

リスク評価書 (案)

No. 90 (詳細)

ピリジン (Pyridine)

目次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	11
別添 2 有害性評価書	16
別添 3 ばく露作業報告集計表	略
別添 4 標準測定分析法	略

1 1 物理化学的性質

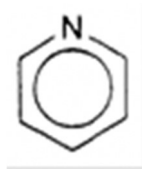
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：ピリジン

4 別 名：アザベンゼン、Pyridine、Azabenzene、Azine Azine

5 化学式：C₅H₅N

6 構造式：



7

8 分子量：79.1

9 CAS番号：110-86-1

10 労働安全衛生法施行令第18条、18条の2、別表9(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及
11 び有害物)第467号

12

13 (2) 物理化学的性状 (ICSC 2019)

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)：自在に溶ける

蒸気密度 (空気=1)：2.73

オクターン/水分配係数 log Pow：0.65

融点：-42℃

換算係数：1 ppm = 3.24 mg/m³ (25℃)

嗅覚閾値：0.17 ppm (ACGIH 2004)

1 mg/m³ = 0.309 ppm (25℃)

14

15 (3) 物理的・化学的危険性

16 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ェームやガスを放出す
17 る。

18 イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

19 ウ 物理的危険性：蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性があ
20 る。

21 エ 化学的危険性：燃焼すると分解する。有毒な窒素酸化物及びシアン化水素のフェームを
22 生じる。強酸化剤及び強酸と激しく反応する。火災や爆発の危険を生じ
23 える。本物質は、弱塩基。

24

25 (4) 製造・輸入量、用途等

26 製造・輸入数量：3,000 以上 4,000 t 未満 (2019 年度) (経産省 2021)、2019 年 4,000 t (推定)、

27 輸出=1,661t、輸入=69 t (輸出入ともピリジン及びその塩) (化工日 2021)

28 用途：医薬品 (スルホンアミド剤、抗ヒスタミン剤)、無水金属塩の溶剤及び反応媒介剤、医
29 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 (化工日 2021)

30 製造業者：合成法=広栄化学、輸入=野村事務所 (バーテラス)。 分留法=エア・ウォータ

2 有害性評価の結果(別添1及び別添2参照)

(1) 発がん性

○ヒトに対しておそらく発がん性がある。

根拠: 動物試験で十分な証拠がある。IARCは、GLPに準拠した飲水実験において、B6C3F1マウス雌雄での肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫、F344/Nラット雄での尿管腺腫、尿管腺腫あるいは尿管癌(併発)、F344/Nラット雌での単核細胞白血病、Wistarラット雄での精巣細胞腺腫の発生率が有意に増加した。皮下注射におけるF344ラット雌雄での結果は否定的であった。また給餌投与や皮膚塗布におけるトラスジェニックマウスでの結果も否定的であった。なお、ピリジンにばく露された労働者に関する小規模コホート研究において、肺がんあるいは併発するすべてのがんにおける死亡率の増加は示されなかった。扁平上皮がんが6例観察されたとの報告はあるが、発がんリスクの記載がなかった。ヒトでの発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物での発がん性の十分な証拠があるとして、グループ2Bに分類している。又、ACGIHでもA3(確認された動物発がん性物質ではあるが、ヒトとの関連性は不明である)に分類している。

(各評価区分)

IARC: 2B(2019)

ACGIH: A3(2004)

産衛学会: 2B(2018)

DFG MAK: 3B(2009)

EU CLP: 情報なし

NTP RoC12th: 情報なし

US EPA: 情報なし

○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、1,000 ppm(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。

72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111

労働補正：労働日数補正 7/5
不確実係数 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

○リスクレベルの算出

(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)

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

致死性

ラット

吸入毒性：LC₅₀ = 8,000 - 9,000 ppm (1 時間)

経口毒性：LD₅₀ = 891-1,580 mg/kg 体重

マウス

吸入毒性：データなし

経口毒性：LD₅₀ = 1,500 mg/kg 体重

ウサギ

経皮毒性：LD₅₀ = 1,121 mg/kg 体重

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。

健康影響

- ・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。
- ・ピリジンのコップ半量 (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。
- ・こぼれたピリジンを 15～20 分間にわた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。

○皮膚刺激性／腐食性：あり

112 根拠：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
113 れた。

114

115 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

116 根拠：ピリジンは皮膚、眼、上部気道に対して刺激性を示した。

117 ・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。

118

119 ○皮膚感作性：判断できない

120

121 ○呼吸器感作性：情報なし

122

123 ○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)

124 LOAEL = 6 ppm

125 根拠：ピリジンの蒸気濃度が 6~12 ppm (19.4~38.9 mg/m³)の化学工場の 7 人の労働者で、
126 頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、時々悪心・嘔吐等の消化器症状がみ
127 られ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的欲求の減退がみられた。

128

129 不確実係数 UF = 10

130 根拠：LOAEL→NOAEL 変換 (10)

131 評価レベル = 0.6 ppm (1.94 mg/m³)

132 計算式：6 ppm×1/10 = 0.6 ppm

133

134 ○生殖毒性：判断できない

135 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
136 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
137 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。

138

139 ○遺伝毒性：なし

140 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、*in*
141 *vitro*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
142 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
143 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
144 陽性であった。*in vivo*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
145 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
146 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
147 れる。

