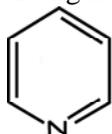


## [16] ピリジン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ピリジン
CAS 番号：110-86-1
化審法官報告示整理番号：5-710
化管法政令番号：1-259
RTECS 番号：UR8400000
分子式：C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N
分子量：79.10
換算係数：1ppm=3.23mg/m <sup>3</sup> (気体、25°C)
構造式： 

#### (2) 物理化学的性状

ピリジンは無色で特有のにおいをもっている塩基性の液体である<sup>1)</sup>。

融点	-41.6°C <sup>2), 3), 4), 5)</sup>
沸点	115.2°C <sup>2)</sup> , 115~116°C <sup>3), 4)</sup>
密度	0.9819 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup> , 0.98272 g/cm <sup>3</sup> (20/4°C) <sup>3)</sup>
蒸気圧	20.8mmHg(=2.77×10 <sup>3</sup> Pa) (25°C) <sup>4)</sup> 、 14mmHg(=1.87×10 <sup>3</sup> Pa) (20°C) <sup>5)</sup>
分配係数(1-オクタノール/水)(logKow)	0.60(Kow=4) <sup>6)</sup> 、0.65 <sup>4), 7)</sup>
解離定数 (pKa)	5.19 <sup>3)</sup> 、5.2 <sup>6)</sup> 、5.23 <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	水と混和する <sup>3)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

ピリジンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率: DOC 97%(Zahn-Wellens test), DOC 15%(MITI test), DOC 0% (OECD Screen test) <sup>10)</sup>
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：5.0×10 <sup>-13</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25°C、測定値) <sup>11)</sup>
半減期：5.4~54 日 (OH ラジカル濃度を 3×10 <sup>6</sup> ~3×10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> と仮定して計算)
<u>オゾンとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：<1.1×10 <sup>-20</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25°C、測定値) <sup>12)</sup>
半減期：>243 日~>4.0 年 (オゾン濃度を 3×10 <sup>12</sup> ~5×10 <sup>11</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> と仮定して計算)
<u>加水分解性</u>

加水分解性を示す官能基なし<sup>9)</sup>  
 生物濃縮性  
 生物濃縮係数(BCF) : 3.2 (BCFWIN<sup>13)</sup> により計算)

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 生産量・輸入量等

本物質の国内生産量(推定)<sup>14)</sup>、輸出量、輸入量(輸出入量ともピリジン、その塩)<sup>15)</sup>の推移を表1.1に示す。「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると平成13年度実績はピリジンとして1,000～10,000t未満である<sup>16)</sup>。また、OECDに報告している生産量は1,000～10,000tである。

表 1.1 ピリジンの国内生産量と消費量 (t) の推移

年	平成 8年	9年	10年	11年	12年	13年
生産量 (t)*	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
輸出量 (t)**	1,583	2,067	1,987	1,987	3,415	2,795
輸入量 (t)**	68	124	159	157	80	88

\*推定、\*\*輸出入量ともピリジンおよびその塩

##### ② 用 途

本物質の主な用途は、中間物、溶剤(その他)とされている<sup>16)</sup>ほか、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、アルコールの変性等に用いとされている<sup>14)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号:259)として指定されているほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

## 2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

ピリジンは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成13年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表2.1に示す。

表 2.1 平成13年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	16788	49775	0	0	1247	344882	593				66563	593	67156

業種別届出量(割合)

医薬品製造業	9925 (59.1%)	4675 (9.4%)	0	0	841 (67.4%)	200758 (58.2%)
化学工業	5470 (32.6%)	45001 (90.4%)	0	0	406 (32.6%)	134224 (38.9%)
その他の製造業	913 (5.4%)	54 (0.1%)	0	0	0	9900 (2.9%)
倉庫業	480 (2.9%)	0	0	0	0	0
食料品製造業	0	45 (0.1%)	0	0	0	0

