IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.35　　*N*-methyl-2-pyrrolidone (2001)

N-メチル-2-ピロリドン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目　次

序　言
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 8
3.1 NMP の測定 ---- 8
3.2 NMP 代謝物の測定 ---- 9
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 9
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 11
6.1 環境中の濃度 ---- 11
6.2 職業性暴露 ---- 11
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 11
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 13
8.1 単回暴露 ---- 13
8.2 刺激と感作 ---- 14
8.3 短期暴露 ---- 15
8.3.1 吸　入 ---- 15
8.3.2 経　口 ---- 17
8.4 中期暴露 ---- 18
8.4.1 吸　入 ---- 18
8.4.2 経　口 ---- 18
8.5 長期暴露と発がん性 ---- 19
8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 19
8.6.1 *in vitro* 試験 ---- 19
8.6.2 *in vivo* 試験 ---- 20
8.7 生殖毒性 ---- 20
8.7.1 生殖能への影響 ---- 22
8.7.1.1 吸　入 ---- 22
8.7.2 発生毒性 ---- 22
8.7.2.1 吸　入 ---- 22
8.7.2.2 経　皮 ---- 23
8.7.3 追加研究 ---- 24
8.8 免疫学的および神経学的影響 ---- 25

9. ヒトへの影響 ---------- 26
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---------- 27
10.1 水生環境 ---------- 27
10.2 陸生環境 ---------- 27
11. 影響評価 ---------- 27
11.1 健康への影響評価 ---------- 27
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---------- 27
11.1.2 *N*-メチル-2-ピロリドンの耐容摂取量・耐容濃度および指針値設定基準 29
11.1.3 リスクの総合判定例 ---------- 30
11.1.4 健康への影響評価の不確実性 ---------- 30
11.2 環境への影響評価 ---------- 30
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 31

参考文献 ---------- 32

添付資料 1 原資料 ---------- 42
添付資料 2 CICAD ピアレビュー ---------- 44
添付資料 3 CICAD 最終検討委員会 ---------- 45

国際化学物質安全性カード
N-メチル-2-ピロリドン(ICSC0513) ---------- 47

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.35　*N*-メチル-2-ピロリドン(*N*-methyl-2-pyrrolidone)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

N-メチル-2-ピロリドンに関する本 CICAD は、おもに Nordic Expert Group のために作成したレビュー(Åkesson, 1994)と、英国の衛生安全委員会事務局が作成したヒトの健康問題に関するレビュー(HSE, 1997)に基づく。環境内運命・挙動に関するデータについては、同等の包括的文書は確認できなかった。その代わりに、補足的な原資料として HSDB(1997)を用いた。補助的な未検証の、おもに生態毒物学的なデータは IUCLID(1995)に基づき、さらに 1998 年 7 月に公開されていた複数の論文で確認した。原資料の情報と入手方法については添付資料 1 に示した。本 CICAD のピアレビューに関する情報は添付資料 2 に示した。本文書は 1999 年 5 月 25～28 日にスウェーデン・ストックホルムで、添付資料 3 に記した参加者による最終検討委員会において検討された。その後、*N*-メチル-2-ピロリドンの生殖毒性に関するデータの解釈について、ドイツ 連邦消費者健康保護・獣医学研究所(BgVV) Dr. B. Heinrich-Hirsch、英国 コンサルタント Mr. Frank Sullivan、米国 国立環境衛生科学研究所 Dr. Robert Chapin、米国 環境保護庁 Dr. Gary Kimmel、ドイツ BgVV Prof. Rolf Hertel(議長)からなる協議グループから助言を得た。この助言に基づき、筆者は同委員会事務局の協力のもと、本文書の関連項目について改訂作業を行なった。改訂版は最終検討委員会の委員による国際的評価として、郵便投票による認証を受けた。国際化学物質安全性計画による *N*-メチル-2-ピロリドンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0513)(IPCS, 1993)も本文書に転載した。

N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(CAS No. 872-50-4)は水に混和する有機溶剤である。吸湿性の無色の液体で、軽度のアミン臭がある。石油化学工業、マイクロエレクトロニクス製造業、顔料・化粧品・医薬品・殺虫剤・除草剤・殺菌剤など各種化合物の製造で用いられる。塩素化炭化水素の代替品として、NMP の使用は増えつつある。

NMP は大気への排出物質として環境に放出される。揮発性で、溶剤として広範に用いられ、都市下水や産業廃水の一成分として水系に放出される。土壌中で移動し、地下水の

汚染経路としては埋立地からの浸出が考えられる。

大気中では、NMP は湿性沈着またはヒドロキシラジカルとの光化学反応により除去されると考えられる。水と完全に混和するので、土壌、底質、懸濁有機物への吸収や、生物濃縮はないとみられる。NMP は化学的加水分解では分解されない。NMP の生分解性に関するスクリーニングテストのデータから、急速に生分解されることが分かっている。

ラットで、NMP は吸入・経口・経皮投与後に急速に吸収され、体内全体に分布し、おもにヒドロキシ化により極性化合物となって尿経由で排泄される。投与量の約 80%が NMP および NMP 代謝産物として 24 時間以内に排泄される。げっ歯類ではおそらく用量依存性の尿の黄色化が認められる。主たる代謝産物は 5-ヒドロキシ-*N*-メチル-2-ピロリドン(5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone)である。

