

CERI 有害性評価書

ピリジン

Pyridine

CAS 登録番号 : 110-86-1

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

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

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

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

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

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

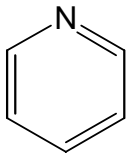
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	13
7.3.1 急性毒性.....	13
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	13
7.3.3 感作性.....	14
7.3.4 反復投与毒性.....	14
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性.....	18
7.3.7 発がん性.....	21
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	23
文 献.....	25

1. 化学物質の同定情報

物質名	ピリジン
化学物質排出把握管理促進法	政令番号 1-259
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 5-710
CAS 登録番号	110-86-1
構造式	
分子式	C ₅ H ₅ N
分子量	79.10

2. 我が国における法規制

法 律 名	項 目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
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

項 目	特 性 値	出 典
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 % (空気中)	IPCS, 2000
比 重	0.98272 (20℃/4℃)	Merck, 2001
蒸 気 密 度	2.73 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	1.9 kPa (20℃)、2.7 kPa (25℃)、 3.5 kPa (30℃)	Verschueren, 2001
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
土 壌 吸 着 係 数	Koc = 33 (非解離状態での推定値)	SRC:PcKocWin, 2003

項目	特性値	出典
溶解性	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
ヘンリー定数	1.11 Pa・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	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 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 ^{注)}	2,470	680	680	665	693

注：国内供給量=製造量+輸入量-輸出量

出典：1998 はシーエムシー (1999)

1999-2002 は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[®]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)。

ピリジンの2001年度の製造・輸入量は1,000～10,000トンの範囲との報告もある (経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

表 4-2 用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
抗菌剤 (ジnk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

出典：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)

なお、主用途である抗菌剤ジnk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、電気掃除機用紙製ごみ袋等の殺菌剤として用いられている。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	3.70×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	0.7~1 か月
オゾン	1.10×10 ⁻²⁰ 以下 (25℃、測定値)	7×10 ¹¹	3 年以上
硝酸ラジカル	1.50×10 ⁻¹⁶ (25℃、測定値)	2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹ (10~100ppt)	0.7~7 か月

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

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ピリジンは、加水分解を受けやすい化学結合がないので、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。

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	62 (92%、94%、0%) (N の残留形態を NH ₃ として計算)	良分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	65 (98%、98%、0%)	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	67 (100%、100%、0%)	

注: 生分解性試験結果のバラツキが大きい。

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

出典：通商産業省 (1977) 通商産業公報 (1977 年 11 月 30 日)

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度 (mg/L)	試験期間 (日)	分解率 (%)	出 典
14 日間馴化させた下水由来の微生物を用いた試験 (Strum 法)	20	28	58 (CO ₂)	Gerike & Fisher, 1979 Gubser, 1969
			97 (DOC)	
未馴化の下水由来の微生物を用いた試験 (クローズドボトル法)	2	30	0 (BOD)	
河川水を用いたリバーダイアウェイ (river die away) 試験 ^{注)}	20 以下	8	100	Cassidy et al. 1988

注：ピリジンの分解速度は被験物質の初期濃度に依存した。

b 嫌氣的生分解性

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)。

5.3 環境水中での動態

ピリジンは、水に混和し、蒸気圧が 1.9 kPa (20°C)、ヘンリー定数が $1.11 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのピリジンの揮散による消失半減期は、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川では 3 日、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水では 25 日と水算される (Lyman et al., 1990)。

ピリジンは、非解離の状態では、土壌吸着係数 (K_{oc}) の値が 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 (Devoegt 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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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。セレナストラムを用いた試験での 72 時間 EC_{50} 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、 $150\sim 280 \text{ mg/L}$ 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 6-1 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	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (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 ₅₀	生長阻害 バイオマス	0.041	環境庁, 1996a
			24-48 時間 EC ₅₀	生長速度	0.072	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	0.069	
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	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 ²⁾	生長速度	0.01				
					(a, n)	
<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)	

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

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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等を用いた報告がある。オオミジンコを用いた 48 時間 EC₅₀ (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 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、30 mg/L であった (Slooff, 1983; Slooff et al., 1983)。

長期毒性として、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 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 6-2 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 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 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、 マダニシロ)	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、カマハリ カマダニシロ)	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、 ヨコエビ科の一種)	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、ネッタビ マカ)	3 齢幼虫 (ホウフ)	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、アカイカ)	3 齢幼虫 (ホウフ)	ND	26	ND	ND	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOLC ¹⁾	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 ₅₀	229 (n)	Slooff, 1983
<i>Ischnura elegans</i> (昆虫類、マシユウ イトトンボ)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	410 (n)	
<i>Corixa punctata</i> (昆虫類、マツモシ 科の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	30 (n)	
<i>Cloeon dipterum</i> (昆虫類、フタバカ ゲロウ)	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 (°C)	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 ゲラ属の一種)	ND	止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	254 (n)	
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリブ [°] 、 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