届出	届出外
99	1

本物質の平成13年度における環境中への総排出量は、67tと報告されており、そのうち届出排出量は67tで全体の99%であった。届出排出量のうち17tが大気へ、50tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出が多い。その他に下水道への移動量が1.2t届け出られている。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は医薬品製造業（59.1%）及び化学工業（32.6%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（90.4%）及び医薬品製造業（9.4%）であった。

表2.1に示したようにPRTR公表データにおいて届出排出量は媒体別に報告され、その集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果<sup>1)</sup>と届出排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	16,938
水	域	50,218
土	壌	0

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した<sup>2)</sup>。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった広島県（大気への排出量 0.1 t、水域への排出量 30 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	0.5
水	域	98.4
土	壌	0.2
底	質	0.8

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体でのデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	0.041	0.058	<0.01	0.2	0.01	18/20	全国	1997	3
		0.022	0.027	<0.024	0.08	0.024	9/18	全国	1991	4
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g	0.053	0.123	0.003	1.3	0.002	49/50	全国	2003	5
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	0.09	0.05	2/15	全国	2001	6
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.05	0.083	<0.05	0.85	0.05	26/65	全国	2001	6
公共用水域・海水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	0.1	0.05	2/11	全国	2001	6
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0092	<0.0103	<0.0092	0.017	0.0092	2/4	全国	1998	7
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0092	<0.0092	<0.0092	<0.0092	0.0092	0/7	全国	1998	7

## (4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ  $15\text{m}^3$ 、 $2\text{L}$  及び  $2,000\text{g}$  と仮定し、体重を  $50\text{kg}$  と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	$0.041\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(1997)	$0.012\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.05\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2001)	$0.002\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	$0.05\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2001)	$0.002\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	食 物	$0.053\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2003)	$2.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値 等	大気 一般環境大気	$0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(1997)	$0.06\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	$0.09\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2001)	$0.0036\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	公共用水域・淡水	$0.85\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2000)	$0.034\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食 物	$1.3\mu\text{g}/\text{g}$ 程度(2003)	$52\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露の一日暴露量の予測最大量は、 $0.06\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度（濃度としては  $0.2\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度）であった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水及び食物のデータより算定すると  $52\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であり、うち食物経由が  $52\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、本物質の土壌からの暴露量は少ないと推定される。

総暴露量を一般環境大気、地下水及び食物のデータから推定すると、一日暴露量の予測最大量は  $52\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.012	0.06
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.002</u>	0.0036
	公共用水域・淡水	<u>(0.002)</u>	(0.034)
食物		2.1	52
土壌			
経口暴露量合計		2.12+ <u>0.002</u>	52.0036
総暴露量		2.112+ <u>0.002</u>	52.0636

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) ( ) 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

#### (5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.85µg/L 程度、同海水域では 0.1µg/L 程度となった。なお、公共用水域の淡水域で 2 番目に高い検出値は 0.47µg/L であった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値等
水質		
公共用水域・淡水	0.05µg/L 未満 (2001)	0.85µg/L 程度(2001)
公共用水域・海水	0.05µg/L 未満 (2001)	0.1µg/L 程度(2001)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 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<sup>1)</sup>、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  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 7 mg/kg を経口投与した結果、24 時間でそれぞれ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  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 7、68、357 mg/kg を経口投与したところ、尿中の放射活性は 24 時間でそれぞれ 58%、13%、20% であり、本物質の体内吸収は高投与量で飽和する傾向が示唆された<sup>1)</sup>。

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  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 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<sup>1)</sup>。

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<sup>1)</sup>、32% がピリジン-*N*-オキシド<sup>2)</sup> 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<sup>2)</sup>。

本物質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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。

本物質はチトクローム 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<sup>3,4,5)</sup>。

なお、代謝産物の *N*-メチルピリジニウムは本物質そのものよりもラット及びマウスに対して毒性が強く<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性<sup>8)</sup>

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	891 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,500 mg/kg
マウス	経口	LDLo	1,000 mg/kg
マウス	経口	TDL <sub>0</sub>	500 mg/kg
モルモット	経口	LDLo	4,000 mg/kg
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub>	1,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,121 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	28,500 mg/m <sup>3</sup> (1hr)