ヒトの研究でも同様の結果が示されている。ヒトの皮膚透過性は非常に高いことが分かった。ヒドロキシ化により急速に生物変換され 5-ヒドロキシ-*N*-メチル-2-ピロリドンになり、さらに酸化されて *N*-メチルスクシンイミド(*N*-methylsuccinimide)になり、次いでヒドロキシ化されると、2-ヒドロキシ-*N*-メチルスクシンイミド(2-hydroxy-*N*-methyl-succinimide)になる。これら代謝産物はいずれも無色である。吸入・経口摂取後の尿中代謝産物の排出量は、吸入で投与量の 100%、経口摂取で 65%程度である。

NMP のウサギに対する皮膚刺激性は弱く、眼刺激性は中等度である。ウサギの皮膚に 450 mg/kg 体重/日を反復投与すると、疼痛性の重篤な出血と痂皮形成が引き起こされる。これらの有害作用は NMP 純物質への職業性暴露では示されないが、洗浄処理過程での経皮暴露では観察されている。感作能は認められない。

げっ歯類急性毒性試験で、NMP の毒性は弱かった。経口・経皮・吸入による急性中毒量の取込みで、中枢神経系の機能障害および抑制が引き起こされる。NMP 吸入時の気道と、経口投与後の幽門管および胃腸管に局所刺激作用が認められた。ヒトでは、50 mg/m^3・8 時間の暴露後、呼吸器系に刺激性の影響はなかった。

反復投与後に明確な NMP 毒性は示されない。ラットの 28 日間給餌試験では、雄 1234 mg/kg 体重群と雌 2268 mg/kg 体重群で投与による体重増加抑制が認められた。以上の用量群では、雄に精巣の変性および萎縮、雌に胸腺萎縮がみられた。無毒性量(NOAEL)は雄 429 mg/kg 体重、雌 1548 mg/kg 体重であった。ラットの 28 日間強制経口投与試験で、雌雄ともに、用量依存性の相対肝・腎重量増加と、リンパ球数の減少が 1028 mg/kg 体重で観察された。この試験の NOAEL は 514 mg/kg 体重であった。別のラット試験で、90 日

間給餌投与を続けると、雄 433 mg/kg 体重/日、雌 565 mg/kg 体重/日で、体重が減少した。両群では神経行動への影響も認められた。NOAEL は雄 169 mg/kg 体重、雌 217 mg/kg 体重であった。

大気中 NMP 暴露による毒性は、エーロゾルと蒸気の比と暴露範囲(頭部限定または全身暴露)に大きく影響される。エーロゾルは高率で皮膚吸収されるので、暴露濃度が同様なら蒸気よりエーロゾルのほうが取込量は多い。雌ラットに対し、1000 mg/m^3 の頭部限定暴露では軽度の鼻刺激しかみられなかったが、同濃度でも湿度が高い粗大な液滴を全身暴露させると、多数の死亡と主要臓器への重篤な影響が認められた。ラットによる濃度 100～1000 mg/m^3 の反復暴露試験数件では、低用量で全身毒性作用が示された。大半の試験で、4 週の観察期間後に影響は観察されなかった。

ラットでは、3000 mg/m^3 の 1 日 6 時間・週 5 日間、13 週におよぶ頭部限定暴露で、体重増加の減少、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・平均赤血球容積の増加、精巣絶対重量の減少、精巣胚上皮の細胞消失が引き起こされた。NOAEL は 500 mg/m^3 であった。

ヒトの反復暴露のデータはない。

ラットの長期吸入試験で、400 mg/m^3 以下では、発がんを示す明らかな証拠は示されなかった。

NMP の変異原性は弱い。塩基対置換型株によるサルモネラ(*Salmonella*)試験で、復帰突然変異体の数がごくわずか増加した。酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に異数性細胞が誘発される。ヒトの変異原性に関する研究はない。

ラットの二世代生殖試験で、478 mg/m^3 の NMP 蒸気を 1 日 6 時間・週 7 日間で、100 日間以上(交配前・交配・妊娠・授乳期)、雌雄に全身暴露を実施すると、F_1 世代の胎児体重が 7%減少する。全試験濃度(41、206、478 mg/m^3)で、仔の平均体重に 4～11%の一過性・非用量依存性の減少が観察された。

NMP の経皮投与では、750 mg/kg 体重でラットに発生毒性が確認された。観察された影響は、着床前胚損失の増加、胎児体重の減少、骨化遅延である。発生への影響と母体毒性(体重増加の抑制)に対する NOAEL は 237 mg/kg 体重であった。

ラットの全身暴露による吸入試験で、680 mg/m^3 で着床率や生存胎児数に有意な影響がないまま着床前胚損失が増加するという発生毒性、また 622 mg/m^3 で行動学的発生毒性が

示された。全身暴露による吸入試験では、母体への影響に対する NOAEL は 100 mg/m^3 で、発生への影響に対する NOAEL は 360 mg/m^3 であった。

NMP の生殖への影響に関する研究が複数実施されているが、未発表で一般的には入手も不可能である。これらの研究の簡単な梗概を§8.7.3 に示す。しかし、健康への影響の検証には用いていない。

