

有害性評価書

物質名：ピリジン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000) (NITE CHRIP)

名 称：ピリジン

別 名：アザベンゼン、Azine

化 学 式： C_5H_5N

分 子 量：79.1

CAS 番号：110-86-1

労働安全衛生法施行令第 18 条の 2 別表 9 の 467 (名称等を通知すべき危険物及び有害物)

2. 物理化学的情報 (ICSC 2000)

(1) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：20℃

比重 (水=1)：0.98

発火点：482℃

沸 点：115℃

爆発限界 (空気中)：1.8～12.4 vol%

蒸気圧：2.0 kPa (20℃)

溶解性 (水)：混和する

蒸気密度 (空気=1)：2.73

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.65

融 点：-42℃

換算係数：

1ppm = 3.24 mg/m³ (25℃)1mg/m³ = 0.309 ppm (25℃)

嗅覚閾値：0.17 ppm (ACGIH 2004)

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性：引火性が高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この物質の蒸気は空気より重い。地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性はある。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物、シアン化水素)を生じる。弱塩基である。強酸化剤、強酸と激しく反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2014) (経産省 2014)

製造・輸入数量：4,000 t (2012 年度)

用 途：医薬品 (スルホンアミド剤、抗ヒスタミン剤)、無水金属塩の溶剤および反応媒介剤、
医薬品原料、界面活性剤、加硫促進剤、鎮静剤、アルコールの変性

製造業者：合成法＝広栄化学工業、ダイセル 分留法＝エア・ウォーター (シーケム)

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

ピリジンの代謝経路を図 1 に示す(ATSDR 1992)。

^{14}C でラベルしたピリジン 0.05 mg/kg をボランティア 2 人に経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の約 67%が尿中に排泄されており、少なくとも 67%は体内に吸収されていたことが示されている。ラット及びモルモットに ^{14}C でラベルしたピリジン 7 mg/kg を経口投与した結果、24 時間で各々投与した放射活性の 58%及び 76%が尿中に排泄された。また、ラットに ^{14}C でラベルしたピリジン 7、68、357 mg/kg を経口投与したところ、尿中の放射活性は 24 時間で各々 58%、13%、20%であり、ピリジンの体内吸収は高投与量で飽和する傾向が示唆された。ラット、モルモット、アレチネズミ、マウス、ハムスター、ウサギに ^{14}C でラベルしたピリジン 7 mg/kg を腹腔内投与した結果、ウサギ、ネコで 77、75%、ラットで 48%の放射活性が尿中に排泄され、他の動物種はこれらの中間にあった(環境省 2004)。

ヒトではボランティアの尿中代謝物として投与量の 9%が N-メチルピリジニウムイオン、32%がピリジン・N-オキシドと同定された。実験動物の尿ではこれらの他に、2-ピリドン、3-ヒドロキシピリジン、4-ピリドン及び未変化体が同定されたが、その割合は種によって異なり、モルモット及びネコ以外では最大 37%が未知の代謝物であったことから、N-酸化やピリジン環の酸化、N-メチル化以外にも代謝経路が存在するものと考えられた。ピリジンの代謝には用量依存性があり、低用量では N-メチル化の代謝経路が優勢で、N-酸化の代謝経路は多くの動物で 10%未満であったが、40 mg/kg 程度の比較的高用量では N-酸化の割合が増加し、ラットで約 10%、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレットで 20~40%であった。ラットの腹腔内投与では、投与量の増加 (1~500 mg/kg) に伴って N-メチルピリジニウムイオンは 10%から 0.8%へと低下し、N-メチル化による代謝割合が減少したが、この傾向は経口投与でも、モルモットでも同様であった(環境省 2004)。

ピリジンはチトクローム P-450 (CYP2E1、CYP4B) によって代謝を受け、ラット及びウサギの肝臓で種々の P-450 酵素を誘導することが分かっている。なお、代謝産物の N-メチルピリジニウムはピリジンよりもラット及びマウスに対して毒性が強く、複数の代謝物をラットの腹腔内投与した試験でも致死や肝臓への影響がみられ、これらの代謝産物が単独で、あるいは複合して影響を及ぼすものと考えられている(環境省 2004)。