注：( ) 内の時間は暴露時間を示す。

蒸気は眼や鼻の粘膜を刺激する。皮膚では乾性・鱗状性・皸裂性皮膚炎をひき起こし、光感作性があり、液を直接浴びると葉傷を起こす<sup>9)</sup>。吸入すると咳、めまい、頭痛、吐き気、息切れを生じ<sup>10)</sup>、高濃度では麻酔作用を発現する<sup>9)</sup>。経口摂取すると腹痛、下痢、嘔吐、脱力感を生じ、胃腸系に影響を与えることがある<sup>10)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、1.0、10、25、50 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群の雌で用量に依存した肝臓重量の有意な増加を認め、50 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓の炎症、細胆管の増殖、胆管周囲の浸潤、肝細胞の空胞化を認め、肝臓の炎症は雄の 70%、雌の 20%にみられた。なお、1 mg/kg/day 群の雄で肝臓相対重量の有意な減少を認めたが、他の群で有意な変化を認めなかったことから、ラットの取り扱いに伴う人為的な影響が原因と考えられた<sup>11)</sup>。これらの結果から、NOAEL は 1.0 mg/kg/day であった。

イ) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし 0、5、10、25、55、90 mg/kg/day を 13 週間飲水投与した結果、55 mg/kg/day 群の雌及び 90 mg/kg/day 群の雌雄で有意な体重増加の抑制を認めた。また、25 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓重量、55 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で小葉中心性変性、肥大、慢性炎症、色素沈着の発生率に有意な増加を認め、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ及びソルビトールデヒドロゲナーゼ活性、胆汁酸が増加し、肝細胞の傷害や肝機能への影響が示された。この他、55 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓で尿円柱、慢性炎症、石灰化、90 mg/kg/day 群の雄の腎臓で顆粒円柱、硝子変性（硝子滴）の発生率に有意な増加を認めた<sup>12)</sup>。これらの結果から、NOAEL は 10 mg/kg/day であった。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、10、20、50、85、160 mg/kg/day、雌に 0、10、20、60、100、190 mg/kg/day を 13 週間飲水投与した結果、190 mg/kg/day 群の雌で有意な体重増加の抑制を認め、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 60 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓重量の有意な増加を認めたが、すべての群の雌雄で肝臓等の組織に病変を認めなかった。また、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄 50 匹を 1 群とし、雄に 0、35、65、110 mg/kg/day、雌に 0、15、

35、70 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、35 mg/kg/day 以上の群の雌で平均体重の有意な減少を認めたが、組織検査では肝細胞などの発がん以外に病変を認めなかった<sup>12)</sup>。これらの結果から、NOAEL は 10 mg/kg/day であった。

エ) Fischer 344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、7、14、33 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、14 mg/kg/day 群の雌雄で平均体重の有意な減少を認め、33 mg/kg/day 群の雄の尿細管過形成、雌の腺胃で石灰化の発生率に有意な増加を認めた。また、肝臓の組織検査では、7 mg/kg/day 以上の群の雄で色素沈着、雌で胆管に過形成、14 mg/kg/day 以上の群の雄で小葉中心性巨大細胞、細胞質の空胞化、33 mg/kg/day 群の雌雄で小葉中心性変性、雄で門脈周囲の線維化、線維増多、小葉中心性壊死、雌で小葉中心性巨大細胞、細胞質の空胞化の発生率に有意な増加を認めた<sup>12)</sup>。これらの結果から、LOAEL は 7 mg/kg/day であった。

オ) Wistar ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、8、17、36 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群で平均体重の有意な減少、17 mg/kg/day 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/day 以上の群で小葉中心性変性、17 mg/kg/day 以上の群で門脈周囲の線維化、線維増多、色素沈着、36 mg/kg/day 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/day 群の腺胃で石灰化、副甲状腺で過形成、8 mg/kg/day 群の尿細管で過形成、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睾丸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/day 以上の群で発生率に増加を認めた<sup>12)</sup>。これらの結果から、LOAEL は 8 mg/kg/day であった。