148

149 生殖細胞変異原性：情報がない。

150 根拠：調査した範囲内では、生殖細胞変異原性に関する報告は得られていない。

151

152 ○神経毒性：あり

153 LOAEL= 6 ppm

154 根拠：ピリジンの蒸気濃度が6～12 ppm(19.4～38.9 mg/m³)の範囲にある化学工場の7人の
155 労働者で、頭痛、一過性のめまい、神経過敏、不眠、悪心・嘔吐等の消化管症状が見ら
156 れ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的欲求の減退が見られた。

157

158 (3) 許容濃度等

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

160 根拠：TLV-TWA 1 ppm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
161 。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
162 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。
163 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
164 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
165 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 m
166 g/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
167 た。7 mg/kg/日の経口用量は、工作中的の70 kgの男性が10 m³の空気を呼吸するとして
168 、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
169 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
170 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
171 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
172 、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
173 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
174 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
175 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
176 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
177 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
178 なデータはない。

179

180 日本産業衛生学会：設定なし

181

182 DFG MAK：設定なし、H(2008)

183 NIOSH：TWA 5 ppm (15 mg/m³)

184 OSHA PEL：TWA 5 ppm (15 mg/m³)

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

186 Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³)

187

188 (4) 評価値

189 ○一次評価値：0.04ppm

190 根拠：閾値の有無欄の(参考)参照

191 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合
192 に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。
193 閾値のない発がん性の場合には過剰発生率10⁻⁴に対応した濃度で設定する等、有害
194 性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

195

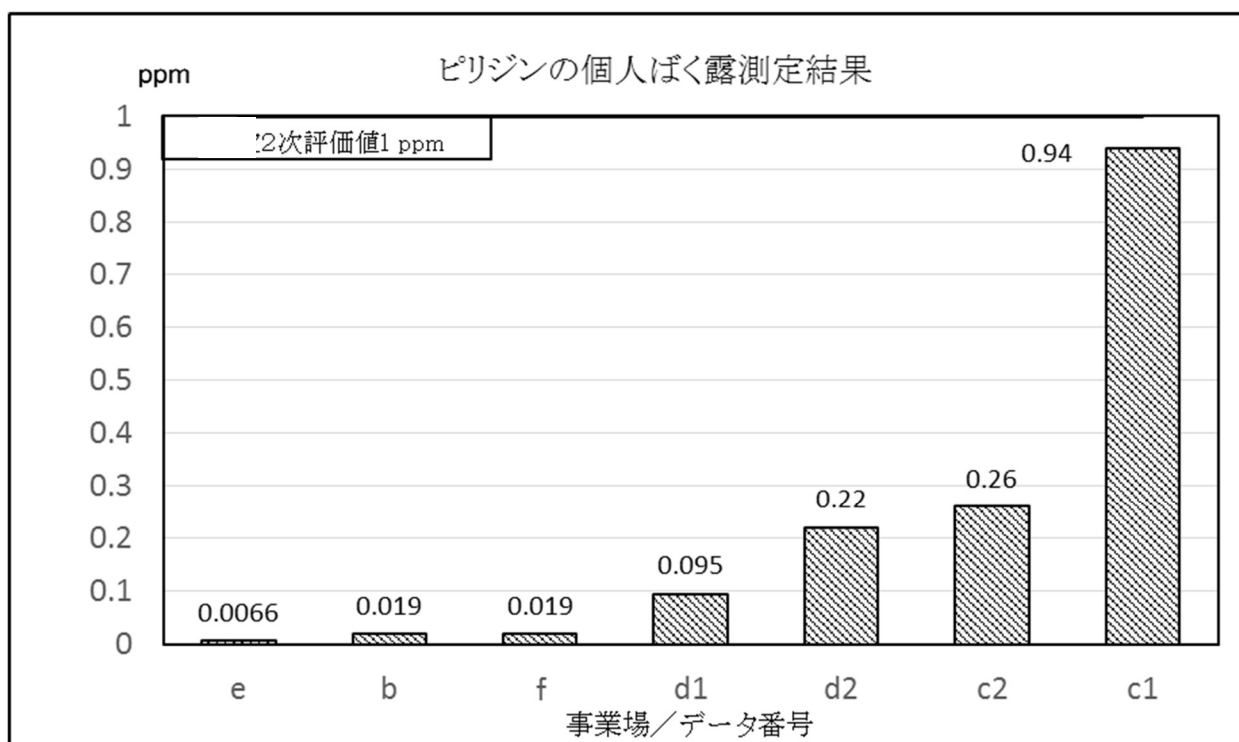
196 ○二次評価値：1ppm
197 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している許容濃度を2次評価値とした。
198 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
199 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
200 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、
201 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。
202

203 3 ばく露実態評価 ※ばく露評価小検討会での議論を踏まえて修正予定
204 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）
205 平成25年におけるピリジンの有害物ばく露作業報告については、85事業場から計162作業
206 について報告があり、対象物質の用途は主に「溶剤、希釈又は溶媒として使用」、「触媒又は添
207 加剤として使用」であった。
208 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が29%、「500kg以上1t未満」が10%、「1t
209 以上10t未満」が36%、「10t以上100t未満」が11%、「100t以上1,000t未満」が8%、
210 「1,000t以上」が5%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未満または1l未満」が
211 27%、「1kg以上1t未満または1l以上1kl未満」が63%、「1t以上または1kl以上」が11%
212 であった。
213 また、当該作業従事労働者数は、「5人未満」が89%、「5人以上10人未満」が6%、「10人
214 以上20人未満」が3%、「20人以上」が2%であった。
215 さらに、1日当たりの作業時間は、「15分/日未満」が42%、「15分/日以上30分/日未満」
216 が24%、「30分/日以上1時間/日未満」が11%、「1時間/日以上3時間/日未満」が16%で、
217 「3時間/日以上」が7%で、すべての作業で局所排気装置等が設置されていた。
218

