平成 29 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：1-ビニル-2-ピロリドン

CAS No.：88-12-0

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 30 年 3 月

要　約

1-ビニル-2-ピロリドン（1-VP）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 1022 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 560 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入で 3.07 mg/L/4H（GHS 区分 4、ミスト）であった。1-VP の急性毒性値は、経皮曝露において劇物に相当する。さらに、1-VP は眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、1-VP は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（EU GHS）ともほぼ合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、1-VP について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にある

データベースの1つで、急性毒性情報を収載[http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。

- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載[http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは[http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECDの化学物質初期評価報告書[http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規

制制度）用登録提出文書［http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances］

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria（EHC）：IPCS による化学物質等の総合評価文書［http://www.inchem.org/pages/ehc.html］
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース［http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp］
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）［http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE］
- PubMed：US NLM の文献検索システム［http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez］
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト［http://www.google.co.jp/］

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類［http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html］
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム［http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database］

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、1-VP の国際的評価文書等として ACGIH、EURAR、SIDS/SIAP、MAK および REACH が認められた。その他、NICNAS（豪州の Department of Health による National Industrial

Chemicals Notification and Assessment Scheme に基づく評価文書）が認められた（https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments?result_34791_result_page=N）。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ EURAR (資料 9)	: あり
・ CRC (資料 2)	: あり	・ SIDS/SIAP (資料 10)	: あり
・ Merck (資料 3)	: あり	・ MAK (資料 11)	: あり
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ REACH (資料 12)	: あり
・ GESTIS (資料 5)	: あり	・ NICNAS (資料 13)	: あり
・ RTECS (資料 6)	: あり	・ TDG	: なし
・ HSDB (資料 7)	: あり	・ EUCL (資料 14)	: あり
・ ACGIH (資料 8)	: あり		
・ ATSDR	: なし		
・ CICAD	: なし		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：1-ビニル-2-ピロリドン、N-ビニル-2-ピロリドン、ビニルブチロラクタム

英名：1-Vinyl-2-pyrrolidone, N-Vinyl-2-pyrrolidone, Vinylbutyrolactam

3.1.2. 物質登録番号

CAS：88-12-0

UN TDG：本物質として未収載

EC (Index)：201-800-4 (613-168-00-0)

3.1.3. 物性

分子式：C_6H_9NO

分子量：111.1

構造式：図 1

外観：無色～明黄色の液体

密度：1.04 g/cm^3 (20℃)

沸点：90～92℃（1.3kPa）

融点：13～14℃

引火点：99℃ (o.c.)

蒸気圧：12 Pa (20℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：3.83

水への溶解性：混和
オクタノール/水分配係数（Log P）：0.4
その他への溶解性：アセトン、ジエチルエーテル、エタノール、トルエンおよびベンゼンに可溶
安定性・反応性：加温、光、酸の影響により重合することがある
換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 4.62 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.22 ppm (1 気圧、20℃)

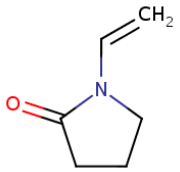

図 1

3.1.4. 用途

反応性希釈剤、ポリマー原料（医薬、化粧、工業用）として用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報

Chem ID（資料 4)、GESTIS（資料 5)、RTECS（資料 6)、HSDB（資料 7)、ACGIH（資料 8)、EURAR（資料 9)、SIDS/SIAP（資料 10)、MAK（資料 11)、REACH（資料 12）および NICNAS（資料 13）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1470 mg/kg	1
ウサギ	経皮	560 mg/kg	1
ラット	吸入	3.2 mg/L/4H #1	1

#1：1-VPの蒸気圧が12 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は10^6×0.012 kPa / 101 kPa=119 ppm (0.55 mg/L)と計算される。したがって、試験濃度3.2 mg/Lはミスト曝露と推察される。

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	約 1000 mg/kg #1	資料 9
ラット	経口	1470 mg/kg	—
ウサギ	経皮	560 mg/kg	—
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H #2	資料 9

#1：ラットを用いた様々な試験結果から LD_{50} 値は約 1000 mg/kg であると推定された。

#2：エアロゾルによる。

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1470 mg/kg	1
ウサギ	経皮	560 mg/kg	1
ラット	吸入	3.2 mg/L/4H	1