死亡率と臓器損傷に基づくと、耐容吸入濃度 0.3 mg/m^3 であればいかなる生殖毒性も発現しないとみられる。同様に、90 日間試験によれば、経口耐容摂取量 0.6 mg/kg 体重/日であれば生殖への影響は生じないと見込まれる。一般住民への暴露に関するデータはなく、職業性暴露の情報も非常に少ないため、意味のあるリスクの総合判定はできない。

現在のデータに基づき、定量的な生態毒性学的リスク評価を行なうことはできない。しかし、生分解性、生物濃縮の欠如(オクタノール－水分配係数－0.38 に基づく)、水生生物や鳥類に対する低い急性毒性に基づくと、暫定的な結論として、NMP は重大な環境リスクではないとみられる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

N-メチル-2-ピロリドン(*N*-methyl-2-pyrrolidone: NMP)(CAS No. 872-50-4)は、別名 1-メチル-2-ピロリドン(1-methyl-2-pyrrolidone)、*N*-メチルピロリドン(*N*-methyl-pyrrolidone)、1-メチル-2-ピロリジノン(1-methyl-2-pyrrolidinone)である。NMP は無色の液体で、軽度のアミン臭がある。塩基性極性化合物で、安定性が高い。空気中ではゆっくりと酸化され、分留により精製は容易である。吸湿性があり、水と完全に混和し、低級アルコール、低級ケトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼンに非常によく溶け、脂肪族炭化水素への溶解度は中等度である。

物理的・化学的性質の詳細は表 1 に示し、国際化学物質安全性カード(ICSC 0513)も本文書に転載する。

構造式は以下のとおり。

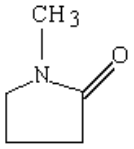

表 1　NMD の物理的・化学的性質 [a]

項　目	値
相対分子量	99.13
密　度	1.028 g/cm^3
融　点	−23〜−24.4℃
沸　点	202℃(101.3 Pa)
蒸気圧	39 Pa(20℃) 45 Pa(25℃)
ヘンリー定数	1.6×10^{-3} Pa・m^3/mol(25℃)[b]
log K_{ow}	−0.38
変換係数 (20℃, 101.3 kPa)	1 ppm = 4.12 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0.24 ppm

[a] 注記項目以外は Åkesson(1994)による。

[b] Hine & Mookerjee(1975)

3.　分析方法

3.1　NMP の測定

大気中 NMP は固体吸着剤か、吸着液に捕集してサンプリングする。固体吸着剤からは脱着し、吸着液からは有機溶媒により抽出する。液相中の NMP は、炎イオン化検出器(FID)または窒素リン検出器(NPD)を用いたガスクロマトグラフィーで分析する。以上の方法(15 分間・0.2 L/分)の大気中 NMP の検出限界は、FID で 0.1 mg/m^3、NPD で 0.01 mg/m^3 である(Blome & Hennig, 1984; Andersson & Andersson, 1991; Åkesson & Paulsson, 1997)。

生体試料はマトリックスを調節してから、高速液体クロマトグラフィーで測定する(Wells & Digenis, 1988; Midgley et al., 1992; Wells et al., 1992)。また、血中・尿中 NMP を有機溶媒で抽出し、窒素リン検出器(NPD)または質量分析器(MS)を用いたガスクロマトグラフィーで分析する方法もある。血液および尿検体の検出限界は、NPD で 0.04 μmol/L (0.004 mg/L)および MS で 0.1 μmol/L(0.01 mg/L)である(Åkesson & Paulsson, 1997)。

水検体中 NMP の評価を受けている分析方法は報告されていない。

3.2 NMP 代謝物の測定

5-ヒドロキシ-*N*-メチル-2-ピロリドン(5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone: 5-HNMP)、*N*-メチルスクシンイミド(*N*-methylsuccinimide: MSI)、および 2-ヒドロキシ-*N*-メチルスクシンイミド(2-hydroxy-*N*-methylsuccinimide: 2-HMSI)は、誘導体化の有無を問わず、電子衝撃イオン化あるいは化学イオン化による質量分析法(MS)を用いてガスクロマトグラフィーで分析する。各物質の血中検出限界は 0.05、0.01、0.03 μmol/L(0.005、0.001、0.003 mg/L)で、尿中は 2、0.03、2 μmol/L(0.2、0.003、0.2 mg/L)であった(Jönsson & Åkesson, 1997a,b,c)。

血漿または尿中の NMP 代謝物は、合計・個別を問わず、NMP 暴露の生体指標として用いられる。5-HNMP は主要代謝物で、半減期も適正なので、暴露終了時の血漿濃度が使われることが多い(Åkesson & Jönsson, 2000a)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

NMP はおもに石油化学工業の抽出溶媒、重合・非重合反応の反応性媒体、落書除去剤、労働環境の塗膜剥離剤として、またマイクロエレクトロニクス製造業の剥離・清浄用途に用いられる。顔料・染料・インキや殺虫剤・除草剤・殺菌剤の製剤にも使用されている。さらには医薬産業の製造中間体、局所塗布薬の浸透促進剤、化粧品産業の賦形剤としての用途もある。