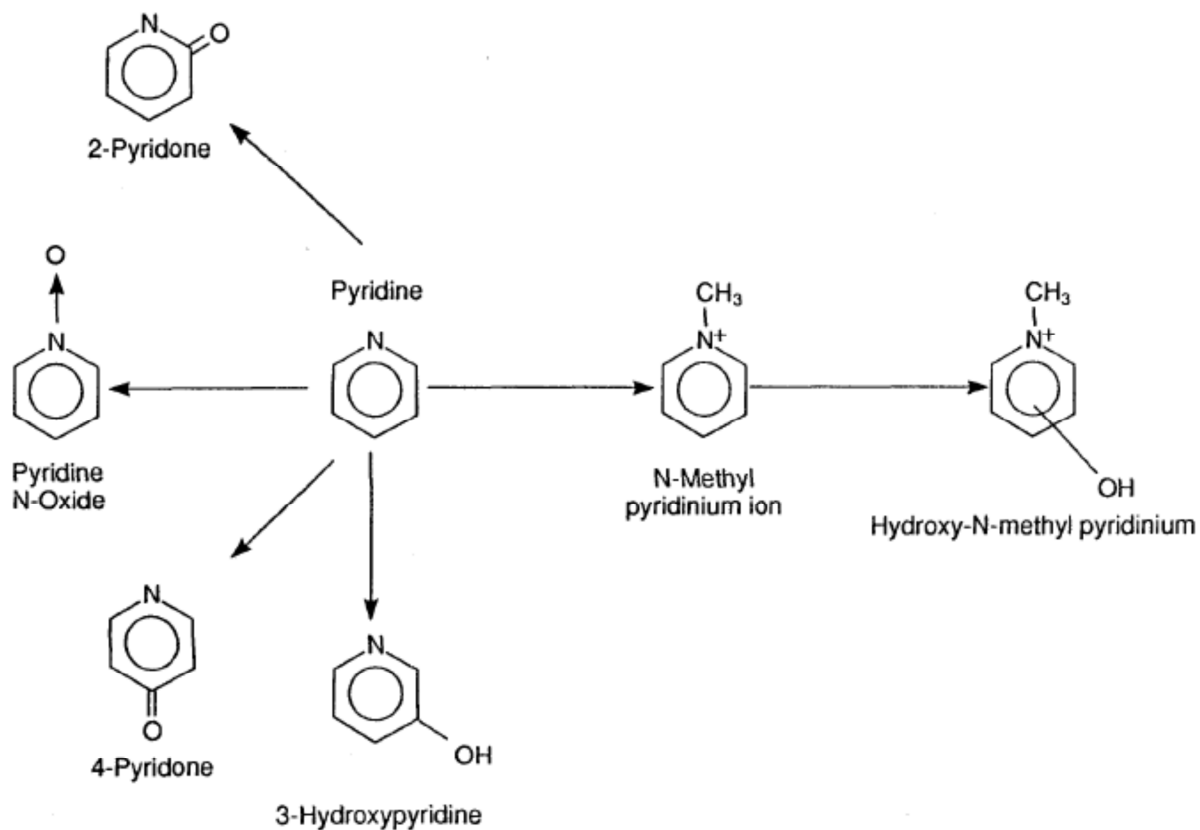


図1 Proposed Metabolic Pathway for Pyridine (ATSDR 1992)

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するピリジンの急性毒性試験結果を以下にまとめる(NIOSH 2011) (NTP 2000) (ACGIH 2004) (HSDB2014)

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀ (ppm)	データなし	8,000-9,000(1 時間) 4,900 ppm(4 時間)	データなし
経口、 LD ₅₀ (mg/kg)	1,500	891-1,580	データなし
経皮、 LD ₅₀ (mg/kg)	データなし	データなし	1,121
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,200 950 mg/kg	866	データなし

健康影響

- ・ラットに 1,520～3,040 ppm (5～10 mg/L)のピリジンを 40 分間吸入ばく露した試験で、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(ATSDR

1992)。

- ・マウスにピリジンを経口、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(NIOSH, 2011)。

- ・雄 SD ラットに 1 mmol/kg (80mg/kg 相当) のピリジンを経口投与した試験で、血清中のソルビトールデヒドロゲナーゼの増加がみられた(IARC 2000)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚に 500 mg のピリジンを経口投与した試験で、弱い刺激性がみられた(NIOSH 2011)。

- ・ウサギの眼に 0.1 mL のピリジンを経口投与した試験で、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)のピリジンを経口投与、4 日間吸入ばく露した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺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 & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。

- ・ピリジンはウサギの皮膚に腐食性を示した。少量(10 mg)では刺激性のみであった(ACGIH 2004)。

ウ 感作性

- ・モルモットの感作性試験でピリジンは陰性であった(ACGIH 2004)。

- ・マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) でピリジンは陽性との報告がある(Basketter, 1999)。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

吸入ばく露

- ・雄の F344 ラットに 5、444 ppm (16.2、1,439 mg/m³ 相当) のピリジンを経口投与、4 日間吸入ばく露し、嗅粘膜に対する影響を検討した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺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 & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。ACGIH はこのデータと、ラット及びマウスの 2 年間飲水投与の結果を総合して TLV-TWA を導き出している。DFG MAK ではこのデータから NOAEL が決定できず、2 年間の試験からも NOAEL が決定できないとして MAK 値を設定していない。

ピリジン蒸気ばく露ラットにおける嗅粘膜病変の発生頻度と重症度(Nikula & Lewis, 1994より一部改変)								
ばく露	支持細胞の空胞変性		神経細胞の減少		上皮菲薄化		上皮細胞間の管腔形成	
	発生頻度 ^a	平均重症度 ^b	発生頻度	平均重症度	発生頻度	平均重症度	発生頻度	平均重症度
濾過空気	0/10	-	0/10	-	0/10	-	0/10	-
5 ppm	5/5	2	1/5	2.0	2/5	3.0	2/5	1.0
440 ppm	5/5	2.8	4/5	1.5	1/5	3.0	3/5	2.7
^a 病変のみられた動物数/検査動物数								
^b 重症度スコア合計/病変のみられた動物数								

・ラットに 10、50 ppm (32.4、162 mg/m³ 相当) のピリジンを 7 時間/日、5 日/週で 6 か月間吸入ばく露した結果、10 ppm では体重増加及び死亡率に影響はみられなかったが、肝臓の相対重量の増加がみられたと報告されている。さらなる試験の詳細は不明である。(Encyclopedia of Occupational Safety and Health Vol. II, 3 rd ed. 1983. International Labor Office, Geneva, Switzerland. p. 1810-1811. (1983))。IRIS は LOAEL を 10 ppm としている(IRIS 1989、Last updated on 2012)。