カ) ラット（系統ほか不明）に 0、32、160 mg/m<sup>3</sup> を 6 ヶ月間（7 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、32 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で体重増加、死亡率に影響はなかったが、肝臓相対重量の増加を認めたという報告があるが、詳細は不明である<sup>13)</sup>。

なお、Fischer 344 ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、16、1,420 mg/m<sup>3</sup> を鼻部にのみ 4 日間（6 時間/日）吸入させた結果、16 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の嗅上皮に明瞭な限局性のやつれ、支持細胞の空胞変性、神経細胞の減少、上皮細胞間に管腔構造の形成がみられ、これらの病変には 16、1,420 mg/m<sup>3</sup> 群で差はなかった<sup>14)</sup>。ACGIH<sup>15)</sup> は TLV-TWA として 16 mg/m<sup>3</sup> を設定しているが、著者はこの結果から、TLV の再検討が必要としている。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、25、55、90 mg/kg/day を 13 週間飲水投与した結果、90 mg/kg/day 群の雄で睾丸及び副睾丸の重量の有意な減少、雌で発情周期の有意な延長を認めた<sup>12)</sup>。この結果から、NOAEL は 55 mg/kg/day であった。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、50、85、160 mg/kg/day、雌に 0、60、100、190 mg/kg/day を 13 週間飲水投与した結果、50 mg/kg/day 以上の群の雄で精子の運動性に有意な減少を認めたが、雌の発情周期に影響はなかった<sup>12)</sup>。この結果から、LOAEL は 50 mg/kg/day であった。

### ④ ヒトへの影響

ア) 癲癇に対する本物質の臨床応用例が報告されており、1.85～2.46mL の経口投与で軽度の食欲不振、吐き気、倦怠感、鬱症状を引き起こした。また、多量投与では激しい嘔吐、下痢、せん妄、高熱を引き起こし、うち一人は本物質の摂取後 40 時間で肝不全及び腎不全に

より死亡した。この死亡例では、肺水腫と気管支炎も確認されたが、気管支炎については嘔吐物を吸入して起こった二次的なものと考えられた<sup>16)</sup>。

イ) コップ半分 (約 125 mL) の本物質を誤飲した 29 才の男性の事例では 43 時間後に死亡しており、喉頭蓋、気管、気管支、肺、食道、胃に鬱血が認められた<sup>17)</sup>。

ウ) 本物質の主な暴露経路は吸入であり、中枢神経系への軽度の影響による症状はおおよそ 32 mg/m<sup>3</sup> で生じる。400 mg/m<sup>3</sup> に 1 日 4 時間、1~2 週間暴露された労働者で、頭痛、めまい、不眠症、吐き気、食欲不振の症状が報告されている<sup>17)</sup>。

エ) 本物質の摂取により中枢神経系が抑制され、多量の摂取では心臓に対する毒性作用を及ぼし得るが、少量の摂取では造血作用を刺激し、血小板産出を促進すると言われている<sup>18)</sup>。

オ) 反復あるいは間欠暴露によってヒトでみられる中毒症状は下痢、腹痛、吐き気を伴った消化管障害、脱力感、頭痛、不眠症、神経過敏であり、これらの症状が顕在化しない程度の暴露では小葉中心性の脂肪変性、鬱血、細胞浸潤を生じ、低濃度の反復暴露は肝硬変を引き起こす。腎臓は肝臓に比べて本物質に対する感受性は低い。一般に、本物質及びその誘導体は皮膚、粘膜及び角膜で局所刺激性を持つ<sup>16)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH	— 評価されていない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌<sup>19)</sup>、マウスリンパ腫細胞(L5178Y)<sup>20)</sup> で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)、肺細胞 (Don) で染色体異常及び姉妹染色分体交換<sup>12, 21)</sup>、シリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換<sup>22)</sup>を誘発しなかったが、酵母では染色体異数性を誘発した<sup>23)</sup>。