3.2.4. HSDB（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1470 mg/kg	2
ラット	経口	834－1314 mg/kg の間 #1	資料 9
ウサギ	経皮	560 mg/kg #2	2, 資料 9
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H #3	資料 9
ラット	吸入	>207 mg/m^3/6H (⇒ >0.25 mg/L/4H) #4	資料 9
マウス	吸入	>207 mg/m^3/6H (⇒ >0.25 mg/L/4H) #4	資料 9

#1：1 群雌雄各 2 例を用い、1-VP を 0、834、1314 および 2085 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。死亡例は、投与 2 日以内に高/中用量群で認められた。LD_{50} 値は 834－1314 mg/kg の間とされた。

#2：1 群 5 例を用い、1-VP を 200、375、800、1000 および 2000 mg/kg の用量で無傷皮膚に適用した。死亡例は、投与 5 日以内に最低用量群（200 mg/kg）以外で認められ、高用量群（1000、2000 mg/kg)では全例が死亡した。LD_{50} 値は 560 mg/kg と算出された。

#3：1 群雌雄各 10 例を用い、1-VP を約 0.8、2、5.2 および 5.6 mg/L の濃度で 4 時間曝露し（エアロゾルによる頭部曝露)、14 日間観察した。死亡例は、適用 2～4 日以内に最低濃度以外の全群で認められた。

#4：マウス、ラット各 2 例を用いて、1-VP 蒸気を 0、0.023、0.069、0.207 mg/L の濃度で 2 日間（6 時間/日）曝露した。死亡例は認められなかった。4 時間曝露値は 0.207×√6/√4 から>0.25 mg/L/4H と換算される。

3.2.5. ACGIH（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	>2250 mg/kg #1	3
ウサギ	経皮	>2250 mg/kg #2	3
ラット	吸入	>45 mg/L/8H (⇒ >90 mg/L/4H) #3	3

#1：死亡例は、2250 mg/kg 以上の用量で認められた。

#2：1-VP を 1000、1500、2250 mg/kg の用量で適用し 14 日間観察した。死亡例は認められなかった。

#3：3.2.1 参照。1-VP を 45 mg/L までの濃度で 8 時間曝露した。死亡例は認められなかった。4 時間

曝露値は 45 x 8/4 から>90 mg/L/4H と算出された。試験濃度 45 mg/L はミスト曝露と推察される。

3.2.6. EURAR（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	834－1314 mg/kg の間 #1	4
ラット	経口	1043, 1022, 1700, 2500 mg/kg #2	5, 6, 7
マウス	経口	940 mg/kg #3	8
ラット	経皮	1043－4127 mg/kg の間 #4	9
ウサギ	経皮	560 mg/kg #5	10
ウサギ	経皮	>400 mg/kg #6	11
ウサギ	経皮	LD：1200－3000 mg/kg の間 #7	5, 7
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H #8	12
ラット	吸入	>207 mg/m^3/6H (⇒ >0.25 mg/L/4H) #9	13

#1：3.2.4 項参照。

#2：媒体は蒸留水を使用した。試験に用いた 1 群の例数、投与量、死亡時期は記載されてない。

#3：1 群雌雄各 10 例を用い、1-VP を 420、630、940 および 1400 mg/kg の用量で投与し、10 日間観察した。死亡例は投与 3 日以内に全投与群で認められた。

#4：1 群雌雄各 2 例を用い、1-VP を 0、688、1043、4127 および 10430 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用した。死亡例は最低用量を除く全投与群で 3 日以内に認められた。LD_{50} 値は 1043－4127 mg/kg の間とされた。

#5：3.2.4 項参照。

#6：1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈の 1-VP を 400 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用し、8 日間観察した。死亡例は認められず、LD_{50} 値は>400 mg/kg とされた。

#7：1-VP を 1200～3000 mg/kg の用量でコットンウールに湿らせウサギ耳に 20 時間適用したところ、死亡例が認められた。

#8：3.2.4 項参照。

#9：3.2.4 項参照。

3.2.7. SIDS/SIAP（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	約 1000 mg/kg	—
マウス	経口	約 1000 mg/kg	—
ウサギ	経皮	560 mg/kg	—
ラット	経皮	<2000 mg/kg #1	—
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H	—