経口投与

- ・F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に 0、50、100、250、500、1,000 ppm (0、5、10、25、55、90 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 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 以上の雌雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞の肥大及び変性、血清 ALT、ソルビトールデヒドロゲナーゼ及び胆汁酸の増加がみられた(NTP, 2000)。
- ・F344 ラット(1 群雌雄各 50 匹)に 0、100、200、400 ppm (0、7、14、33 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 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(NTP, 2000)。
- ・雄 Wistar ラット(1 群 50 匹)に、0、8、17、36 mg/kg/日のピリジンを 2 年間飲水投与した結果、8 mg/kg 以上の群で平均体重の有意な減少、17 mg/kg 以上の群で生残率の有意な低下を認めた。また、肝臓の組織検査では、8 mg/kg 以上の群で小葉中心性変性、17 mg/kg 以上の群で門脈周囲の線維化、線維増多、色素沈着、36 mg/kg 群で小葉中心性壊死の発生率に有意な増加を認めた。この他、8、17 mg/kg 群の腺胃で石灰化、副甲状腺で過形成、8 mg/kg の尿細管で過形成、線維性の骨形成異常の発生率に増加がみられ、対照群を含むすべての群で精巣の間質細胞に過形成がみられ、有意な変化ではなかったものの、17 mg/kg 以上の群で発生率に増加を認めた(NTP 2000)。
- ・雌雄の SD ラット(1 群雌雄各 10 匹) に 0、0.25、1、10、25、50 mg/kg/日のピリジンを 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(NITE 2007)。
 ・B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 10 匹)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) のピリジンを飲水に混じて 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(NTP, 2000)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

調査した範囲内では、吸入ばく露に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に 0、250、500、1,000 ppm (0、25、55、90 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、雌で性周期の僅かな延長が認められた(NTP,2000)。

・B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 10 匹)に 0、250、500、1,000 ppm (雄: 0、50、85、160 mg/kg/日、雌: 0、60、100、190 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 13 週間投与した試験で、全ての投与群で精子運動能の軽微な低下が認められた。雌の性周期に影響はなかった(NTP, 2000)。

カ 遺伝毒性

・*In vitro* 試験系においてピリジンは、ネズミチフス菌を用いる復帰及び前進突然変異試験で陽性の報告があるが、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であった。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報告があるが、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及び姉妹染色分体交換試験、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、S9 の添加及び無添加にかかわらず陰性であった。V79 細胞を用いる DNA 単鎖切断においても陰性であった。*Saccharomyces cerevisiae* を用いる染色体異常(異数性)試験及び性染色体欠損と不分離では陽性であった(NITE 2007)。

・*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、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験で陰性であった。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あるいは疑陽性～陽性、相互転座試験では陰性であった(NITE 2007)。

試験方法		使用細胞種・動物種・用量 ¹⁾	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、(±S9)、10,000 μ g/プレート (NTP 2000)	—

	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA109、(±S9) (NITE 2007)	—
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537、(±S9) (NITE 2007)	—
	ネズミチフス菌 TA100、TM1535、TM1537、TM1538、TM1536、(±S9) (NITE 2007)	—
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、(±S9)、10 μ L/プレート (HSDB 2014)	—
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>S.cerevisiae</i> D4、(±S9)、50 μ L/プレート (HSDB 2014)	—
復帰および前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、TM677、(±S9) (NITE 2007)	—
前進突然変異試験	ネズミチフス菌TM677、(−S9)、6mM/L (NITE 2007)	+
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y) (±S9) 5,000 μ g/mL (NTP 2000)	—
	チャイニーズハムスター肺細胞(V79 細胞)、(−S9)、9 μ L/mL (HSDB 2014)	—
DNA単鎖切断	チャイニーズハムスター肺細胞(V79 細胞)、10 μ L/mL (HSDB 2014)	—
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター肺細胞(Don 細胞) 395 μ g/mL (IARC 2000)	—
	チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)、(−S9) (NITE 2007)	(+)
	CHO細胞、(±S9) 5,020 μ g/mL (NTP 2000)	—
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞(Don 細胞)(−S9)、395 μ g/mL (IARC 2000)	—
	CHO 細胞、(−S9) (NITE 2007)	—
	CHO 細胞、(±S9)、5,000 μ g/mL (NTP 2000)	—
	CHO 細胞、(−S9) 4,000 μ g/mL (NITE 2007)	—
(異数性、性染色体欠損と不分離)	<i>S. cerevisiae</i> D61、(−S9)、9,000 μ g/mL (IARC 2000)	+

In vivo	小核試験	B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、500 mg/kg 腹腔内投与 (NTP 2000)	—
		雄マウス、1,000 mg/kg 経口投与 (NITE 2007)	—
	染色体異常試験	B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、600 mg/kg 腹腔内投与 (NTP 2000)	—
	不定期DNA合成試験	B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、700 mg/kg 経口投与 (ACGIH 2004)	—
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ 混餌 700 μ g/mL 注射 7,000 μ g/mL (NTP 2000)	? —
		キイロショウジョウバエ 混餌 500 μ g/mL 注射 4,300 μ g/mL (NTP 2000)	— +
		キイロショウジョウバエ 混餌 730 μ g/mL 注射 500 μ g/mL (IARC 2000)	— —
	相互転座試験	キイロショウジョウバエ 注射 4,300 μ g/mL (NTP 2000)	—