*in vivo* 試験系では、マウス骨髄細胞で小核及び染色体異常<sup>12)</sup>、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異<sup>24, 25)</sup>を誘発しなかった。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、35、65、110 mg/kg/day、雌に 0、15、25、70 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、雄の 35 mg/kg/day 以上の群及び雌の 25 mg/kg/day 以上の群で肝細胞がん及び肝芽腫の発生率に有意な増加を認めた。また、雄の 35、110 mg/kg/day 群で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、65 mg/kg/day 群では有意差を認めなかった<sup>12)</sup>。

Fischer 344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、7、14、33 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、33 mg/kg/day 群の雄で尿細管腺腫の発生率に有意な増加を認めた<sup>12)</sup>。

Wistar ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、8、17、36 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、36 mg/kg/day 群で睪丸腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、その発生率は過去に同系統のラットでみられた自然発生率の範囲に収まるものであった<sup>12)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質を取り扱う英国イングランド地方の 3 化学工場で、退職者を含む男性労働者 729 人（暴露濃度不明）を対象とした疫学調査の結果、29 人（期待値 27.1 人）のがんによる死亡がみられ、イングランド及びウェールズ地方の男性人口から求めた標準化死亡比（SMR）は 1.1（95%信頼区間 0.7～1.5）であった。肺がんでは、潜伏期間（暴露後～調査開始までの期間）を 10 年間と仮定した場合の SMR は 1.7（同 0.9～3.1）で、有意な上昇はみられなかったが、潜伏期間を 15 年間以上と仮定した場合には SMR は 2.1（統計検定は実施されたが、信頼区間の報告はない）で、SMR の有意な増加を認めた<sup>26)</sup>。この調査では、本物質の暴露濃度が不明であり、本物質の暴露とがん死亡との関連性は報告されていない。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性ア) のラットの試験から得られた NOAEL 1.0 mg/kg/day（肝臓重量の増加）を試験期間が短いことから 10 で除した 0.1 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、信頼性のあるデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

## ② 健康リスクの初期評価結果

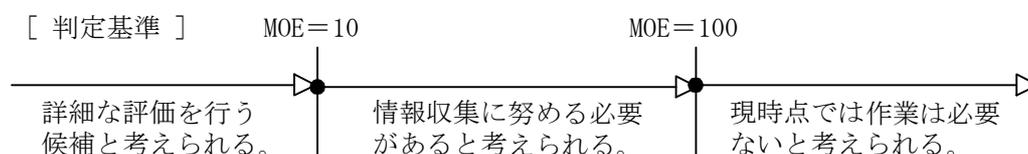
表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水・ 食物	—	—	0.1 mg/kg/day ラット	—
	地下水・ 食物	2.1 µg/kg/day	52 µg/kg/day		0.19

経口暴露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 2.1 µg/kg/day、予測最大暴露量は 52 µg/kg/day であった。無毒性量等 0.1 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 0.19 となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、詳細な評価を行う候補と考えられる。なお、予測最大暴露量のほとんどが食物由来であったが、本物質の生物濃縮性は低く、環境に由来する食物経由の暴露量は多くないと推測される。なお、本物質及びその誘導体は種々の食品中で検出され<sup>27,28,29,30)</sup>、加熱処理により生成されると考えられているほか、微生物の作用でも生成されるとの報告がある<sup>27)</sup>。

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。本物質の大気中への PRTR 届出排出量は 16 t であるが、環境中で大気に分配される比率は低いと予測されているため、本物質の大気中の存在状況の把握等を行う必要性は低いと考えられる。