自然界での発生源は確認されていない。

NMP は製造・使用時の逸散排出物として環境に取り込まれる(ISP, undated; Barry, 1987; Priborsky & Mühlbachova, 1990; HSDB, 1997)。また、都市下水や産業廃水の一成分として環境中に放出されることもある。

5. 環境中の移動・分布・変換

蒸気圧は 39～45 Pa(表 1 参照)なので、NMP は乾燥面からは揮発するとみられる。ヘンリー定数計算値は 1.6×10^{-3} Pa・m^3/mol である(Hine & Mookerjee, 1975)。この値から、

実質的に水からの蒸発は見込めない。単純なフガシティ計算によると(Mackay のレベル I フガシティモデル: Mackay, 1979; Mackay & Paterson, 1981, 1982)、環境中に放出された NMP の 99%以上が水に分配される(平衡分布を想定)。

大気中の NMP はヒドロキシラジカルとの急速な気相反応が見込まれ、推定半減期は 5.2 時間である(Atkinson, 1987)。対流圏のオゾン反応は大気からの除去経路として重要ではないと考えられる(Levy, 1973; Farley, 1977)。水溶性が高いので、大気からは湿性沈着により除去されるとみられる(HSDB, 1997)。

吸着係数(K_{oc})計算値は 9.6 で、NMP は土壌中での移動性が高いことが分かる(Swann et al., 1983)。土壌薄層クロマトグラフィーでも、4 種の土壌の R_f は 0.65～1.0 で、土壌中の移動性は高いことが示される(Shaver, 1984)。さらに吸着係数の計算値から、水生環境での底質または懸濁有機物質への吸着はほとんどないとみられる(HSDB, 1997)。NMP の散逸によるおおよその半減期は、粘土層 4 日、ローム層 8 日、砂層 12 日であることが分かった(Shaver, 1984)。

加水分解半減期の未検証データ(IUCLID, 1995)から、化学的加水分解では分解されないとみられる。Åkesson(1994)によると、NMP は非常に安定な物質である。

活性汚泥を用いたスクリーニング試験によると、NMP は数日の誘導期を経て好気的に生分解される。止水ダイアウェイ試験系では 2 週間後に 95%が分解され、半連続的活性汚泥(SCAS)系での 7 日間生分解性平均値は 95%であった。生分解生成物として安定したカルボニル化合物が確認された(Chow & Ng, 1983)。

経済協力開発機構(OECD)ガイドライン 301C(修正 MITI-I 試験)に則って実行された試験で、非順化活性汚泥による 28 日間のインキュベーション中に初期濃度 100 mg/L の 73%が分解された(MITI, 1992)。この結果から、NMP は好気的条件下で生分解されやすい物質に分類された。

化学的酸素要求量(COD)の測定によると、1 日順化汚泥では 24 時間後に 94%の NMP が除去された(Matsui et al., 1988)。保持時間 18 時間の流入式生物処理系では、＞98%の NMP が除去された(Rowe & Tullos, 1980)。本質的生分解性試験(SCAS 試験)では、24 時間後の COD 測定で NMP の＞98%が除去された(Matsui et al., 1975)。別の COD 測定による本質的生分解性試験では、3～5 日の順化期間で、8 日後に NMP の＞90%が除去された(Zahn & Wellens, 1980)。

NMP の生物濃縮係数計算値 0.16(HSDB, 1997)と、−0.38 と低いオクタノール／水分配係数(K_{ow})から(表 1 参照)、生物濃縮能は低いとみられる。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

NMP は米国の上水道から定性的に検出されている(Lucas, 1984)。オンタリオ州では市営ごみ埋立地の浸出水で確認された(Lesage, 1991)。

米国の産業廃水 46 検体中 1 検体で NMP が検出された(Bursey & Pellizzari, 1982)。オイルシェール乾留水(shale retort water)には、3 mg/L(Dobson et al., 1985)～10.1 mg/L (Syamsiah et al., 1993)で認められる。日本の石油化学工業の廃水からも検出されている (Matsui et al., 1988)。米国では繊維仕上げ加工工場の生廃水でも検出された(Gordon & Gordon, 1981)。

ドイツの家庭・潤滑油精油所・油再生施設から出た各廃水の生物学的処理水を調べたところ、家庭廃水から定性的に検出された(Gulyas et al., 1993)。

大気・土壌・生物相中の濃度に関する情報は確認されない。

6.2 職業性暴露

落書清掃業者の個人別呼吸域空気中濃度は、短期ピーク暴露(Anundi et al., 1993)、8 時間加重平均(TWA)(Anundi et al., 2000)とも、10 mg/m^3 以下である。マイクロエレクトロニクス製造業の労働者の暴露量は最大 6 mg/m^3(個人別呼吸域; 8 時間 TWA)で、作業区域で採取した試料から、80℃の NMP を扱うフルシフトでの NMP 空気中濃度は 280 mg/m^3 に達することが分かった(Beaulieu & Schmerber, 1991)。塗膜剥離業での暴露濃度は、最高 64 mg/m^3(個人別呼吸域; 8 時間 TWA)に及び、1 時間ピークサンプルの濃度は最高 280 mg/m^3 であった(Åkesson & Jönsson, 2000c)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ラットでは吸入・経口・経皮投与により急速に吸収され、全身に広範に分布する(Midgley