1) 最低陽性濃度あるいは最高陰性濃度

—：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性 ?：どちらとも言えない

キ 発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では、吸入ばく露に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・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)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 -2u グロブリン(α -2 マイクログロブリン)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(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)で 103 週間経口(飲水) 投与した実験では、腎尿細管腫瘍の発生率の増加はみられなかった。400 ppm では精巣間質細胞腺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(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(IARC 2000)。

- ・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、1,000ppm (0、35、65、110 mg/kg/日相当)で 104 週間、雌に 0、125、250、500 ppm (0、15、35、70 mg/kg/日相当)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(0: 29/50、250: 40/50 (p = 0.003)、500: 34/49、1,000: 39/50 (p = 0.011))、雌雄の 250 ppm 以上で肝細胞がん(雄 0: 15/50、250: 35/50、500: 41/49、1,000: 40/50 (p < 0.001、全投与群); 雌 0: 13/49、125: 23/50 (p = 0.014)、250: 33/50 (p < 0.01)、500: 41/50 (p < 0.001))及び肝芽腫の発生率(雄 0: 2/50、250: 18/50、500: 22/49、1,000: 15/50 (p < 0.001、全投与群)、雌 0: 1/49、125: 2/50、250: 9/50 (p = 0.007)、500: 16/50 (p < 0.001))が有意に増加した(NTP 2000)。

2年間飲水投与によるピリジンの発がん性実験におけるB6C3F1マウスの肝細胞腫瘍及び肝芽腫の発生率 (NTP 2000を一部改変)

性別	雄					雌				
濃度 (ppm)	0	250	500	1,000	Trend test ^a	0	125	250	500	Trend test
肝細胞腺腫	29/50 (58%)	40/50 (80%)	34/49 (69%)	39/50 (78%)	P=0.031	37/49 (76%)	39/50 (78%)	43/50 (86%)	34/50 (68%)	P=0.372N ^b
		P=0.003 ^a	P=0.134	P=0.011			P=0.336	P=0.015	P=0.442N	
肝細胞がん	15/50 (30%)	35/50 (70%)	41/49 (84%)	40/50 (80%)	P<0.001	13/49 (27%)	23/50 (46%)	33/50 (66%)	41/50 (82%)	P<0.001
		P<0.001	P<0.001	P<0.001			P=0.014	P<0.001	P<0.001	
肝芽腫	2/50 (4%)	18/50 (36%)	22/49 (45%)	15/50 (30%)	P=0.005	1/49 (2%)	2/50 (4%)	9/50 (18%)	16/50 (32%)	P<0.001
		P<0.001	P<0.001	P<0.001			P=0.493	P=0.007	P<0.001	
^a Poly-3 test										
^b 対照群と比較し投与群 で低いことを示す										

ク 神経毒性

- ・マウスにピリジンを経口、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(NIOSH, 2011)。
- ・雄の F344 ラットに 5、444 ppm (16.2、1,439 mg/m³ 相当) のピリジン を 6 時間/日、4 日間吸入ばく露した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、

- 神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺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 & Lewis, 1994; Nikula et al., 1995)。
- ・雌雄の SD ラット(1 群雌雄各 10 匹) に 0、0.25、1、10、25、50 mg/kg/日のピリジンを 90 日間経口投与した試験で、脳には影響はみられなかったが、全ての投与群で情動不安(restlessness)が観察された(ATSDR 1992)。
 - ・マウスにピリジンを飲水で 3 ヶ月投与した試験で、380 mg/kg で、小脳と線条体のマロンジアルデヒド(脂質過酸化の指標)が有意に増加し、大脳皮質でも有意ではないが増加した。NOAEL は 38 mg/kg であった(ATSDR 1992)
- ケ その他の試験
- 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ピリジンは陰性であった(IARC 2000)。
- (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
- ア 急性毒性
- ・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、剖検では誤嚥による肺水腫及び気管・気管支炎が認められた(HSDB 2014)。
 - ・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(ATSDR, 1992) 。なお、本症例は入院中に粘滑薬(demulcents)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)。
 - ・ばく露濃度及び時間は明らかでないが、ピリジン蒸気にはばく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(ATSDR, 1992) 。
 - ・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 日後まで発話障害とび慢性皮質障害がみられた(ACGIH 2004)。
 - ・IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health)として、1,000 ppm が勧告されている(NIOSH 2011)。
- イ 刺激性及び腐食性
- ・ピリジンは皮膚、眼、上部気道に対して刺激性を示し(HSDB 2014)、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(HSDB 2014)。
 - ・ピリジンをコップ半量(約 125 mL) 誤飲し死亡した 29 歳の男性の剖検で、喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血が認められた(ATSDR, 1992)。
- ウ 感作性
- ・24 人の成人ボランティアにおいて、誘導に 50%、惹起に 10%のピリジン(純度不明)のワ

セリン溶液を用いたマキシミゼーション試験で、1 例に弱い陽性がみられた。ボランティアが他の物質に以前あるいは同時にばく露されていたかどうかは不明である。著者は rarely sensitizer と記述している (Kligman 1966) (MAK 2009)。