219 (2) ばく露実態調査結果
220 有害物ばく露作業報告のあった事業場の中から6事業場を選定して、平成28年度にばく露実態
221 調査を実施した。
222 対象作業場においては、製造・取扱い作業に従事する8人について個人ばく露測定を行うとともに、
223 9地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時
224 間加重平均濃度(8時間TWA)を算定した。
225 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）
226 ・サンプリング：XAD-7(Cat.No.226-95)SKC製(100mg/50mg)
227 ・分析法：GC/FID法
228 ○対象事業場における作業の概要
229 対象事業場におけるピリジンの主な用途は「ピリジンを含む製剤を製造するために原料として
230 使用」であった。
231 ピリジンのばく露の可能性のある主な作業は、「ドラム缶充填(補助)作業」、「原料の仕込み作
232 業」等であった。
233 また、作業環境については、94%の作業は屋内で行われており、ばく露防止対策については、1
234 事業場を除き屋内作業で局所排気装置が設置され、主にドラム缶充填(補助)作業、原料仕込み作
235 業では呼吸用保護具(有機ガス用防毒マスク)が使用されていた。

236 ○測定結果

237 測定は8人の労働者に対して実施し、うち1名は定量下限濃度未満であり、2名はサンプ
 238 ラーの破過が考えられたが、その2名については、午前中のばく露平均濃度が2次評価値を
 239 超えていたのでばく露濃度として採用し、7データを評価データとした。個人ばく露測定の
 240 結果、8時間TWAの最大値は0.94ppmであった。7名の8時間TWAのばく露濃度より推定
 241 した信頼率90%の区間推定上側限界値は、2.9ppm



被測定者	ばく露の可能性のある作業 (測定中の実施時間)
c1	ドラム缶充填作業 (101分) ドラム缶充填作業 (27分)
c2	ドラム缶充填補助作業(101分) ドラム缶充填補助作業(27分)
d2	回収ドラムに充填作業 (32分) ペール缶 (はなぎり用) の廃溶剤をタンクに戻す作業
d1	回収ドラムに充填作業 (32分)
b	原料仕込み作業 (23分) ばく露作業なし
f	ドラム充填作業 (140分) ドラム充填作業 (60分)
e	ピリジン溶液の分注作業 (10分) ピリジン溶液の比色・廃棄作業 (10分)

242
 243
 244
 245
 246

最大ばく露濃度の推定

使用データ数	7
個人ばく露実測データの最大値(TWA値)	0.94ppm
コルモゴロフ・スミルノフ検定(K S 検定)	P値>=0.1
	対数正規分布に適合する
区間推定上側限界値(信頼率90%、上側5%)	2.9ppm
(参考)上位10データで区間推定上側限界値(信頼率90%、上側5%)	2.9ppm
二次評価値	1ppm (ACGIH TLV-TWA)

(K S 検定にはエクセル統計2012を用いた)

247

248 となった。このことから、最大ばく露量は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限
249 界値又は最大測定値の高い方の値を最大値とする）に準拠し、2.9ppm となった。

250 この最大ばく露量 2.9ppm は、二次評価値 1ppm を上回っている。

251

252 4 リスクの判定及び今後の対応

253 以上より、ピリジンの製造・取扱事業場においては、二次評価値を上回るばく露があると判
254 定されたことから、さらに詳細なリスク評価を行い、ばく露の高い要因等を明らかにする必要
255 がある。なお、当該物質には、ACGIH又は日本産業衛生学会による経皮吸収の勧告はなされて
256 いない。

257 詳細リスク評価の際には、二次評価値を上回るばく露量があると思われる作業（ドラム缶充
258 填（補助）作業）等について、当該作業工程に共通した問題かをより詳細に分析するとともに
259 、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性があるかどうかを確認する必要がある。

260 また、詳細なリスク評価の実施に関わらず、当該物質はヒトに対して発がんが疑われる物質
261 であり、事業者はリスクアセスメントを行い、当該作業に従事する労働者等を対象として自主
262 的なリスク管理を行うことが必要と考える。

263

264 ばく露実態調査集計表

	対象 事業 場数	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果（A測定 準拠） [ppm]		
		測定 数	平均 （※1）	8時間 TWA の平均 （※2）	最大 （※3）	単位 作業 場所 数	平均 （※4）	最大値 （※3）	単位 作業 場所 数	平均 （※ 5）	最大値 （※3）
ピリジン											
1 ばく露作業報告対象物の製造	1	1	0.026	0.019	0.019	2	0.102	0.122	-	-	-
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	2	3	0.372	0.494	0.940	3	0.105	0.313	-	-	-

3 製剤等の性状等を安定させ、又は変化させることを目的とした、触媒として、又は安定剤、可塑剤、硬化剤、難燃剤、乳化剤、可溶化剤、分散剤、加硫剤等の添加剤としての使用	1	1	0.059	0.019	0.019	1	0.080	0.099	-	-	-
4 溶剤、希釈又は溶媒としての使用	1	2	0.134	0.145	0.220	1	0.264	0.351	-	-	-
9 試薬としての使用	1	1	0.007	0.007	0.007	2	0.086	0.116	-	-	-
計	6	8	0.086	0.074	0.940	9	0.108	0.351	-	-	-