#### 4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

##### (1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したもののについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類		○	10	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		○		2)
		○	<u>10</u>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)*	3		○		2)
	○		41	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(AUG)	3		○		2)
	○		<b>120</b>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)*	3		○		2)
			28,000	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	TT	8			○	1)-2463
			120,000	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT	7			○	1)-10116
甲殻類	○		18,200	<i>Gammarus pulex</i>	端脚類	LC <sub>50</sub> MOR	2		○		1)-15788
		○	<b>22,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			2)
	○		<b>180,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	○			2)
	○		520,000	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2			○	1)-2017
	○		944,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	TLm MOR	2			○	1)-915
魚類	○		<b>1,100</b>	<i>Oncorhynchus gorbusha</i>	カラフトマス	LC <sub>50</sub> MOR	4		○		1)-12605
	○		26,000	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	TLm MOR	4			○	1)-2077
	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	○			2)
その他	○		<b>30,000</b>	<i>Corixa punctata</i>	マツモムシ科	LC <sub>50</sub> MOR	2		○		1)-15788
	○		66,000	<i>Culex pipiens</i>	カ科	LC <sub>50</sub> MOR	2		○		1)-10574
	○		100,000	<i>Mytilus edulis</i>	ムラサキイガイ	PHY	4			○	1)-3968
	○		165,000	<i>Cloeon dipterum</i>	フタバカゲロウ	LC <sub>50</sub> MOR	2			○	1)-15788
	○		850,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル	EC <sub>50</sub> ABN	5		○		1)-6325
	○		1,000,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル	LC <sub>50</sub> MOR	5		○		1)-6325
	○		1,678,580	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC <sub>50</sub> PGR	2		○		1)-4980

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明  
 エンドポイント) EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC<sub>50</sub> (Median Inhibition Growth Concentration) : 半数成長阻害濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度、TT(Toxicity Threshold) : 影響最低濃度  
 影響内容) ABN(Abnormal):奇形、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、PGR(Population Growth Rate): 個体群増殖阻害、PHY(Physiology): 生理学上の阻害

( ) 内) 試験結果の算出法: AUG (Area Under Growth Curve) 生長曲線下の面積により求めた結果、RATE 生長速度より求めた結果



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに  $0.05 \mu\text{g/L}$  未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域では  $0.85 \mu\text{g/L}$  程度、海水域では  $0.1 \mu\text{g/L}$  程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 8.5、海水域では 1.0 となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版)、7、共立出版、pp.559-560.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-297.
- 3) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 4) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p.203.
- 5) VERSCHUEREN, K., ed. (1996) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 3rd ed., New York, Albany, Bonn, Boston, Detroit, London, Madrid, Melbourne, Mexico City, Paris, San Francisco, Singapore, Tokyo, Toronto, Van Nostrand Reinhold, p.1601.
- 6) SCHMIEDEL-JAKOB, I., BREUNINGER, V., and HATT, h. (1988) Electrophysiological Studies of Chemoreceptors Sensitive to Pyridine on the Crayfish Walking Leg. II. Characteristics of Inhibitory Molecules. *Chemical Senses*, 13: 619-632
- 7) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p.12.
- 8) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 3rd ed., Volumes 1-26. New York, NY: John Wiley and Sons, 1978-1984.,p. 19 (82) 454-83. [Hazardous Substances Data Bank]
- 9) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, pp.xiv, 425.
- 10) GERIKE, P., and FISHER, W.K. (1979) A Correlation Study of Biodegradability Determinations with Various Chemicals in Various Tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 3: 159-173.
- 11) ATKINSON, R., TUAZON, E.C., WALLINGTON, T.J., ASCHMANN, S.M., AREY, J., WINER, A.M., PITTS, J.N. (1987) Atmospheric Chemistry of Aniline, N,N-Dimethylaniline, Pyridine, 1,3,5-Triazine, and Nitrobenzene. *Environmental Science and Technology*, 21(1): 64-72.
- 12) ATKINSON, R. (1989) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of the Hydroxyl Radical with Organic Compounds. *Journal of Physical and Chemical Reference Data (JPCRD)*, Monograph No.1. [U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v1.91]
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWINTM v2.15
- 14) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品
- 15) 化学工業日報社 : 化学工業年鑑
- 16) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値.