- ・化学ラボに実験補助員として半年間勤務した女性で、両手の指先や指の間に湿疹がみられた。種々の薬剤によるパッチテストは、カールフィッシャー試薬(ピリジン、ヨウ素、二酸化硫黄を含む)のみ陽性で、ヨウ素及び二酸化硫黄は陰性であったことから、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 (ACGIH 2004)。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- ・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)。
- ・職業ばく露においては、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、食欲不振がみられた (IARC 2000)。
- ・ピリジンの蒸気濃度が 6～12 ppm (19.4～38.9mg/m³) の化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた (ACGIH 2004)。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では、生殖毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、遺伝毒性に関する報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・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。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(標準化死亡比(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])。ばく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、工場あるいはばく露

化学物質毎のカテゴリ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ばく露量やばく露期間の調査からはピリジンばく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)。

発がんの定量的リスク評価

- ・(IRIS 2012) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)に、ユニットリスクに関する情報なし。(2015/01/28 検索)

発がん性分類

IARC : 3 (IARC 2000)

分類根拠：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たが、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かった。IARC はこの所見を limited evidence とし、ヒトのデータは不十分であることから、Group 3 (ヒトに対する発がん性が分類できない)に分類している。

ACGIH : A3 (ACGIH 2004)

分類根拠：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たことから、A3 (確認された動物発がん性物質であるが、ヒトとの関連は不明である) に分類している。

産衛学会：情報なし (産衛 2014)

DFG : 3B (MAK 2009)

EU CLP : 情報なし (EU CLP)

NTP RoC12th : 情報なし (NTP 2011)

ク 神経毒性

- ・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)。
- ・他の薬剤とともにピリジンを 4 ヶ月間投与された 1 名のてんかん患者で、昏迷、遅く不明瞭な会話及び遅い反射がみられた (ATSDR, 1992)。
- ・ばく露濃度及び時間は明らかでないが、ピリジン蒸気にばく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(ATSDR 1992)
- ・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 日後まで会話障害と diffuse cortical affliction がみられた(ACGIH 2004)。
- ・職業暴ばく露においては、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、食欲不振がみられた(IARC 2000)。

- ・ピリジンの蒸気濃度が 6～12 ppm (19.4～38.9mg/m³) の化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた(ACGIH 2004)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH : TLV-TWA 1 ppm (3.1 mg/m³) (2004 年設定) (ACGIH 2014)

勧告根拠 : TLV-TWA 1ppm はピリジンのばく露による有害作用を最小限にするのに十分である。ヒトの吸入ばく露データは利用できないため、TLV は動物データに基づく。ラットの短期間吸入ばく露試験で、試験の最低濃度の 5 ppm で嗅上皮の障害がみられた。長期間の吸入ばく露試験は利用できないが、ラット及びマウスで反復経口投与の影響が検討された。NOEL は 8 未満～50 mg/kg の範囲、すなわち 2 年間の飲水投与試験の最も低い NOEL は、F344 ラットで 7 mg/kg、Wistar ラットで <8 mg/kg、マウスで <15 mg/kg であった。げっ歯類では、肝臓及び腎臓の変化が有害作用の最初の兆候であった。7 mg/kg/日の経口用量は、仕事上の 70 kg の男性が 10m³ の空気を呼吸するとして、49 mg/m³ (15 ppm) の吸入用量に相当する。この計算吸入用量は、用いた長期試験によって NOEL と LOEL を示す。これを 5 ppm でラットの鼻組織の病変が生じたデータと統合すると、TWA として 1 ppm を守ればピリジンによる障害を最小化することが示唆される。ピリジンは極めて悪臭があるため、臭いの訴えがないようにすれば、ばく露は TLV 未満になる。経皮 LD50 はかなり高い(1,000～2,000 mg/kg)が、Skin の表記の基になるデータは十分ではない。ピリジンは、げっ歯類で長期の比較的高い用量で腫瘍を起こすことから、A3 (確認された動物発がん性物質であるがヒトとの関連は不明である) の表記が割り与えられた。ピリジンの感作性は、動物実験において陰性で、ピリジンを含む製剤によって感作性が示唆される 1 症例を除いてヒトのデータと一致するため、感作性の表記は勧告されない。TLV-STEL を勧告するのに十分なデータはない(ACGIH 2004)。

日本産業衛生学会 : 設定なし (産衛 2014)

DFG MAK : 設定なし、H (2008 年設定) (MAK 2014)

根拠 : ピリジンは *in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性を示さない。雌雄 B6C3F1 マウスを用いた最低用量 15 mg/kg 体重/日の飲水投与による発がん性試験で、肝腫瘍が用量依存的に有意に増加した。雄ラットで、最高用量の 33 mg/kg 体重/日で腎臓の尿細管腺腫が有意に増加し、ライディッヒ細胞腺腫が観察された。雌ラットでは、最高用量で単核性白血病の発生率が増加した。マウスにおける 15 mg/kg からの肝腫瘍の用量依存的な有意な増加は、以前に 100 mg/kg 体重の高用量でのみ報告されていた異物代謝酵素の誘導に起因する。腎臓の尿細管腺腫が α -2 マイクログロブリン媒介メカニズムによるということとは明らかではない。ライディッヒ細胞腺腫及び単核性白血病のメカニズムはわかってい