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した(1以上は有効数字3桁)

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては、8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

265

266

267
268

別添1 有害性総合評価表

物質名：ピリジン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 8,000 - 9,000 ppm (1時間) 経口毒性：LD₅₀ = 891-1,580 mg/kg体重</p> <p><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</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 1,121 mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 こぼれたピリジンを15～20分間にわた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	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

有害性の種類	評価結果
	<p>・モルモットの感作性試験でピリジンは陰性であった。</p> <p>・マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA)でピリジンは陽性との報告がある。</p> <p>呼吸器感作性：情報なし</p>
<p>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)</p>	<p>LOAEL = 6 ppm 根拠：ピリジンの蒸気濃度が6～12 ppm (19.4～38.9 mg/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・嘔吐等の消化器症状がみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的欲求の減退がみられた。</p> <p>不確実係数 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</p> <p><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。</p> <p>不確実係数 UF=10 種差 (10) 評価レベル = 1.3 ppm (4.2 mg/m³) 計算式 = 5 mg/kg/日×7/5 (労働日数補正)×1/10 (種差)×60/10 kg/m³ (経口から吸入へ換算) = 4.2 mg/m³</p> <p><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、ニューロン脱落、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。</p> <p>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</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>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。</p>

有害性の種類	評価結果
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>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。</p> <p>生殖細胞変異原性：情報が無い。</p> <p>根拠：調査した範囲内では、生殖細胞変異原性に関する報告は得られていない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある。</p> <p>根拠：動物試験で十分な証拠がある。IARCは、GLPに準拠した飲水実験において、B6C3F1マウス雌雄での肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫、F344/Nラット雄での尿細管腺腫、尿細管腺腫あるいは尿細管癌(併発)、F344/Nラット雌での単核細胞白血病、Wistarラット雄での精巣細胞腺腫の発生率が有意に増加した。皮下注射におけるF344ラット雌雄での結果は否定的であった。また給餌投与や皮膚塗布におけるトラスジェニックマウスでの結果も否定的であった。なお、ピリジンにばく露された労働者に関する小規模コホート研究において、肺がんあるいは併発するすべてのがんにおける死亡率の増加は示されなかった。扁平上皮がんが6例観察されたとの報告はあるが、発がんリスクの記載がなかった。ヒトでの発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物での発がん性の十分な証拠があるとして、グループ2Bに分類している。又、ACGIHでもA3(確認された動物発がん性物質ではあるが、ヒトとの関連性は不明である)に分類している。</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：遺伝毒性なし</p> <p><参考></p> <p>LOAEL = 15 mg/kg体重/日</p> <p>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、1,000 ppm(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。</p> <p>労働補正：労働日数補正7/5</p> <p>不確実係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 0.13 mg/m³(0.04 ppm)</p> <p>計算式：15 mg/kg×60 kg/10 m³×7/5×1/1,000 = 0.13 mg/m³</p>

有害性の種類	評価結果
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり LOAEL = 6 ppm 根拠：ピリジンの蒸気濃度が6～12 ppm (19.4～38.9 mg/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、悪心・嘔吐等の消化器症状がみられ、一例では集中力の欠如、記憶力の低下、性的欲求の減退がみられた。</p> <p>不確実係数 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</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：TLV-TWA 1 ppm (3.1 mg/m³) (2004年設定) 根拠：TLV-TWA 1 ppm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、工作中的の70 kgの男性が10 m³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。ピリジンの感受性は、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受性が示唆される1症例を除いてヒトのデータと一致するため、感受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。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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ぬ。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。</p> <p>NIOSH REL : TWA 5 ppm (15 mg/m³) OSHA PEL : TWA 5 ppm (15 mg/m³) UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (16 mg/m³)、 Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³) OARS WEEL : 設定なし</p>

269

270

別添2 有害性評価書

物質名：ピリジン

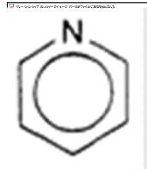
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2019) (NITE CHRIP) (ATSDR 1992)

名称：ピリジン

別名：アザベンゼン、Pyridine、Azabenzene、Azine

化学式： C_5H_5N

構造式



分子量：79.1

CAS番号：110-86-1

労働安全衛生法施行令第18条、18条の2、別表9(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物)第467号

2. 物理化学的情報 (ICSC 2019)

(1) 物理化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

比重(水=1)：0.98

沸点：115℃

蒸気圧：2.0 kPa (20℃)

蒸気密度(空気=1)：2.73

融点：-42℃

嗅覚閾値：0.17 ppm (ACGIH 2004)

引火点(C.C.)：20℃

発火点：482℃

爆発限界(空気中)：1.8~12.4 vol%

溶解性(水)：自在に溶ける

オクタノール/水分配係数 log Pow：0.65

換算係数：1 ppm = 3.24 mg/m³ (25℃)

1 mg/m³ = 0.309 ppm (25℃)

(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ェ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：蒸気は空気より重く、地面に沿って移動して、遠距離発火の可能性はある。

エ 化学的危険性：燃焼すると分解する。有毒な窒素酸化物及びシアン化水素のフェームを生じる。強酸化剤及び強酸と激しく反応する。火災や爆発の危険を生じる。本物質は、弱塩基。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入数量：3,000以上4,000 t未満(2019年度)(経産省2021)、2019年4,000 t(推定)、輸出=1,661t、輸入=69 t(輸出入ともピリジン及びその塩)(化工日 2021)