et al., 1992; Ravn-Jonsen et al., 1992)。[2-^{14}C]-NMP および[5-^{14}C]-2-ピロリドンの混合液(112/75 mg/kg 体重・0.6 mL 蒸留水の溶液)を強制経口投与すると、2 時間後にピーク血漿濃度に達し、皮膚に塗布すると(皮膚 9 cm^2 に 2.5/1.67 mg/cm^2・150 μL イソプロパノール溶液)、雄は 1 時間後、雌は 2 時間後にピーク血漿濃度に達した。この 2 種の化合物の皮膚塗布後、1～6 時間は血漿濃度の変動はわずかしかなく、この間の経皮吸収量は比較的一定であることが示された(Midgley et al., 1992)。尿・糞便・呼気への総排出量からみると、経皮吸収量は雄 69%、雌 78%であった。塗布 12 時間後の血漿中総放射能量は、雄より雌で顕著に多く、雌のほうが経皮吸収量が多いことが示される(Midgley et al., 1992)。NMP を塗布するとき、純物質と溶液では経皮吸収の状態に違いがみられる。ラットの経皮吸収試験の NMP 吸収量は、純物質で塗布量の 31%、30%水溶液で 3.5%、30%(R)-(+)-リモネン溶液で 72%であった(Huntingdon Life Sciences, 1998)。NMP 618 mg/m^3 をラットに 6 時間全身吸入暴露すると、暴露終了直後から 4 時間後まで血中濃度は上昇した(Ravn- Jonsen et al., 1992)。エーロゾル NMP を全身暴露するときにみられる濃度上昇は、被毛および皮膚に吸着した NMP の経皮取込みのためである。24 時間 *in vitro* 試験で、浸透促進剤としての NMP 10%溶液を塗布すると、ラットはヒトの 4 倍の皮膚透過性を示した(Bartek et al., 1972; Priborsky & Mühlbachova, 1990)。

ラットに静注すると、主要臓器全部に急速に分布する。血漿 NMP は投与後 5～30 分は低下し、その後 2 時間の低下はわずかに留まる。放射能標識 NMP を投与したとき、6 時間後に放射能蓄積量がもっとも多かったのは、肝臓、小腸、大腸、精巣、胃、腎臓であったが、組織 1 g あたりの最高濃度が示されたのは胸腺と膀胱であった。肝臓と腸では、24 時間経過してもなお放射能が測定された。急速な分布相の後には、緩徐な最終消失相が認められる(Wells & Digenis, 1988)。

ラットに NMP 618 mg/m^3 を 6 時間の吸入により全身暴露すると、胎盤を通過し、暴露開始 6 時間後の胎児と母体の血中濃度は同等であった。血中からの消失速度は非妊娠ラットのほうが妊娠ラットより速かった(0.21 vs. 0.11 mg/kg 体重/時)(Ravn-Jonsen et al., 1992)。

ラットへの NMP 静注後、生体内変換の主経路はヒドロキシ化である。投与量の 70～75%に相当する、尿に排出された主要代謝物は、5-HNMP と同定される。他の 2 種の極性代謝物(15%および 9%)は同定されなかった(Wells & Digenis, 1988; Wells et al., 1992)。二酸化炭素の生成はあまり重要ではない。経皮・経口投与とも代謝はほぼ同様であることから、初回通過代謝はほとんどないことが分かった(Midgley et al., 1992)。経口または経皮投与 12 時間後、血漿中の NMP はすべて極性代謝物であった(Midgley et al., 1992)。

ラットの NMP 暴露試験ではすべて尿の変色(黄–橙–茶褐色)が報告されている。100 mg/m³以上での着色はおそらく用量比例的とみられるが、詳細は検討されていない。未確認の有色の代謝物、あるいは肝臓など体内の作用によると考えられる。

NMP の血漿中半減期は 7～10 時間である。NMP および NMP 代謝物の尿への排泄は 12 時間内では概算で用量の 70%、24 時間内では 80%になる(RTI, 1990; E.I. du Pont de Nemours and Company, 1995a)。親化合物は少量(＜1%)しか尿に排泄されない。胆汁への排泄は約 2%である。呼気への排出は 1～2%とやはりごくわずかである。尿に抱合代謝物は認められない(Wells & Digenis, 1988)。

ヒトではラットと同様、NMP は吸入(Åkesson & Paulsson, 1997)・経口摂取(Åkesson & Jönsson, 1997)・経皮投与(Ursin et al., 1995; Åkesson & Jönsson, 2000b)で急速に吸収される。呼気と吸気の濃度差から計算すると、吸入経路では約 90%が取り込まれることが分かった。ヒドロキシ化により急速に 5-HNMP へと生物変換され、さらに酸化されて MSI になり、次いでヒドロキシ化されて 2-HMSI になる。8 時間の暴露でピーク血漿濃度に達するのは、NMP が暴露終了時、5-HNMP は暴露終了 2 時間後、MSI は暴露終了 4 時間後、2-HMSI は暴露終了 16 時間後である。短時間の分布期後の血漿中半減期は、それぞれ 4、6、8、16 時間である。吸入後の尿中検出量は、NMP 2%、5-HNMP 60%、MSI 0.1%、2-HMSI 37%であった。回収率はほぼ 100%であった。経口投与後、尿には NMP 1%、5-HNMP 67%、MSI 0.1%、2-HMSI 31%が検出され、投与量の 65%に相当する。採取した尿検体に着色は一切認められず、生成代謝物にも色はなかった(Åkesson & Jönsson, 1997, 2000a,b)。男女各 6 人の自発的被験者による投与量 300 mg の 6 時間局所単回塗布試験で、男女とも塗布 3 時間後に血漿濃度が最高値を示した。NMP および NMP 代謝物として、男性で 24%、女性で 22%が尿から回収された(Åkesson & Jönsson, 2000b)。³H-標識水の透過率に合せて調整すると、ヒト生体の皮膚透過率は 171±59 g/m³/時であった(Ursin et al., 1995)。