ない。したがって、ピリジンは発がん性カテゴリー3Bに分類されている。哺乳動物細胞におけるピリジンの全ての *in vivo* 遺伝毒性試験は陰性であった。生殖細胞変異原性物質に分類できない。MAK 値の設定の基となるヒトのデータはない。5 mL/m³の吸入ばく露4日後のラットの鼻で退行性変化がみられた。刺激性の NOAEC は決定できなかった。全身作用の NOAEL は2年間の研究から導き出せなかった。最初の全身作用は、動物種、性別及び投与期間に依存し、5~8 mg/kg 体重/日から生じる。肝がんの最も敏感なエンドポイントと考えられている肝臓の酵素誘導においても NOAEL はない。生殖毒性のデータは利用できない。MAK 値がないので、妊娠リスクグループとの関連付けは行われない。経皮吸収の研究は利用できない。ウサギにおける経皮 LD₅₀ は、ラットにおける経口 LD₅₀ と同じくらい高く、マウスにおける経口 LD₅₀ よりわずかに低い。これは良好な皮膚浸透性を示している。モデル計算では、70 kg の体重で、48 あるいは 85 mg/kg の非常に高い摂取を示す。この用量はラットの経口 LOAEL を十分超えている。したがって経皮ばく露は全身毒性につながる可能性があり、ピリジンは "H" が付される。感作性の報告はほとんどなく、あっても不十分のため、ヒトでのピリジンの感作性を推測することはできない。ボランティア及びモルモットにおける陰性結果は、感作性がないことを示している。気道感作の影響は利用できない。したがって、"Sh" も "Sa" も付されない (MAK 2009)。

NIOSH : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (NIOSH 2011)

UK : Long-term exposure limit 5 ppm (16 mg/m³),

Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³) (UK/HSE 2011)

引用文献

- (ACGIH 2004) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : Pyridine 2004
- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (ATSDR 1992) Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service September 1992 TOXICOLOGICAL PROFILE FOR PYRIDINE
- (Bagley et al. 1999) Bagley DM, Gardner JR, Holland G, Lewis RW, Vrijhof H, Walker AP. Eye irritation: updated reference chemicals data bank. Toxicol In Vitro. 1999 Jun;13(3):505-10.
- (Basketter DA et al. 1994) Basketter DA, Lea LJ, Cooper K, Stocks J, Dickens A, Pate I, Dearman RJ, Kimber I. Threshold for classification as a skin sensitizer in the local lymph node assay: a statistical evaluation. Food Chem Toxicol. 1999 Dec;37(12):1167-74.
- (CalEPA 2011) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2011)

(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
)

- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (HSDB 2014) Hazardous Substances Data Bank PYRIDINE (2014)
- (ICSC 2010) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード (International Chemical Safety Cards) 0323 Pyridine (2010)
- (IARC 2000) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs Vol. 77 Pyridine (2000)
- (IRIS 2012) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Intergrated Risk Information System (IRIS), Pyridine (2012)
- (Kligman 1966) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. J Invest Dermatol 47: 393-409 (1966)
- (MAK 2009) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG: ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Pyridine, 47, 2009
- (MAK 2014) DFG: List of MAK and BAT values. (2014)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- (Nikula & Lewis. 1994) Nikula KJ, Lewis JL. Olfactory mucosal lesions in F344 rats following inhalation exposure to pyridine at threshold limit value concentrations. Fundam Appl Toxicol. 1994 Nov;23(4):510-7.
- (Nikula et al. 1995) Nikula KJ, Novak RF, Chang IY, Dahl AR, Kracko DA, Zangar RC, Kim SG, Lewis JL. Induction of nasal carboxylesterase in F344 rats following inhalation exposure to pyridine. Drug Metab Dispos. 1995 May;23(5):529-35.
- (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Pyridine, last reviewed April 4, 2011

- ・ (NITE 2007) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE) : 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.85 ピリジン (2007)
- ・ (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム (CHRIP)
- ・ (NTP 2000) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) : NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of pyridine (CAS NO. 110-86-1) in F344/N rats, Wistar rats, and B6C3F1 mice (drinking water studies) NTP TR 470 (2000)
- ・ (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) : 12th Report on Carcinogens (2011)
- ・ (Pollock et al. 1943) Pollock L.J. Finkelman I. Arieff A.J. Toxicity of pyridine in man. Arch Intern Med (Chic). 71(1):95-106 (1943).

- ・ (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- ・ (WHO/AQG-E 2000) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- ・ (WHO/AQG-G 2005) WHO “Air Quality Guidelines - global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- ・ (化工日 2014) 化学工業日報社 : 16514 の化学商品 (2014)
- ・ (環境省 2004) 環境省環境リスク評価室 : 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻 2004
- ・ (経産省 2014) 経済産業省 : 一般化学物質等の製造・輸入数量 (H24 年度実績)
- ・ (産衛 2014) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度等の勧告(2014 年度)、産業衛生学雑誌 56 巻 5 号 (2014)