#1：約 1000 mg/kg で死亡が認められ、LD_{50} 値は<2000 mg/kg と推定された。

3.2.8. MAK（資料 11）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	0.8－1.26 mL/kg (832－1310 mg/kg)の間#1	4
ラット	経口	約 1700 mg/kg	5
ラット	経口	2500 mg/kg	6
ラット	経口	1020 mg/kg	7
マウス	経口	900 mg/kg	8
ラット	経皮	1－4 mL/kg (1040－4160 mg/kg)の間 #1	9
ウサギ	経皮	>400 mg/kg	11
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H #2	12

#1：1-VP の密度（1.04 g/cm^3）による換算。

#2：エアロゾルによる曝露。

3.2.9. REACH（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1043 mg/kg #1	7
ラット	経口	1650 mg/kg #2	5
ラット	経口	834－1314 mg/kg #3	資料 9
ラット	経口	1022 mg/kg #4	7
ウサギ	経皮	560 mg/kg #5	資料 9
ウサギ	経皮	>400 mg/kg #6	11
ラット	経皮	2350 mg/kg #7	9
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H #8	12

#1：1 群雄雌各 5 例を用い、1-VP（媒体：水）を 0.2、0.8、1.0、1.25、および 1.6 mL/kg (209、834、1043、1304 および 1669 mg/kg) の用量で投与し、7 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法に従い実施された。死亡例は、それぞれ 0/5、0/10、5/10、8/10、8/10 例であった。LD_{50} 値は 1043 mg/kg と算出された。

#2：1 群 5 例を用い、1-VP（媒体：水）を 500、1000、2000、4000 および 5000（1 例のみ）mg/kg の用量で投与した。死亡例は、それぞれ 0/5、1/5、4/5、5/5 および 1/1 例であった。LD_{50} 値は約 1650 mg/kg と算出された。

#3： 3.2.4 項参照。

#4：1 群雌雄各 5 例を用い、1-VP（媒体：水）を 0.2 (雌雄計 5 例)、0.64、0.800、1、1.25 および 1.6 mL/kg (209、668、834、1043、1304 および 1669 mg/kg)の用量で投与し、7 日間観察した。試験は OECD TG 401 に類似した方法に従い実施された。死亡例は、それぞれ 0/5、0/10、2/10、8/10、7/10、8/10 例であった。LD_{50} 値は、1022 mg/kg と算出された。

#5： 3.2.4 項参照。

#6： 3.2.6 項参照。

#7：1 群雄雌各 2 例を用い、1-VP を 668、1043、4127 あるいは 10430 mg/kg の用量で投与し、2 週間観察した。死亡率は雌では 4127 mg/kg で 100%、1043 mg/kg で 50%、雄では 10430 mg/kg で 100%、4127 mg/kg で 50%であった。LD_{50} 値は 2350 mg/kg と算出された。

#8：1 群雄雌各 10 例を用い、1-VP を 0.8、2.0、2.8、5.2 および 5.63 mg/L の濃度（実測濃度）で 4 時間曝露し（エアロゾルによる鼻部/頭部曝露）、14 日間観察した。死亡例は曝露後 2～4 日で発現し、それぞれの濃度で雄 0/10、雌 0/10；雄 2/10、雌 3/10；雄 7/10、雌 5/10；雄 5/10、雌 8/10；雄 8/10、雌 9/10 であった。LC_{50} 値は雄で 3.32 mg/L/4H、雌で 2.87 mg/L/4H、雌雄で 3.07 mg/L/4H と算出された。

3.2.10. NICNAS（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	834－1314 mg/kg	4
ラット	経口	1043 mg/kg	7
ラット	経口	1022 mg/kg	7
ラット	経口	1700 mg/kg	5
ラット	経口	2500 mg/kg	6
マウス	経口	940 mg/kg	8
ウサギ	経皮	560 mg/kg	10
ラット	経皮	1043－4127 mg/kg	9
ラット	吸入	3.07 mg/L/4H	12

3.2.11. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 88-12-0 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 5）