血漿または尿中の NMP 代謝物は、合計・個別を問わず、NMP 暴露の生体指標として用いられる。5-HNMP は主要代謝物で、半減期も適正なので、暴露終了時の血漿濃度が使われることが多い(Åkesson & Jönsson, 2000a)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

げっ歯類の試験では、NMP の急性毒性は低いことが分かる。雌雄各 5 匹のラットに、空気力学的質量中位径 4.6 μm の蒸気／エーロゾル混合物(呼吸性画分 87%)(LC_{50} ＞5100 mg/m^3) 5100 mg/m^3 を 4 時間、頭部限定で吸入暴露しても、死亡はみられなかった。暴露時の症状として、速く不規則な呼吸、息切れ、疼痛反射の抑制、わずかな血性鼻分泌が認められた。暴露後は、多呼吸、鼻周囲被毛への軽度の出血痕、黄色尿が記録された。暴露 4 日後には無症状になった。暴露 14 日後の肺検査で肺の暗色化がみられ、刺激作用が示された(BASF, 1988)。エーロゾル、熱蒸発、飽和蒸気の 3 種それぞれの全身暴露から、ラットの致死濃度は約 1700 mg/m^3 とみられた(E.I. du Pont de Nemours and Company, 1977)。

ラット・マウス・モルモット・ウサギの経口 LD_{50} は 3900～7900 mg/kg 体重(Ansell & Fowler, 1988)で、ラットとウサギの経皮 LD_{50} は 4000～10000 mg/kg 体重であった(Bartsch et al., 1976)。急性経口毒性試験の死亡ラットに、幽門管および胃腸管の刺激、腎・肝・肺の暗色化がみられた(LD_{50} 4150 mg/kg 体重)(Ansell & Fowler, 1988)。LD_{50} の 1/8 相当の致死未満量で、生存ラットに運動失調および利尿が認められた(Clark et al., 1984)。

8.2 刺激と感作

ニュージーランド白色ウサギの皮膚刺激性試験(n = 6)では、NMP 0.5 mL を塗布した(Draize et al., 1944)。塗布箇所を 24 時間密封してから皮膚反応を調べると、軽度の紅斑しか観察されなかった。暴露開始から 72 時間後と 7 日後に再検査したが、影響は認められなかった。皮膚刺激能は低く、正常・擦傷皮膚とも 24 および 72 時間後の平均値を取ると、最大値を 8 としたときの一次刺激指数は 0.5 であった(BASF, 1963; Ansell & Fowler, 1988)。ウサギの皮膚に毎日 450 mg/kg 体重を反復塗布すると、4 日間の塗布後に有痛性の重篤な出血と痂皮形成がみられたが、150 mg/kg 体重の症状は顕著ではなかった(BASF, 1993a)。NMP 水溶液で 10 匹の雄モルモットアルビノ種の皮膚一次刺激性試験を実施した。塗布 24 時間後、50%溶液で 2 匹に軽度の紅斑が発現したが、5%溶液ではみられなかった。48 時間後、影響は確認されていない(E.I. du Pont de Nemours and Company, 1976b)。ラットの 25 cm^2 の皮膚に 500～2500 mg/kg 体重を塗布すると、適用部位に乾燥がみられた(Becci et al., 1982)。

感作試験では、10 匹の雄モルモットアルビノ種に、週 1 回、0.9%生理食塩液を溶媒とする 1%NMP 溶液 0.1 mL を皮内注射し、刺激誘発を計 4 回実施した後の反応亢進を指標とした。皮内注射の 2 週間後、NMP 水溶液に暴露した。5%および 50%(vol/vol)溶液約 0.05 mL を剃毛した肩の正常皮膚に塗布し、軽く擦り込んだ。皮内注射を実施しなかった 9 匹のモルモットを対照とした。24 および 48 時間後の検査で感作は認められなかった。

24 時間後、モルモット 10 匹中 6 匹と対照群 9 匹中 4 匹で、50%溶液の塗布箇所に軽度の紅斑が生じた。48 時間後に影響はまったくみられなかった。5%溶液では刺激は確認されなかった(E.I. du Pont de Nemours and Company, 1976b)。