384
385
386
387

389 物質名：ピリジン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 4,900 ppm(4 時間) 経口毒性：LD₅₀ = 891-1,580 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 1,500 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 1,121 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> ・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、剖検では誤嚥による肺水腫及び気管・気管支炎が認められた。 ・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 日後まで会話障害と diffuse cortical affliction がみられた。 ・IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health)として、1,000 ppm が勧告されている。 ・ラットに 1,520～3,040 ppm (5～10 mg/L)のピリジンを 40 分間吸入ばく露した試験で、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。
イ 刺激性/ 腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠： ・ピリジンをコップ半量(約 125 mL) 誤飲し死亡した 29 歳の男性の剖検で、喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道及び胃のうっ血が認められた。 ・ウサギの皮膚に 500 mg のピリジンを 24 時間適用した試験で、弱い刺激性がみられた。 ・雄の F344 ラットに 5,444 ppm (16.2、1,439 mg/m³ 相当)のピリジンを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺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。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠： ・ピリジンは皮膚、眼、上部気道に対して刺激性を示し、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。 - ウサギの眼に 0.1 mL のピリジンを適用した試験で、刺激性がみられた。 腐食性：あり - ピリジンはウサギの皮膚に腐食性を示した。少量(10 mg)では刺激性のみであった。
ウ 感作性	皮膚感作性：判断できない 24 人の成人ボランティアにおいて、誘導に 50%、惹起に 10%のピリジン(純度不明)のワセリン溶液を用いたマキシミゼーション試験で、1 例に弱い陽性がみられた。ボランティアが他の物質に以前あるいは同時にばく露されていたかどうかは不明である。著者は rarely sensitizer と記述している。 - 化学ラボに実験補助員として半年間勤務した女性で、両手の指先や指の間に湿疹がみられた。種々の薬剤によるパッチテストは、カールフィッシャー試薬(ピリジン、ヨウ素、二酸化硫黄を含む)のみ陽性で、ヨウ素及び二酸化硫黄は陰性であったことから、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。 - モルモットの感作性試験でピリジンは陰性であった。 - マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA) でピリジンは陽性との報告がある。 呼吸器感作性：なし - 調査した範囲内では、呼吸器感作性に関する報告は得られていない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	LOAEL=6 ppm 根拠：ピリジンの蒸気濃度が 6～12 ppm (19.4～38.9mg/m³) の化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々の悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10) 評価レベル =0.6 ppm (1.94 mg/m³) 計算式：6 ppm×1/10=0.6 ppm (参考) NOAEL=5 mg/kg 根拠：F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に 0、50、100、250、500、1,000 ppm (0、5、10、25、55、90 mg/kg/日相当) のピリジンを飲水に混じて 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、血清

	ALT、ソルビトールデヒドロゲナーゼ及び胆汁酸の増加がみられた。50 ppm (5 mg/kg)の雌でみられた貧血は有害影響と考えづらいため、NOAEL は 50 ppm(5 mg/kg)と判断した。 不確実係数 UF=10 種差(10) 評価レベル=4.2 mg/ m³(1.3 ppm) 計算式=5 mg/kg/日×7/5(労働日数補正)×1/10(種差)×60/10kg/ m³ (経口から吸入へ換算)=4.2 mg/ m³ (参考) LOAEL=5 ppm 根拠：雄の F344 ラットに 5、444 ppm (16.2、1,439 mg/m³ 相当) のピリジンを 6 時間/日、4 日間吸入ばく露し、嗅粘膜に対する影響を検討した試験で、5 ppm 以上で嗅上皮の支持細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、神経細胞の減少、上皮細胞間の管腔形成、Bowman 腺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。嗅粘膜に対する LOAEL を 5 ppm と判断した。 不確実係数 UF=100 種差(10) LOAEL→NOAEL 変換(10) 評価レベル=0.03 ppm(0.097 mg/ m³) 計算式=5 ppm×6/8(労働時間補正)×4/5(労働日数補正)×1/100=0.03 ppm
オ 生殖毒性	生殖毒性： 判断できない 根拠：生殖発生毒性に関する情報に乏しい。実験動物への経口投与により、精子運動能の軽微な低下、雌の性周期のわずかな延長が認められているが、生殖毒性影響と判断できない。発生毒性の報告及びヒトでの生殖毒性の報告はない。
カ 遺伝毒性	遺伝毒性： なし 根拠：ヒトにおけるピリジンの遺伝毒性に関する報告は得られていない。実験的には、<i>in vitro</i>において、微生物を用いた復帰及び前進突然変異試験、哺乳類細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験で、代謝活性化の有無にかかわらず殆どの結果は陰性であった。酵母を用いた染色体異常試験では陽性であった。<i>in vivo</i>において、マウスを用いた小核試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験で陰性であった。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験では陰性あるいは陽性であった。以上の結果から、ピリジンの遺伝毒性はないと考えられる。
キ 発がん性	発がん性：判断できない 根拠：・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。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(標準化死亡比(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])。ばく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、工場あるいはばく露化学物質毎のカテゴリ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ばく露量やばく露期間の調査からはピリジンばく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。 ・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たが、雄の Wistar ラットでは腎尿細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かった。IARC はこの所見を limited evidence とし、ヒトのデータは不十分であることから、Group 3 (ヒトに対する発がん性が分類できない)に分類している。また、ACGIH は A3 (確認された動物発がん性物質であるが、ヒトとの関連は不明である)に分類している。 閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なし (参考) LOAEL=15 mg/kg 体重/日 根拠：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、1,000ppm (0、35、65、110 mg/kg/日相当)で 104 週間、雌に 0、125、250、500 ppm (0、15、35、70 mg/kg/日相当)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(0: 29/50、250: 40/50 (p = 0.003)、500: 34/49、1,000: 39/50 (p = 0.011))、雌雄の 250 ppm 以上で肝細胞がん(雄 0: 15/50、250: 35/50、500: 41/49、1,000: 40/50 (p < 0.001、全投与群); 雌 0: 13/49、125: 23/50 (p = 0.014)、250: 33/50 (p < 0.001)、500: 41/50 (p < 0.001))及び肝芽腫の発生率(雄 0: 2/50、250: 18/50、500: 22/49、1,000: 15/50 (p < 0.001、全投与群)、雌 0: 1/49、125: 2/50、250: 9/50 (p = 0.007)、500: 16/50 (p < 0.001))が有意に増加した。
--	--