用途：医薬品(スルホンアミド剤、抗ヒスタミン剤)、無水金属塩の溶剤及び反応媒介剤、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(化工日 2021)
 製造業者：合成法=広栄化学、輸入=野村事務所(バーテラス)。分留法=エア・ウォーター(シーケム)(化工日 2021)

4. 健康影響

【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

- ・ヒトではCYP2E1で初期代謝される。¹⁴C標識ピリジン3.4 mg (~0.04 mg/kg体重)を健康な男性2名にオレンジジュースとともに経口投与し、24時間尿を採取した。投与量の65%および68%が回収され、その半分量がピリジン N-オキシドとして回収され、約10%及び20%がN-メチルピリウムイオンであった(IARC 2019)。
- ・ヒトにおいて、用量依存的に種々の組織に吸収されるが、尿、糞便や呼気に排泄が早く、組織への蓄積はない(IARC 2019)。
- ・マウス、ハムスター、ラット、モルモット、ウサギ、フェレットにおけるピリジン腹腔内投与において、ピリジンN-オキシドとして尿中に排泄されるが、ラットでは投与量の10%の排泄量であり、マウスとモルモットでは約40%であった。また、ラット、モルモット、マウス、アレチネズミ、ハムスター、ウサギ、ネコに¹⁴C標識ピリジン(7 mg/kg体重)を腹腔内投与し、尿中に排泄された回収率は、種によって大きく異なり、ラットの48%からネコの75%までの範囲にあった。ついで、経口あるいは腹腔内投与における尿中排泄を比較したところ、回収率は投与経路に関係がなく、種による差異に相似した(IARC 2019)。
- ・同定されたピリジン代謝物の多くは-CYP2E1による最初の反応で生じる。各代謝物の構成比は組織と種によって異なる。代謝物の殆どは全ての種で同定される一方、2,5-ジヒドロキシピリジンはウサギの肝ミクロソームでのみ特徴づけられる。なお、2-ピリドンと2-ヒドロキシピリジンは平衡関係にある。
- ・ピリジンの代謝経路を以下図に示す(IARC 2019)。

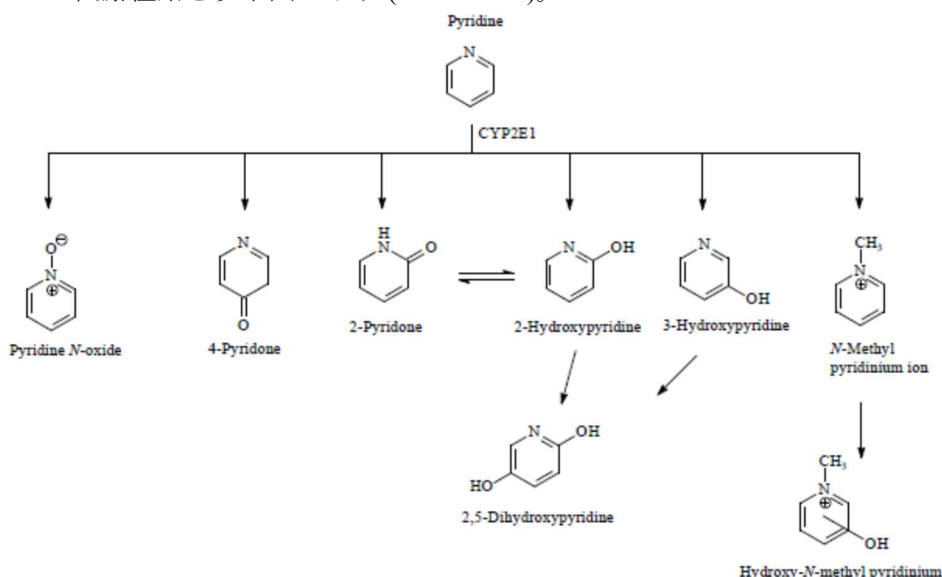


図 Metabolic pathways for pyridine (IARC 2019)

330 (1) 実験動物に対する毒性

331 ア 急性毒性

332 致死性

333 ・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 (RTECS 2019) (NTP TR
334 470 2000) (ACGIH 2004) (HSDB2014)

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC ₅₀ (ppm)	8,000-9,000 ppm (1時間) LCL ₀ 4,900 ppm (4時間)	—	—
経口、LD ₅₀ (mg/kg)	891-1,580	1,500	—
経皮、LD ₅₀ (mg/kg)	—	—	1,121
腹腔内LD ₅₀ (mg/kg)	866	1,200 950	LDL ₀ 15 mg/kg

335 健康影響

336 ・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
337 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
338)。

339 ・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
340 困難がみられた (RTECS 2019)。

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

343

344 イ 刺激性及び腐食性

345 ・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 (RT
346 ECS 2019)。

347 ・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 (Bagley, 1999)。

348 ・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 (ACG
349 IH 2004)。

350

351 ウ 感作性

352 ・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)。

353 ・マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA)でピリジンは陽性との報告がある (Basketter, 1
354 999)。

355

356 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)

357 吸入ばく露

358 ・雄のF344ラット (5匹/群)に5, 444 ppm (16.2, 1,439 mg/m³ 相当)のピリジンを6時間/日、
359 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