ニュージーランド白色ウサギ 9 匹で眼一次刺激性試験が実施された(Draize et al., 1944)。片眼は対照として未処置とし、もう一方に NMP 0.1 mL を眼内投与すると、角膜混濁、虹彩炎、結膜炎など結膜への影響が認められた。適用後 21 日以内に症状は消退した。適用 30 秒後に 9 匹中 3 匹のウサギの処置眼を洗浄すると、14 日以内に影響は消退した。未洗浄／洗浄で比べた眼一次刺激指数は、暴露 1、2、3、7、14、21 日後に、41/35、40/26、34/18、8/1、4/0、0/–になった。以上の試験から、眼刺激の程度は中等度とみられる(Ansell & Fowler, 1988)。

8.3 短期暴露

8.3.1 吸　入

1 日 6 時間、週 5 日、4 週間の、NMP 100、500、1000 mg/m^3(主としてエーロゾル;液滴の＞95%が＜10 μm)で全身暴露したラットにおいて、全用量で嗜眠、呼吸不整の徴候が濃度相関性に観察された。500 mg/m^3 以下では、以上の徴候は暴露後 30～45 分内に消失し、病理学的病変の徴候も認められなかった。1000 mg/m^3 で死亡率が大幅に上昇した。死亡例では、骨髄形成不全と、胸腺・脾臓・リンパ節におけるリンパ組織の萎縮や壊死などの骨髄毒性がみられた。生存個体で暴露 14 日後に以上のような所見は認められなかった(Lee et al., 1987)。

一連の吸入毒性試験で、1 日 6 時間、週 5 日、2 週にわたり、雌ラットに NMP 1000 mg/m^3 を暴露した(表 2)。頭部のみの暴露では、エーロゾルの画分および湿度とは関係なく、軽度の鼻の刺激と着色尿以外の影響はみられなかった(BASF, 1992, 1995g)。粗大な液滴および高い相対湿度の全身暴露では、顕著な死亡率上昇、無欲、体重および体重増加の減少、鼻部分の刺激、臓器および組織への重篤な影響が生じた(BASF, 1995d,f,g)。微小な液滴および高低の相対湿度の全身暴露で死亡例はなく、重篤な影響も少なかった(BASF, 1995 a,c,e)。NMP は濃度・温度・大気湿度により、蒸気とエーロゾルの条件にばらつきが出ることを留意すべきである。室温での蒸気相濃度最高値は乾燥空気(相対湿度 0%)で 1318 mg/m^3、通常の湿度(相対湿度 60%)で 412 mg/m^3、湿った空気(wet air)(相対湿度 100%)で 0 mg/m^3 であった。

用量群あたり 10 匹の雌ラットに、1 日 6 時間、週 5 日、4 週にわたり、NMP 0 または

表2　雌ラットにおける1000 mg/m^3・2週間暴露の吸入毒性[a]

暴　露[b]	暴露部位	観察された影響	参考文献
微小/乾 (<3 μm 10%RH)	全　身	死亡なし 体重増加の軽度の減少($P < 0.05$) リンパ球の軽度の減少 好中球の軽度の増加	BASF, 1995c
微小/乾 (3.8～4.4 μm; 35%RH)	鼻部限定	死亡なし	BASF, 1992
粗大/湿 (4.8 μm; 70%RH)	全　身	9匹死亡 ほぼすべての臓器のうっ血、脾臓および肺の病変 生存ラットは2週間で回復	BASF, 1995f
粗大/湿 (4.4～4.5 μm; 70%RH)	頭部限定	死亡なし 鼻刺激	BASF, 1995g
粗大/湿 (4.4～4.5 μm; 70%RH)	全　身	9匹死亡 脾臓(リンパ球枯渇・壊死)および骨髄(汎骨髄ろうおよびゼラチン様骨髄)の重篤病変 生存ラット: 体重および絶対臓器重量が対照群平均値と相違	BASF, 1995g
粗大/湿 (5.1～5.2 μm; 70%RH)	全　身	8匹死亡 無欲、呼吸不整、けいれん、振戦、健康状態不良 肺水腫および多病巣性化膿性肺炎 肝臓の壊死性変性　骨髄の細胞枯渇および脾臓壊死 腺胃の潰瘍形成　副腎重量の増加 生存ラット: 有意な肉眼・顕微所見なし	BASF, 1995d
微小/乾 (<3 μm; 10%RH)	全　身	死亡なし 感覚刺激(顕著な変化: 呼吸数の減少、毎分換気量の減少、吸息時間の延長)	BASF, 1995a
微小/湿 (>3 μm; 70%RH)	全　身	死亡なし 白血球およびリンパ球の軽度の減少($P = 0.05$)および肝重量の増加 相対肺重量の増加 鼻刺激症状	BASF, 1995e

a 雌ラット(n = 10)をNMP 1000mg/m^{3}に、週に6時間、2週間暴露する。対照の10匹の雌は大気にさらす。
b RH = 相対湿度

1000 mg/m³(粗大／乾燥; MMAD 4.7～6.1 μm; 10%相対湿度)の全身暴露を実施した。死亡は認められなかった。体重は減少し、無欲、毛並の乱れ、呼吸刺激が観察された(BASF, 1995b)。