液体の 1-VP をウサギ皮膚に適用した種々の試験で、1-VP は刺激性を示さず、最大でも軽微な刺激性を示しただけであった。

液体の 1-VP をウサギの眼に適用した試験では結膜、虹彩および角膜に強い刺激性を示し、適用 7 日後でも回復しなかった。角膜混濁は、この経過中に悪化した。これらおよび他の試験結果に基づき、1-VP は眼に対して強い刺激性を示すと評価された（資料 9）。

3.3.2. RTECS（資料 6）

ウサギの眼を用いた標準ドレイズ試験において、1-VP 100 mg の適用は、強い刺激性を示した（文献 1）。

3.3.3. HSDB（資料 7）

- 皮膚

1-VP 400 mg/kg を 10 例のウサギ皮膚に 24 時間閉塞適用したが、皮膚刺激性は認められなかった（資料 9）。

ウサギ皮膚を用いたドレイズ試験において、1-VP 520 mg/kg を 6 例のウサギ皮膚に 24 時間、閉塞適用した。グレード 1 の紅斑が、適用後 24 時間の全例に認められ、適用後 72 時間では 5/6 例に認められた。浮腫は認められなかった。以上より、EU 分類下で皮膚刺激性とはみなされなかった（資料 9）。

- 眼

1-VP 0.1 mL をウサギの眼に適用し、7 日間観察した。適用後 24-72 時間の平均スコアは結膜浮腫 2.2、結膜発赤 1.9 および虹彩損傷 1 であった。加えて、角膜混濁はスコア 1.8 であり、混濁は角膜全体の 3/4 以上に認められた。虹彩および結膜の損傷は 7 日間たっても回復することはなく、角膜混濁はさらに悪化した。回復性は認められず、眼に対して強い刺激性物質と判断された（資料 9）。

3.3.4. ACGIH（資料 8）

19%の 1-VP を含んだ混合液をウサギに適用した結果、中等度の皮膚刺激性および強い眼の刺激性が認められた（文献 14）。

3.3.5. EURAR（資料 9）

- 皮膚

1-VP（純度および安定化剤の使用についての記載なし）520 mg/kg を 6 例のウサギ皮膚に 24 時間閉塞適用した（文献 15）。試験はドレイズ法で行われ、適用開始後 24 および 72 時間に観察した。グレード 1 の紅斑が適用 24 時間では全例に認められ、72 時間では 5/6 例に認められた。浮腫は認められなかった。EU 分類において、皮膚刺激性とはされなかった。同様の別の試験によると、1-VP はほとんど刺激性を示さなかった（文献 16）。

他に 2 件の要約報告があり、無希釈の 1-VP 1250 あるいは 2500 mg/kg を 1 群 4 例あるいは 8 例のウサギ皮膚に 1、5、15 分間あるいは 20 時間適用したところ、軽度浮腫を伴った、もしくは伴わない軽度なあるいは極めて軽度な紅斑が認められた（文献 7）。24 時間の観察時点において、紅斑および浮腫は改善したが、20 時間適用したウサギには軽度の痂疲が認められた。

1-VP 400 mg/kg を 10 例のウサギ皮膚に 24 時間、閉塞適用したところ、皮膚刺激性は認められなかった（文献 11）。

これに対して初期の皮膚刺激試験において、1-VP（アセトアルデヒド 2%含有）を 3 例のウサギの耳に適用すると強い皮膚刺激性が認められた（文献 17）。ウサギに 4 時間適用させると出血を伴う一過性の腫れが認められ、また、8 あるいは 16 時間適用すると、腫脹およ

び水泡形成が認められた。16 時間適用の動物は死亡した。8 時間適用したウサギ皮膚の傷は、卵白様の分泌物を伴う痂疲を形成し、6 週間後には瘢痕を残して治癒した。

ラット腹部皮膚に無希釈の 1-VP 2 mL を適用した経皮毒性試験では、重度の皮膚反応（除去 1 時間以内に壊死を伴う局所紅斑）が認められた（文献 5）。同様の反応が、1-VP 2 mL を耳に 20 時間適用したウサギ 2/3 例に認められた（文献 5）。前述の記載のように、局所的な紅斑および浮腫が認められ、穿孔壊死が生じ、最終的に痂疲が形成された。3 例目のウサギに皮膚刺激性は認められなかった。

