝幸

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人佐々木研究所病理部 中江大

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 窪田清宏

篠田和俊

野坂俊樹

林浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 村田麻里子

横山泰一

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