## (2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所(2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書

- 3) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 10 年版化学物質と環境
- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1992) : 平成 4 年版化学物質と環境
- 5) (財) 日本食品分析センター (2004) : 平成 15 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負調査)
- 6) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 12 年度要調査項目測定結果
- 7) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年版化学物質と環境

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) D'Souza, J., J. Caldwell and R.L. Smith (1980): Species variations in the N-methylation and quaternization of [<sup>14</sup>C]pyridine. *Xenobiotica*. 10: 151-157.
- 2) Damani, L.A., P.A. Crooks, M.S. Shaker, J. Caldwell, J. D'Souza and R.L. Smith (1982): Species differences in the metabolic C- and N-oxidation, and N-methylation of [<sup>14</sup>C]pyridine *in vivo*. *Xenobiotica*. 12: 527-534.
- 3) Kim, S.G. and R.F. Novak (1990): Induction of rat hepatic P450IIE1 (CYP 2E1) by pyridine: evidence for a role of protein synthesis in the absence of transcriptional activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 166: 1072-1079.
- 4) Kim, S.G., R.M. Philpot and R.F. Novak (1991): 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.
- 5) Kim, H., D. Putt, S. Reddy, P.F. Hollenberg and R.F. Novak (1993): Enhanced 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.
- 6) Brazda, F.G. and R.A. Coulson (1946): Toxicity of nicotinic acid and some of its derivatives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 62: 19-20.
- 7) Carlson, G.P. (1996): Comparison of the effects of pyridine and its metabolites on rat liver and kidney. *Toxicol Lett.* 85: 173-178.
- 8) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 9) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 10) IPCS (2000): Pyridine. *International Chemical Safety Cards*. 0323.
- 11) 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. EPA/530/SW- 88/016A. NTIS No. PB88-176136.
- 12) NTP (2000): Toxicology and carcinogenesis studies of pyridine (CAS No. 110-86-1) in F344/N rats, wistar rats, and B6C3F<sub>1</sub> mice (Drinking water studies). TR-470.
- 13) *Encyclopedia of Occupational Safety and Health*. Vol.II, 3rd ed. (1983): International Labor Office. 1810-1811.
- 14) Nikula, K.J. and J.L. Lewis (1994): Olfactory mucosal lesions in F344 rats following inhalation exposure to pyridine at threshold limit value concentrations. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23: 510-517.
- 15) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.

- 16) Pollock, L.J., K. Finkelman and A.J. Arieff (1943): Toxicity of Pyridine in Man. Arch. Intern. Med. 71: 95-106.
  - 17) Jori, A., D. Calamari, F. Cattabeni, A. Di Domenico, C.L. Galli, E. Galli and V. Silano (1983): Ecotoxicological profile of pyridine. Working party on ecotoxicological profiles of chemicals. Ecotoxicol. Environ. Saf. 7: 251-275.
  - 18) Fairhall, L.T. (1957): Industrial Toxicology, 2nd ed., p. 33. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
  - 19) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutag. Suppl. 1: 3-142.
  - 20) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattanaach, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y tk + /tk - mouse lymphoma cell forward mutation assay II: 18 coded chemicals. Environ. Mol. Mutag. 11: 91-118.
  - 21) Abe, S. and M. Sasaki (1977): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. J. Natl Cancer Inst. 58: 1635-1641
  - 22) Kerckaert, G.A., R. Brauning, R.A. LeBoeuf and R.J. Isfort (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.
  - 23) Zimmermann, F.K., U. Gröschel-Stewart, I. Scheel and M.A. Resnick (1985): Genetic change may be caused by interference with protein-protein interactions. Mutat. Res. 150: 203-210.
  - 24) Valencia, R., J.M. Mason, R.C. Woodruff and S. Zimmering (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutag. 7: 325-348.
  - 25) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. Environ. Mol. Mutag. 23: 208-227.
  - 26) Paddle, G.M., A.J. Osborn and G.D.J. Parker (1991): Mortality of employees in plants manufacturing 4,4'-bipyridyl. Scand. J. Work. Environ. Health. 17: 175-178.
  - 27) Maga, J.A. (1981): Pyridines in foods. J. Agric. Food Chem. 29: 895-989.
  - 28) Shibamoto, T., Y. Kamiya and S. Mihara (1981): Isolation and Identification of volatile compounds in cooke meat: Sukiyaki. J. Agric. Food Chem. 29: 57-63.
  - 29) Ho, C.T., K.N. Lee and Q.Z. Jin (1983): Isolation and Identification of volatile flavor compounds in fried bacon. J. Agric. Food Chem. 31: 336-342.
  - 30) Tang, J., Q.Z. Jin, G.H. Shen, C.H. Ho and S.S. Chang (1983): Isolation and Identification of volatile compounds from fried chicken. J. Agric. Food Chem. 31: 1287-1292.
- (4) 生態リスクの初期評価
- 1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」
  - 915 : Dowden, B.F., and H.J. Bennett (1965) : Toxicity of Selected Chemicals to Certain Animals. J. Water Pollut. Control Fed. 37(9):1308-1316.