	労働補正：労働日数補正 7/5 不確実性係数 UF = 1,000 根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル =0.13 mg/m³ (0.04 ppm) 計算式： 15 mg/kg×60 kg/10 m³×7/5×1/1,000=0.13 mg/m³
ク 神経毒性	神経毒性：あり LOAEL=6 ppm 根拠：ピリジンの蒸気濃度が 6～12 ppm (19.4～38.9mg/m³) の範囲にある化学工場の 7 人の労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化管トラブルがみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的能力の減退がみられた。 不確実性係数 UF = 10 根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10) 評価レベル =0.6 ppm (1.94 mg/m³) 計算式： 6 ppm×1/10=0.6 ppm
ケ 許容濃度の設定	ACGIH：TLV-TWA 1 ppm (3.1 mg/m³) (2004 年設定) 根拠：TLV-TWA 1ppm はピリジンのばく露による有害作用を最小限にするのに十分である。ヒトの吸入ばく露データは利用できないため、TLV は動物データに基づく。ラットの短期間吸入ばく露試験で、試験の最低濃度の 5 ppm で嗅上皮の障害がみられた。長期間の吸入ばく露試験は利用できないが、ラット及びマウスで反復経口投与の影響が検討された。NOEL は 8 未満～50 mg/kg の範囲、すなわち 2 年間の飲水投与試験の最も低い NOEL は、F344 ラットで 7 mg/kg、Wistar ラットで<8 mg/kg、マウスで<15 mg/kg であった。げっ歯類では、肝臓及び腎臓の変化が有害作用の最初の兆候であった。7 mg/kg/日の経口用量は、仕事上の 70 kg の男性が 10m³ の空気を呼吸するとして、49 mg/m³ (15 ppm)の吸入用量に相当する。この計算吸入用量は、用いた長期試験によって NOEL と LOEL を示す。これを 5 ppm でラットの鼻組織の病変が生じたデータと統合すると、TWA として 1 ppm を守ればピリジンによる障害を最小化することが示唆される。ピリジンは極めて悪臭があるため、臭いの訴えがないようにすれば、ばく露は TLV 未満になる。経皮 LD₅₀ はかなり高い (1,000～2,000 mg/kg)が、Skin の表記の基になるデータは十分ではない。ピリジンは、げっ歯類で長期の比較的高い用量で腫瘍を起こすことから、A3 (確認された動物発がん性物質であるがヒトとの関連は不明である)の表記が割り与えられた。ピリジンの感作性は、動物実験において陰性で、ピリジンを含む製剤によって感作性が示唆される 1 症例を除いてヒトのデータと一致するた

	め、感作性の表記は勧告されない。TLV-STEL を勧告するのに十分なデータはない。 日本産業衛生学会：設定なし DFG MAK：設定なし、H (2008 年設定) 根拠：ピリジンは <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で遺伝毒性を示さない。雌雄 B6C3F1 マウスを用いた最低用量 15 mg/kg 体重/日の飲水投与による発がん性試験で、肝腫瘍が用量依存的に有意に増加した。雄ラットで、最高用量の 33 mg/kg 体重/日で腎臓の尿細管腺腫が有意に増加し、ライディッヒ細胞腺腫が観察された。雌ラットでは、最高用量で単核性白血病の発生率が増加した。マウスにおける 15 mg/kg からの肝腫瘍の用量依存的な有意な増加は、以前に 100 mg/kg 体重の高用量でのみ報告されていた異物代謝酵素の誘導に起因する。腎臓の尿細管腺腫が α-2 マイクログロブリン媒介メカニズムによるということとは明らかではない。ライディッヒ細胞腺腫及び単核性白血病のメカニズムはわかっていない。したがって、ピリジンは発がん性カテゴリー3B に分類されている。哺乳動物細胞におけるピリジンの全ての <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験は陰性であった。生殖細胞変異原性物質に分類できない。MAK 値の設定の基となるヒトのデータはない。5 mL/m³ の吸入ばく露 4 日後のラットの鼻で退行性変化がみられた。刺激性の NOAEC は決定できなかった。全身作用の NOAEL は 2 年間の研究から導き出せなかった。最初の全身作用は、動物種、性別及び投与期間に依存し、5~8 mg/kg 体重/日から生じる。肝がんの最も敏感なエンドポイントと考えられている肝臓の酵素誘導においても NOAEL はない。生殖毒性のデータは利用できない。MAK 値がないので、妊娠リスクグループとの関連付けは行われない。経皮吸収の研究は利用できない。ウサギにおける経皮 LD₅₀ は、ラットにおける経口 LD₅₀ と同じくらい高く、マウスにおける経口 LD₅₀ よりわずかに低い。これは良好な皮膚浸透性を示している。モデル計算では、70 kg の体重で、48 あるいは 85 mg/kg の非常に高い摂取を示す。この用量はラットの経口 LOAEL を十分超えている。したがって経皮ばく露は全身毒性につながる可能性があり、ピリジンは "H" が付される。感作性の報告はほとんどなく、あっても不十分のため、ヒトでのピリジンの感作性を推測することはできない。ボランティア及びモルモットにおける陰性結果は、感作性がないことを示している。気道感作の影響は利用できない。したがって、"Sh" も "Sa" も付されない。 NIOSH：TWA 5 ppm (15 mg/m³) UK：Long-term exposure limit 5 ppm (16 mg/m³)、 Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³)
--	---