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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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)。

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 6-3 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 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 [°] ミノー)	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
<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
	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

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<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
	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. Canada ¹⁾ 止水	8-14	3.25-3.81	5.6- 6.0	96 時間 LC ₅₀	1.1 (m)	
<i>Oncorhynchus nerka</i> (ヘニサケ)	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> (マスノスケ)	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> (コールテンオルフ エ、コイ科)	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

6.2 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。

藻類の生長阻害試験では、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 EC₅₀ は 0.093 mg/L (生長速度) であり、この値は 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を用いた報告がある。オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (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 LC₅₀ あるいは EC₅₀ (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 LC₅₀ 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、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。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。

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 (図 7-1、表 7-1)

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¹⁾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考えられている。

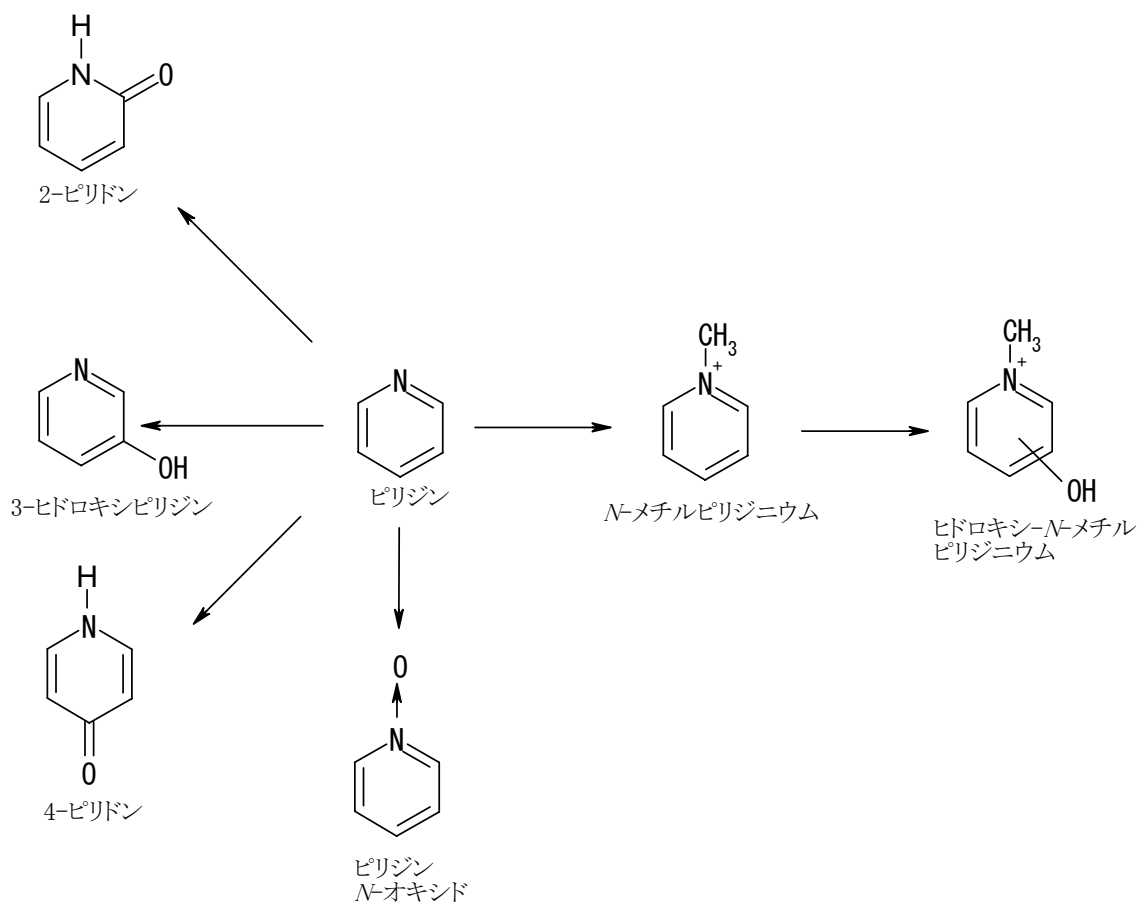


図 7-1 ピリジンの代謝経路 (出典: ATSDR, 1992)

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- ¹⁴ 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-N-オキシド、5.5-12%は N-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、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を想定	Santodonato et al., 1985