初期の試験で刺激性が認められた理由は不明だが、現行の一般的な皮膚刺激試験および経皮毒性試験では、刺激性がほとんど認められていないので、初期の試験結果は疑問である。以上の理由から、液体の 1-VP は皮膚刺激性物質ではない。

- 眼

ドレイズ試験にて 1-VP 0.1 mL（純度および安定化剤の使用について記載なし）を 6 例のウサギの眼に適用し、1、24、48、72 時間および 7 日後に検査した（文献 15）。EU 分類・ラベルシステムによる 24～72 時間の各平均スコアは、結膜浮腫 2.2、結膜発赤 1.9 および虹彩損傷 1 であった。また、角膜混濁は 1.8 で角膜全体の 3/4 以上に渡っていた。虹彩および結膜損傷は、7 日間たっても回復することはなく、角膜混濁はさらに悪化した。適用後 7 日目の時点で、角膜の半分が不透明であり、スコアはグレード 2（1 例）あるいは 3（5 例）であった。全ての観察時点で、全例で眼からの分泌物が認められた（グレード 1 あるいは 2）。回復性は認められず、実際、いくつかの損傷は時間と共に悪化した。以上より、1-VP は強い眼の刺激性物質と判断された。

簡素な報告が 2 報あり、無希釈の 1-VP（純度不明）をウサギ眼に適用した 8 日後に、痂疲形成に至る軽度から重度の結膜浮腫、浮腫および角膜混濁が認められた。1 群の動物数および用量は報告されていない（文献 7）。

3.3.6. SIDS/SIAP（資料 10）

1-VP は、皮膚刺激性物質ではないが、眼に対する強い刺激性物質である。

3.3.7. MAK（資料 11）

- 皮膚

無希釈の1-VP 1.2あるいは2.4 mL/kgをウサギ皮膚に20時間、半閉塞適用した。軽度の紅斑および痂疲形成（適用後2日以内に2/8例が死亡）あるいは、軽度刺激性が認められた（文献7、18）。

- 眼

無希釈の1-VP 50 μLをウサギの眼の結膜に単回適用した。発赤、浮腫および重度の混濁が8日目まで認められた（文献7）。別の試験でも、強い眼に対する刺激性が認められた（文献18）。1-VPをウサギの眼に適用した翌日に、軽度から中等度の混濁、軽度の虹彩炎および中等度から重度の結膜損傷が認められた。7日間の観察期間中、混濁は悪化し、結膜は変化

がなく、また他の損傷は回復した。

3.3.8 REACH（資料 12）

- 皮膚

1-VP 5 mLを12例のウサギ皮膚（無傷、有傷各6例）に24時間、閉塞適用し、72時間観察した。試験は、ドレイズ法により実施された。無傷皮膚での平均スコア（最大値4）は24時間時点で紅斑1および浮腫0、72時間時点で紅斑0.8および浮腫0であった。また、有傷皮膚での平均スコアは24時間時点で紅斑4および浮腫1.2、72時間時点で紅斑4および浮腫0.8であった。EU基準では皮膚刺激性はないと判断された（文献15）。

1-VP 2.5 mLをウサギ皮膚に1、5、15分および20時間、閉塞適用し（各2例、20時間4例、20時間のみ洗浄無し）、8日間観察した。紅斑の平均スコア（最大値4）は、1（20時間、15分）、0.67（5分）、0.50（1分）であった。また、浮腫の平均スコア（最大値4）は、0.33（20時間）、0（15、5、1分）であった。以上より、皮膚刺激性は無いと判断した（文献7）。

1-VP 2.5 mLをウサギ皮膚に1、5、15分、4時間および20時間、閉塞適用し（各2例、20時間8例、20時間のみ洗浄無し）、8日間観察した。紅斑の平均スコア（最大値4）は、1.73（20時間）、0.22（4時間）、1.67（15分）、1.17（5分）、1.00（1分）であった。また、浮腫の平均スコア（最大値4）は0.73（20時間）、0（4時間、15、5、1分）であった。以上より、皮膚刺激性は無いと判断した（文献7）。

- 眼

無希釈の1-VP 0.1 mLを6例のウサギの眼に適用し、7日間観察した。試験は、ドレイズ法に従い実施された。24～72時間の平均スコアは角膜混濁1.78（最大値4）、虹彩1.0（最大値2）、結膜発赤1.95（最大値3）および結膜浮腫2.17（最大値4）であった。7日後においても回復しなかった。EU基準では眼に対する重度の損傷のリスクがあると判断された（文献15）。