360 細胞の空胞変性、上皮の菲薄化、ニューロン脱落、嗅上皮粘膜内の管腔構造形成、Bow
 361 man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; Ni
 362 kula 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
 363 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
 364 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		ニューロン脱落		上皮非薄化		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	2.0	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

365 ・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ヶ月間吸
 366 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
 367 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 (Encyc
 368 llopedia of Occupational Safety and Health Vol. II, 3rd ed. 1983. International Labor Office, Gene
 369 va, Switzerland. p. 1810-1811. (1983))。IRISはLOAELを10 ppmとしている (IRIS 1987)。

370
 371 経口投与

- 372 ・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、9
 373 0 mg/kg/日相当)の濃度のピリジンを13週間飲水投与した試験で、50 ppm以上の雌で貧血
 374 、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
 375 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
 376 の増加がみられた (NTP TR470 2000)。
- 377 ・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)の濃
 378 度のピリジンを103~104週間飲水投与した試験で、100 ppm以上の雄で肝臓の色素沈着
 379 、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、2
 380 00 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
 381 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
 382 みられた (NTP TR470 2000)。
- 383 ・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
 384 果、8 mg/kg以上の群で平均体重の有意な減少、17 mg/kg以上の群で生存率の有意な低下
 385 を認めた。又、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
 386 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
 387 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
 388 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
 389 すべての群で精巣の間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/
 390 kg以上の群で発生率に増加を認めた (NTP TR470 2000)。
- 391 ・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

392 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
393 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
394 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)。
395 ・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
396 、85、160 mg/kg/日相当、雌: 0、10、20、60、100、190 mg/kg/日相当)の濃度のピリジン
397 を13週間飲水投与した試験で、100 ppm以上の雄ならびに250 ppm以上の雌で肝臓の絶対
398 ・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 TR470 2000)。

399

400 オ 生殖毒性

401 吸入ばく露

402 ・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。

403

404 経口投与/経皮投与/その他の経路等

405 ・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
406 濃度のピリジンを13週間飲水投与した試験で、雌で性周期の僅かな延長が認められた (
407 NTP TR470 2000)。

408 ・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
409 、雌: 0、60、100、190 mg/kg/日相当)の濃度のピリジンを13週間飲水投与した試験で、
410 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 (
411 NTP TR470 2000)。

412

413 カ 遺伝毒性

414 ・*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
415 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
416 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
417 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
418 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
419 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
420 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
421 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
422 欠損と不分離では陽性であった (NTP 2000) (IARC 2000) (HSDB 2014) (NITE 2007)。

423 ・*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
424 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
425 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 (NTP 2000) (IARC 2
426 000) (ACGIH 2004) (NITE 2007)。

427

428 生殖細胞変異原性

429 ・調査した範囲内では、生殖細胞変異原性に関する報告は得られていない。

430

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 µg/プレート	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA109、(±S9)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537、(±S9)	—
		ネズミチフス菌 TA100、TM1535、TM1537、TM1538、TM1536、(±S9)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、(±S9)、10 µL/プレート	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>S.cerevisiae</i> D4、(±S9)、50 µL/プレート	—
	復帰及び前進突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1537、TM677、(±S9)	—
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌TM677、(−S9)、6mM/L	+
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (±S9) 5,000 µg/mL	—
		チャイニーズハムスター肺細胞 (V79細胞)、(−S9)、9 µL/mL	—
	DNA単鎖切断	チャイニーズハムスター肺細胞 (V79細胞)、10 µL/mL	—
	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 µg/mL	—
		チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO細胞)、(−S9)	(+)
		CHO細胞、(±S9) 5,020 µg/mL	—
	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 µg/mL	—
		CHO細胞、(−S9)	—
		CHO細胞、(±S9)、5,000 µg/mL	—
		CHO細胞、(−S9)4,000 µg/mL	—
	(異数性、性染色体欠損と不分離)	<i>S. cerevisiae</i> D61、(−S9)、9,000 µg/mL	+
	<i>In vivo</i>	小核試験	B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、500 mg/kg腹腔内投与
雄マウス、1,000 mg/kg経口投与			—
染色体異常試験		B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、600 mg/kg腹腔内投与	—
不定期DNA合成試験		B6C3F ₁ 雄マウス骨髄、700 mg/kg経口投与	—
伴性劣性致死試験		キイロショウジョウバエ 混餌 700 µg/mL 注射 7,000 µg/mL	?
		キイロショウジョウバエ 混餌 500 µg/mL 注射 4,300 µg/mL	—
		キイロショウジョウバエ 混餌 730 µg/mL 注射 500 µg/mL	+
相互転座試験		キイロショウジョウバエ 注射 4,300 µg/mL	—

432 ¹⁾ 最低陽性濃度あるいは最高陰性濃度

433 —：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性 ?：どちらとも言えない

434

435 キ 発がん性

436 吸入ばく露

437 ・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。

438

439 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 440 • 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
441 、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
442 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
443 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
444 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
445 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
446 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
447 れなかった (NTP TR470 2000)。
- 448 • 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
449 、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
450 生率の増加はみられなかった。400 ppmでは精巣間細胞腺腫の発生率が有意に増加した
451 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
452 されなかったと判断されている (NTP TR470 2000)。
- 453 • 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/
454 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ヶ月間観察した実験では
455 、腫瘍発生率の増加はみられなかった (IARC 2000)。
- 456 • 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、1,00
457 0 ppm (0、35、65、110 mg/kg/日相当)で104週間、雌に0、125、250、500 ppm (0、15、35
458 、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
459 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 pp
460 m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
461 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
462 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
463 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 T
464 R470 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										