- 2017 : Canton, J.H., and D.M.M. Adema (1978) : Reproducibility of Short-Term and Reproduction Toxicity Experiments with *Daphnia magna* and Comparison of the Sensitivity of *Daphnia magna* with *Daphnia pulex* and *Daphnia cucullata* in Short-term Experiments. *Hydrobiologia* 59(2):135-140.
- 2077 : Rao, T.S., M.S. Rao, and S.B.S. Prasad (1975) : Median Tolerance Limits of Some Chemicals to the Fresh Water Fish "*Cyprinus carpio*". *Indian J.Environ.Health* 17(2):140-146.
- 2463 : Bringmann, G., and R. Kuhn (1978) : Threshold Values of Substances Harmful to Water for Blue Algae (*Microcystis aeruginosa*) and Green Algae (*Scenedesmus quadricauda*) in Tests Measuring. *Vom Wasser* 50:45-60.
- 3968 : Aunaas, T., S. Einarsen, T.E. Southon, and K.E. Zachariassen (1991) : The Effects of Organic and Inorganic Pollutants on Intracellular Phosphate Compounds in Blue Mussels (*Mytilus edulis*). *Comp.Biochem.Physiol.* 100 C(1/2):89-93.
- 4980 : Schultz, T.W., M. Cajina-Quezada, M. Chang, D.T. Lin, and R. Jain (1989) : Structure-Toxicity Relationships of Para-Position Alkyl- and Halogen-Substituted Monoaromatic Compounds. In: G.W.Suter II and M.A.Lewis (Eds.), *Aquatic Toxicology and Environmental Fate*, 11th Volume, ASTM STP 1007, Philadelphia, PA:410-423.
- 6325 : Davis, K.R., T.W. Schultz, and J.N. Dumont (1981) : Toxic and Teratogenic Effects of Selected Aromatic Amines on Embryos of the Amphibian *Xenopus laevis*. *Arch.Environ.Contam.Toxicol.* 10(3):371-391.
- 10116 : Bringmann, G. (1975) : Determination of the Biologically Harmful Effect of Water Pollutants by Means of the Retardation of Cell Proliferation of the Blue Algae *Microcystis*. *Gesund.-Ing.* 96(9):238-241.
- 10574 : Slooff, W., J.H. Canton, and J.L.M. Hermens (1983) : Comparison of the Susceptibility of 22 Freshwater Species to 15 Chemical Compounds. I.(Sub)Acute Toxicity Tests. *Aquat.Toxicol.* 4(2):113-128.
- 12605 : Wan, M.T., D.J. Moul, and R.G. Watts (1987) : Acute Toxicity to Juvenile Pacific Salmonids of Garlon 3A, Garlon 4, Triclopyr, Triclopyr Ester, and Their Transformation Products: 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol and 2-Methoxy-3,5,6-trichloropyridine. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 39(4):721-728.
- 15788 : Slooff, W. (1983) : Benthic Macroinvertebrates and Water Quality Assessment: Some Toxicological Considerations. *Aquat.Toxicol.* 4:73-82.
- 2) 環境庁 (1996) : 平成 7 年度 生態影響試験実施事業報告
- 3) (独) 国立環境研究所(2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書