無希釈の1-VP 50 μLを2例のウサギ眼の結膜嚢に適用し、9日間観察した。ドレイズによる24～72時間の平均スコアは角膜混濁2.17（最大値4）、虹彩1.0（最大値2）、発赤1.0（最大値3）および浮腫0.17（最大値4）であった（文献7）。

無希釈の1-VP 50 μLを2例のウサギ眼の結膜嚢に適用し、9日間観察した。ドレイズによる24～72時間の平均スコアは角膜混濁2.33（最大値4）、虹彩1.0（最大値2）、発赤1.5（最大値3）および浮腫0.67（最大値4）であった（文献7）。

3.3.9 NICNAS（資料 13）

- 皮膚

1-VPをウサギ皮膚に400～2500 mg/kgの用量で24時間、閉塞適用した試験では軽度の紅斑が認められた（文献15、16）。しかし、ウサギおよびラットを用いた初期の試験結果では、強い刺激性が認められた（文献5、7）。その原因は不明だが、試験に用いた1-VPのグレードや調製物の純度の違いによる可能性がある。

- 眼

液体の 1-VP 0.1 mL（純度および安定化剤の使用について記載なし）を 6 例のウサギの

眼に適用した（文献 15)。英国の原案によると、24～72 時間の平均スコアは結膜浮腫 2.2、結膜発赤 1.9、虹彩損傷 1 および角膜懸濁 1.8 であった。これらの損傷は時間と共に悪化し、回復の兆しはみられなかった。角膜の半分以上が混濁したグレート 3 が 7 日目までに 5 例のウサギに認められたことから、液体の 1-VP は眼に対する強い刺激性物質とされた。

無希釈の 1-VP（用量および純度の記載なし）をウサギの眼に適用すると、8 日間の観察期間中に結膜浮腫、浮腫および角膜混濁に続いて痂疲が認められたとする 2 件の要約報告がある（文献 7)。

3.3.10 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 88-12-0 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類
  －
- EU CLP GHS 調和分類（資料 14）
  Acute Tox.4*（経口、経皮、吸入；*最低区分として）、Eys Dam. 1（H318: Causes serious eye damage）

4. 代謝および毒性機序

動物による知見では、1-VP は経口あるいは吸入曝露により速やかに吸収される。ラットにおける 1-VP の血漿中半減期は約 3 時間である。ラットでは 1-VP は広く代謝され、高極性の物質となり主に尿中に排泄される。しかし、2 つある主要代謝物について、特定はなされていない。他の排泄経路として糞便（胆汁経由）および呼気からの CO_2 があり、それぞれ投与量の約 5～8%および 3%が排泄される。1-VP およびその代謝物は、血漿タンパク質や DNA とはあまり結合しない（資料 9)。

急性毒性機序は不明だが、多くの動物種で肝臓および腎臓に変化が認められている（資料 11)。

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と

判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性	刺激性	軽度刺激性

	（不可逆的損傷）	（可逆的損傷）	（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

6. 有害性評価

以下に、得られた 1-VP の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源（資料番号）	文献	GHS 分類
ラット	経口	1470 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7)	1	区分 4
ラット	経口	834－1314 mg/kg の間	HSDB(7), EURAR(9), MAK(11), REACH(12), NICNAS(13)	4	区分 4
ラット	経口	1022, 1043, 1650/1700 mg/kg	EURAR(9), MAK(11) REACH(12), NICNAS(13)	5, 7	区分 4
ラット	経口	>2250 mg/kg	ACGIH(8)	3	区分 5
ラット	経口	2500 mg/kg	EURAR(9), MAK(11), NICNAS(13)	6	区分 5
マウス	経口	900/940/1000 mg/kg	EURAR(9), SIDS(10), MAK(11), NICNAS(13)	8	区分 4
ウサギ	経皮	560 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7), EURAR(9), SIDS(10), REACH(12), NICNAS(13)	1, 2, 10	区分 3
ウサギ	経皮	>2250 mg/kg	ACGIH(8)	3	区分 5
ウサギ	経皮	>400 mg/kg	EURAR(9), MAK(11), REACH(12)	11	区分 3/4/5
ラット	経皮	1043－4127 mg/kg の間	EURAR(9), MAK(11), NICNAS(13)	9	区分 4/5
ラット	経皮	2350 mg/kg	REACH(12)	9	区分 5
ウサギ	経皮	<2000 mg/kg	SIDS(10)	－	区分 3/4
ラット	吸入（ミスト）	3.2 mg/L/4H	ChemID(4), RTECS(6)	1	区分 4