465

466

467 ク 神経毒性

468 ・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
469 困難がみられた(RTECS 2019)。

470 ・雌雄のSDラット(1群雌雄各10匹)に0、0.25、1、10、25、50 mg/kg/日のピリジンを経口
471 投与した試験で、脳には影響はみられなかったが、全ての投与群で不穏(restlessn
472 ess)が観察された(ATSDR 1992)。

473 ・有色マウス(Belknap系統)(性別不明)(6匹/群)に、0、38、380 mg/kg体重/日のピリジンを経口
474 投与した試験では、380 mg/kgで小脳と線条体のマロンジアルデヒド(脂
475 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
476 mg/kgであった(Pinsky & Bose 1988)(ATSDR 1992)

477

478 ケ その他の試験

479 ・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
480 あった(IARC 2000)。

481

482 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

483 ア 急性毒性

484 ・ピリジンの数オンス(1オンス=28.35g)の摂取によって、重度の嘔吐、下痢、せん妄、
485 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
486 た(HSDB 2014)。

487 ・ピリジンを経口(約125 mL)誤飲した29歳の男性で、悪心、めまい、腹痛がみら
488 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
489 つ血が認められた(ATSDR, 1992)。なお、本症例は入院中に粘滑薬(demulcents)や、ミルク、
490 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

- 491 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)。
- 492 ・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
- 493 過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促迫がみられた (ATSDR 1992)。
- 494 ・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
- 495 発話障害とびまん性皮質障害 (diffuse cortical affliction) がみられた (ACGIH 2004)。
- 496 ・IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health)として、1,000 ppmが勧告されている (提案
- 497 1994) (NIOSH 2019)。
- 498
- 499 イ 刺激性及び腐食性
- 500 ・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
- 501 の経口致死量は0.5～5.0 g/kgとされる (HSDB 2014)。
- 502
- 503 ウ 感作性
- 504 ・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
- 505 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
- 506 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
- 507 rarely sensitizerと記述している (Kligman 1966) (MAK 2009)。
- 508 ・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
- 509 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
- 510 、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
- 511 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)。
- 512
- 513 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)
- 514 ・ピリジンを1日あたり1.85～2.46 mLの用量で約1ヶ月に亘って経口投与された5人のてん
- 515 かん患者では、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
- 516 、倦怠感、抑うつ状態がみられた。又、その中の1例と新たに抗けいれん薬として経口
- 517 投与された1例では血清総蛋白の減少や高窒素血症、アルブミン尿症などが認められ、
- 518 肝臓ならびに腎臓の障害が示された (Pollock et al. 1943)。
- 519 ・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
- 520 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
- 521 2000)。
- 522 ・ピリジンの蒸気濃度が6～12 ppm (19.4～38.9 mg/m³)の化学工場の7人の労働者で、頭痛
- 523 、一過性のめまい、神経過敏、不眠、悪心・嘔吐等の消化器症状がみられ、一例では集
- 524 中力の欠如、記憶力の低下、性的要求の減退がみられた (ACGIH 2004)。
- 525
- 526 オ 生殖毒性
- 527 ・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。
- 528
- 529 カ 遺伝毒性
- 530 ・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。

531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570

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(SMR, 1.1 [95%信頼限界, 0.7~1.5])、肺がんは13例(SMR, 1.2 [95%信頼限界, 0.7~2.1])であった。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ーによる入れ子型症例—対照研究(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、症例—対照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, 2019)。

<参考>

- ・4,4'-ビピリジルを製造する上記工場では99物質が使用されているが、上記コホート研究において皮膚障害は、ポーエン病が6例、扁平上皮がんが6例観察された。ただし、発がんリスクの記載はない。すなわち種々のばく露量が不明であり、ピリジンばく露と発がんリスクとの関係についての記載もない(IARC 2000, 2019)。

発がんの定量的リスク評価

- ・(IRIS 1987) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2019)に、ユニットリスクに関する情報なし。

発がん性分類

IARC : グループ2B (IARC 2019)

根拠 : GLPに準拠した飲水実験において、B6C3F1マウス雌雄での肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫、F344/Nラット雄での尿細管腺腫、尿細管腺腫あるいは尿細管癌(併発)、F344/Nラット雌での単核細胞白血病、Wistarラット雄での精巣細胞腺腫の発生率が有意に増加した。皮下注射におけるF344ラット雌雄での結果は否定的であった。また給餌投与や皮膚塗布におけるトラスジェニックマウスでの結果も否定的であった。

なお、ピリジンにばく露された労働者に関する小規模コホート研究において、肺がんあるいは併発するすべてのがんにおける死亡率の増加は示されなかった。扁平上皮がんが6例観察されたとの報告はあるが、発がんリスクの記載がなかった。

ヒトでの発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物での発がん性の十分な証拠

571 があるとして、グループ2Bに分類している。

572

573 ACGIH : A3 (ACGIH 2004)

574 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
575 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
576 が、ヒトとの関連は不明である)に分類している。

577

578 産衛学会：2B (2018年設定) (産衛 2019)