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献																																																									
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 腹腔内	7, 68, 357 mg/kg [2,6- ¹⁴ C]ピリジン 7 mg/kg [2,6- ¹⁴ 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"> <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>(7 mg/kg)</td> <td></td> <td></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>(68 mg/kg)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13%</td> <td>1.2%</td> </tr> <tr> <td>(357 mg/kg)</td> <td></td> <td></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"> <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>(24 時間尿)</td> <td></td> <td></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>(48 時間尿)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ネコ</td> <td>75%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>(72 時間尿)</td> <td></td> <td></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%																																																											
			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																																																									
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 μ 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 ⁺ 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- <i>N</i> -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- <i>N</i> -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、	Agarwal et al., 1994; Hotchkiss et al., 1993; Iba																																																									

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文献
			CYP1A2、CYP2B1 及び CYP2B2 が誘導 ピリジンのピリジ-N-オキシドへの代謝は毒性学的に活性化であると考察	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 ₅₀ 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 (表 7-2)

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 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
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、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 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)	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	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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
性実験補助員				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 (表 7-3)

実験動物における経口投与での LD₅₀ は、マウスで 1,500 mg/kg、ラットで 891~1580 mg/kg、モルモットでは 4,000 mg/kg 超である。吸入暴露での LC₅₀ は、ラットで 8,000~9,020 ppm (1 時間)、4,000 ppm 超 (4 時間) である。経皮投与での LD₅₀ は、ウサギで 1,121 mg/kg、モルモットでは 1,000 mg/kg である。

ピリジンの急性毒性症状については、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 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

出典: ATSDR, 1992; Baxter and Manson, 1947; Brazda and Coulson, 1946; Smyth et al., 1951; U.S. NIOSH, 2003; Vernot et al., 1977

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

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

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 (表 7-5)

ピリジンの反復投与毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、ラットを用いた吸入暴露試験、ラットを用いた皮下投与試験が行われており、主に肝臓に対する影響が認められる。

経口投与では、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/日以上以上の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、NOAEL を 1 mg/kg/日と判断する。

吸入暴露では、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)。試験の詳細は不明であるが、本評価書では、LOAEL を 10 ppm と判断する。

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 μ L /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 ₁ 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	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
				毛	
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 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
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、 慢性腎臓障害	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

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 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: 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 α_{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、	250 ppm 以上: 体重増加抑制 500 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
			30、60、100 mg/kg/日相当)	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 α_{2u} -グロブリンの免疫組織化学的染色は陽性)	
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: 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)	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、線維性骨異常養症 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、 5 日間/週、 2 週間	0、100、290、 900 ppm (0、324、940、 2,916 mg/m ³ 相当; CERl 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

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 (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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

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、マウス、ラットを用いた反復投与毒性試験において精子運動能の低下及び性周期の延長が示されている。

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 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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

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 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
in vitro	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			-	-	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	(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
	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
	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
CHO 細胞				-	ND		

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	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: 1,081-5,000	-	-	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		(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
	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
	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
in vivo	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
	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	(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	

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献
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	(mg/kg) 400, 500, 600	—	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	(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 μg/mL で有意 (p<0.05) であったが、729 μg/mL では有意差なし。

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9)

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。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) に分類している。

表 7-8 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 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)									

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 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 細管腫瘍の発生に 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、 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-tetradecarnoylphorbol 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 7-9 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、経口投与での LD₅₀ は、マウスで 1,500 mg/kg、ラットで 891~1,580 mg/kg、モルモットでは 4,000 mg/kg 超である。吸入暴露での LC₅₀ は、ラットで 8,000~9,020 ppm (1 時間)、4,000 ppm 超 (4 時間) である。経皮投与での LD₅₀ は、ウサギで 1,121 mg/kg、モルモットでは 1,000 mg/kg である。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。

刺激性・腐食性については、皮膚、眼及び鼻粘膜への刺激性を示す。

感作性については、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。

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/m³ 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 B6C3F₁ 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) に分類している。

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 (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 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 wassergefahrdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 10, 161-166.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 11, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der schadwirkung wassergefahrdender 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 schadwirukung wassergefahrdender stoffe gegen ptozoen II. bakterienfressende ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 1, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. *Z Wasser Abwasser Forsch.*, 13, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefahrdender 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.*

¹⁾ 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。

- 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., Rimpou, 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 B6C3F₁ 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., Cattanach, 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.
- 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^{+/+} 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.
- 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., Jondorf, W.R. and Powis, G. (1989) Oxidative metabolism of ¹⁴C-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.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 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 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 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

CERI 有害性評価書 ピリジン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

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

無断転載を禁じます。