ラット	吸入 (ミスト)	3.07 mg/L/4H	GESTIS(5), EURAR(9), MAK(11), NICNAS(13)	HSDB(7), SIDS(10), REACH(12),	12	区分 4
ラット	吸入 (ミスト)	>90 mg/L/4H	ACGIH(8)		3	区分外

6.1. 経口投与

1-VP の急性経口毒性試験による LD_{50} 値はラット 9 件とマウス 1 件が認められた。ほとんど全ての試験で LD_{50} 値は 1000～2000 mg/kg の範囲内にあり、GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）に相当した。その中で、内容がある程度示され、1 群雌雄各 5 例を用いて最も低い LD_{50} 値の 1022 mg/kg を示した試験を代表とすることは、国際的評価文書（EURAR, SIDS/SIAP、MAK および NICNAS）が引用している LD_{50} 値 834－1314 mg/kg の間あるいは約 1000 mg/kg とも整合し、妥当と考えられる。

以上より、1-VP のラット経口投与による LD_{50} 値は 1022 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

1-VP の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、ウサギによる 3 件およびラットによる 1 件が認められた。数値の得られた 1 件のウサギの LD_{50} 値は 560 mg/kg であり、ラットにおいては 50%の死亡率が雌では 1043 mg/kg、雄では 4127 mg/kg で見られたことから、LD_{50} 値は約 2000 mg/kg とされた。ウサギの知見は GHS 区分 3（200～1000 mg/kg）に、ラットの知見は GHS 区分 4（1000～2000 mg/kg）の上限に相当し、ラットよりもウサギの感受性が高かった。高い感受性を示したウサギによる LD_{50} 値 560 mg/kg を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、1-VP のウサギ経皮投与による LD_{50} 値は 560 mg/kg（GHS 区分 3）であり、劇物に該当する。

6.3. 吸入投与

1-VP の急性吸入毒性試験による LC_{50} 値はラットの 3 件が認められ、内容が不明確な 1 件を除き、GHS 区分 4（ミスト：1.0～5.0 mg/L/4H）に相当した。国際的評価文書で引用されている LC_{50} 値 3.07 mg/L/4H を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、1-VP のラット吸入曝露試験による LC_{50} 値は 3.07 mg/L/4H（GHS 区分 4、ミスト）であり、毒劇物に該当しない。

6.4. 皮膚刺激性

1-VP をウサギ皮膚に適用した種々の試験で刺激性を示されず、最大でも軽微な刺激性を示しただけであった。

これらの知見は、1-VP は軽度皮膚刺激性物質（GHS 区分 3）で、腐食性を有しないことを明確に示しており、皮膚刺激性の観点から、1-VP は劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

1-VP をウサギの眼に適用した試験では結膜、虹彩および角膜に強い刺激性を示し、適用 7 日後でも回復しなかったことに加え、角膜混濁はさらに悪化した。これらの試験結果に基づき、1-VP は眼に対する強い刺激性物質であると評価されている。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものであり、眼刺激性の観点から、1-VP は劇物に該当する。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、1-VP の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1022 mg/kg（GHS 区分 4)、経皮で 560 mg/kg（GHS 区分 3)、吸入で 3.07 mg/L/4H（GHS 区分 4、ミスト）と判断された。1-VP は、国連危険物輸送分類では個別の UN 番号は付与されておらず、適切な番号を認識できなかった。EU GHS 調和分類では、急性毒性区分 4（経口、経皮、吸入；最低区分として）および眼腐食性区分 1 に分類されている。1-VP により動物で認められた知見は、これらの分類が妥当であることを示している。