579 DFG MAK : 3B (MAK 2009)

580 EU CLP : 情報なし (EU CLP) (2020/06/07検索)

581 NTP RoC 14th : 情報なし (NTP 2016)

582 US EPA : 情報なし (IRIS 1987)

583

584 ク 神経毒性

585 ・てんかん治療薬として臨床適用された経緯があり、中枢神経系に対する抑制作用を有す
586 ることが報告されている (ATSDR, 1992)。

587 ・他の薬剤とともにピリジンを1日あたり1.85 mLの用量で11日間投与された1名のてんか
588 ん患者で、昏迷がみられ、会話は遅く不明瞭となり、反応も遅くなった。すべての深部
589 反射は左右両側で亢進しており、表在性腹壁反射及び挙拳筋反射は正常であった。病的
590 反射は誘発されなかった (Pollock et al. 1943)。

591 ・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
592 過性の頭痛、めまい、嗜眠、頻脈、呼吸促迫がみられた (ATSDR 1992)

593 ・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
594 会話障害とびまん性皮膚障害みられた (ACGIH 2004)。

595 ・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
596 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
597 2000)。

598 ・ピリジンの蒸気濃度が6~12 ppm (19.4~38.9 mg/m³)の化学工場の7人の労働者で、頭痛
599 、一過性のめまい、神経過敏、不眠、悪心・嘔吐等の消化器症状がみられ、一例では集
600 中力の欠如、記憶力の低下、性的欲求の減退がみられた (ACGIH 2004)。

601

602 (3) 許容濃度の設定

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

604 根拠：TLV-TWA 1 ppm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。

605 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
606 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
607 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
608 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
609 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
610 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/k

611 g/日の経口用量は、仕事中の70 kgの男性が10 m³の空気を呼吸するとして、49 mg/m³ (612 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 613 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、 614 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 615 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 616 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 617 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 618 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 619 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 620 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 621 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) 622 。

623

624 日本産業衛生学会：設定なし (産衛 2020)

625

626 DFG MAK：設定なし、H (2008年設定) (MAK 2009)

627 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 628 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 629 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 630 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 631 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 632 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 633 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 634 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 635 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 636 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 637 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 638 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 639 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 640 、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 641 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。 642 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 643 連付けは行われぬ。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、 644 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 645 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 646 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 647 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" 648 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 649 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 650 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

651 、”Sh”も”Sa”も付されない (MAK 2009)。
652
653 NIOSH REL : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (NIOSH 2019)
654 OSHA PEL : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (OSHA 2018)
655 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (16 mg/m³)、
656 Short-term exposure limit 10 ppm (33 mg/m³) (UK/HSE 2020)
657 OARS WEEL : 設定なし (OARS) (2020/06/3検索)

- (ACGIH 2004) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. Pyridine (2004). (CD-ROM 2019)
- (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;13:505-10.
- (Basketter et al. 1999) 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;37:1167-74.
- (CalEPA 2019) California EPA: The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Air. Air Toxic Hot Spots. "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2019) (<https://oehha.ca.gov/media/CPFs042909.pdf>)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation). Pyridine (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/35888>)
- (HSDB 2014) Hazardous Substances Data Bank PYRIDINE (2014)
- (ICSC 2019) 国際化学物質安全性カード (ICSC) : 日本語版 ピリジン ICSC番号0323 (2019)
- (IARC 2000) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. vol. 77. Some Industrial Chemicals Pyridine (2000) (<https://publications.iarc.fr/publications/media/download/2519/d3673e35a0c40e4a03f2b642b6a5d50d59cac040.pdf>)
- (IARC 2019) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 119. Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. Pyridine (2019) (<https://publications.iarc.fr/publications/media/download/5722/be54378b09f7c8f559e7a529f6947cf8aa0515a6.pdf>)
- (IRIS 1987) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA): Intergrated Risk Information System (IRIS), Chemical Assessment Summary. Pyridine ; CASRN 110-86-1 (1987) (https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0261_summary.pdf)
- (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* 1966; 47: 393-409.
- (MAK 2009) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG: ドイツ学術振興会) : Pyridine [[MAK Value Documentation in German language], 2009] (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb11086d0047>)
- (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 J L. Induction of nasal carboxylesterase in F344 rats following inhalation exposure to pyridine. *Drug Metab Dispos*. 1995; 23: 529-35.
- (NIOSH 2019) 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, Page last reviewed: October 30, 2019.
- (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 2016) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム): 14th Report on Carcinogens (2016)
- (OSHA 2018) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemi

- cal Database. PYRIDINE. Last Updated: 12/18/2018
<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=119>)
- OARS The Occupational Alliance for Risk Science (OARS): OARS WEEL TABLE.
(<https://tera.org/OARS/>)
 - (Pinsky & Bose 1988) Pinsky C, Bose R. Pyridine and other coal tar constituents as free radical-generating environmental neurotoxicants. *Mol Cell Biochem* 1988; 84: 217-222.
 - (Pollock et al. 1943) Pollock LJ, Finkelman I, Arieff AJ. Toxicity of pyridine in man. *Arch Intern Med (Chic)*. 1943; 71: 95-106 .
 - (RTECS 2019) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Pyridine. RTECS No. UR8400000. (last reviewed: October 30, 2019)
(<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0541.html>)
 - (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits. Containin g the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardo us to Health Regulations 2002 (as amended)) ((Fourth Edition 2020)
(<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)
 - (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 2021) 化学工業日報社：17221の化学商品 (2021)
 - (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 2021) 経済産業省：一般化学物質等の製造・輸入数量 (2019年度実績) (2021)
 - (産衛 2020) 日本産業衛生学会 (JSOH)：許容濃度等の勧告 (2020年度)、産業衛生学雑誌62巻5号 (2020)