以上より、今回の評価における急性経皮毒性および眼腐食性に基づく 1-VP の劇物指定は、EU GHS 分類とほぼ整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- 1-VP の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1022 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮：560 mg/kg（GHS 区分 3)、ラット吸入（ミスト）： 3.07 mg/L/4H（GHS 区分 4)。
- 1-VP の急性毒性値は、経皮曝露において劇物に相当する。
- 1-VP は眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。
- 以上より、1-VP は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「1-ビニル-2-ピロリドンの毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

8. 文献

1. Personal Communication from L.W. Burnette, Material Safety Dept., GAF Corp., 1361s Rd., Wayne, NJ 07470, Nov. 2, 1978Vol. 02NOV1978.
2. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1500.
3. E.I. duPont de Nemours & Co.: Acute toxicity of N-vinyl-pyrrolidone monomer. Unpublished Haskell Laboratory Report No. 49-58. DuPont Co., Haskell Laboratory, Newark, DE (1958).
4. HRC (1978). Acute Oral Toxicity to Rats of N-Vinyl Pyrrolidone. (3.3.78). Unpublished Results. Huntingdon Research Centre, Huntingdon, Cambridgeshire.
5. BASF (1953). Unpublished Data. Report on the Orientating Biological Testing of a-Pyrrolidone and N-Vinyl-a-Pyrrolidone. BASF AG, Department of Toxicology, Report Nos. III/50, III/51 (12.12.53), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
6. BASF (1955). Unpublished Data. Report on the Testing of N-Vinyl-a-Pyrrolidone for Antineoplastic Effects. BASF AG, Department of Toxicology, Report Nos. V/103, 176, 233 (13.10.55), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
7. BASF (1963). Study of Acute Toxicity and Skin and Eye Irritation. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Report No. XIII 37 and XIII/38(2.5.63), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
8. Schwach GW and Hofer H (1978). Determination of the Acute Oral Toxicity of Methacrylate Esters and Vinylpyrrolidone in Mice. Österreichischen Studienesellschaft für Atomenergie Ges.m.b.H. ForschungszentrumSiebersdorf. SGAE Report No. 3004.
9. Huntingdon Research Centre (HRC): Acute percutaneous toxicity to rats of N-Vinyl pyrrolidone, Report HRC 9021/D2/78, Huntingdon, GB, 25. 4. 1978.
10. FDRL (1975). Acute Dermal Toxicity Study in Rabbits. Unpublished Results. Food and Drug Research Laboratories Inc. (22.7.75), GAF Inc, New York.
11. BASF (1979) Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Vinylpyrrolidon Dest. (mit 10 ppm Kerobit BDP stabilisiert) an der Rückenhaut weißer Kaninchen. (8.1.79). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein, Germany.
12. BASF (1979). Report on the Determination of the Acute Inhalation Toxicity, LC50 of Vinylpyrrolidone in a 4 Hour Exposure Period on Sprague-Dawley Rats. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Report No.77/753 (22.1.79), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
13. BASF (1988). The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on Female C57 Black Mice after 2 or 5 Exposures or Combination Exposure.

Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 44I0459/8471S. (16.12.88), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
14. Rohm and Haas Company: Acute toxicity information with letter dated 10-13-92, submitted to U.S. Environmental Protection Agency. EPA/OTS; Doc #88-920009762 EPA. 8EHQ-1092-11481. Rohm and Haas, October 13, 1992.
15. BASF (1978). Primary Skin and Eye Irritation Tests with N-Vinylpyrrolidone in Albino Rabbits. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, TNO Report No. B77/907-30 (August 1978), Ludwigshafen/Rhein, Germany.
16. CPT (1978). Primary Dermal Irritation in the Rabbit. Consumer Product Testing Co. Inc. Unpublished Results.Experiment Reference No. 78265-6 (14.9.78). GAF Corporation, Wayne, New Jersey.
17. BASF (1941). Unpublished Data. Report on a Physiological Test on N-Vinyl-a-Pyrrolidone. (29.3.41). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein, Germany.
18. Central Instituut voor Voedingsonderzoek (Sponsor BASF Aktiengesellschaft): Primary skin and eye irritation tests with N-Vinylpyrrolidone in albino rats, unpublished BASF report No.77/747, TNO Report No. R 5775, Zeist, NL, August 1978.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～14

以上