8.3.2 経　口

ラット雌雄各 10 匹に、週 5 日、4 週にわたり、0、257、514、1028、2060 mg/kg 体重/日を強制経口投与した。雄では、1028 および 2060 mg/kg 体重で用量依存性の体重減少(11%および 16%)が、また 2060 mg/kg 体重の 9 匹で精巣の絶対・相対重量の減少が認められた。組織検査で精細管上皮への有害作用、多核巨細胞の形成、痂皮剥落細胞の凝集がみられた。雌雄とも、1028 および 2060 mg/kg 体重で相対肝・腎重量の用量依存性の増加と、体重増加減少が、また同用量群で暴露後にリンパ球の減少が認められた。2060 mg/kg 体重では、9 匹の雄での精巣重量減少と、精巣の組織学的変化がみられた。また同用量では、振戦、不穏、毛並の乱れ、防衛反応などの全身毒性症状も記録された(BASF, 1978a)。本試験では、NOAEL 514 mg/kg 体重、最小毒性量(LOAEL) 1028 mg/kg 体重であった。

Malek ら(1997)の反復投与毒性試験では、雌雄各 5 匹のラットに、飼料 1 kg あたり 0、2000、6000、18000、30000 mg の NMP を 28 日間投与した。NMP の平均一日用量は雄で 0、149、429、1234、2019 mg/kg 体重、雌で 0、161、493、1548、2268 mg/kg 体重であった。体重および体重増加の抑制が、雄 18000 および 30000 mg/kg 飼料、雌 30000 mg/kg 飼料で観察された。雄ラットの試験 28 日目に、18000 および 30000 mg/kg 飼料で、平均体重を対照群と比べるとそれぞれ 17%および 33%の減少が認められ、体重増加はそれぞれ 40%および 72%減少していた。雌ラットの 30000 mg/kg 飼料群では、28 日目の平均体重が対照群より 14%低く、体重増加も 52%少なかった。体重および体重増加が減少していると、飼料消費量も少なかった。雄の 18000 および 30000 mg/kg 飼料では、それぞれ飼料消費量は 19%と 31%減少し、食餌効率は 26%と 59%減少した。雌の 30000 mg/kg 飼料では、飼料消費量が 23%減少し、食餌効率は 36%減少した。飼料消費量と体重の減少に関連づけられる病変の顕微所見が、雄の 18000 および 30000 mg/kg 飼料群と雌の 30000 mg/kg 飼料群でみられた。これらの組織病理学的変化として雌雄の骨髄形成不全、雄の精巣変性・萎縮、雌の胸腺萎縮があげられる。本試験に基づく NOAEL は、雄ラット 6000 mg/kg 飼料(429 mg/kg 体重)、雌ラット 18000 mg/kg 飼料(1548 mg/kg 体重)であった。

反復投与毒性試験(Malek et al., 1997)で、マウス(雌雄各 5 匹)に 28 日間 NMP 0、500、2500、7500、10000 mg/kg 飼料を与えた。平均一日用量は雄で 0、130、720、2130、2670 mg/kg 体重、雌で 0、180、920、2970、4060 mg/kg 体重であった。7500 mg/kg 飼料群

の雄 5 匹中 2 匹、10000 mg/kg 飼料群の雄 5 匹中 4 匹、10000 mg/kg 飼料群の雌 5 匹中 3 匹で、遠位尿細管上皮の腫脹が確認された。用量を問わず、体重や飼料消費量に NMP に関連した影響はなかった。本試験に基づくと、NOAEL は雄マウス 2500 mg/kg 飼料(720 mg/kg 体重)、雌マウス 7500 mg/kg 飼料(2970 mg/kg 体重)であった。

8.4 中期暴露

8.4.1 吸 入

中期暴露試験で、各用量ごとに雌雄ラット各 10 匹を 1 群として、1 日 6 時間、週 5 日、13 週にわたり、0、500、1000、3000 mg/m^3 の NMP を頭部にのみ暴露した。暴露終了時に殺処分し、検査した。さらに用量ごとに雌雄ラット各 10 匹を 1 群とした並行群に、0、3000 mg/m^3 を同様に暴露し、13 週の暴露期間後と暴露後 4 週に殺処分して、想定される影響の回復に関する情報を得た。生成された NMP 空気の大部分(82～92%)は呼吸性エーロゾル微粒子(空気力学的質量中位径[MMAD] 2.1～3.5 μm; 相対湿度 52～61%)である。全用量群で尿の暗黄色化がみられ、1000 mg/m^3 での鼻端の痂皮形成で示される鼻の刺激が暴露終了期に観察された。3000 mg/m^3 で、特定されない臨床症状と気道刺激が記録された。雄ラットでは体重が有意に(34%)減少し、精巣の絶対重量が減少した。雄 10 匹中 4 匹で精巣胚上皮の細胞消失が認められた。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積がわずかに増加した。雌ラットでは、多形核好中球が増加し、リンパ球が減少した。4 週の暴露後観察期間の終わりに、並行群の雄の体重増加が対照より有意に少なかった。暴露終了時に殺処分した 3000 mg/m^3 群での精巣への影響は、4 週の暴露後観察期間の終わりに並行群でも記録された。雌雄ラットの NMP の NOAEL は 500 mg/m^3 であった(BASF, 1994)。

8.4.2 経 口

雌雄各 10 匹を 1 群とするラットに NMP 0、3000、7500、18000 mg/kg 飼料を 90 日間投与した。NMP の平均一日投与量は、雄 0、169、433、1057 mg/kg 体重、雌 0、217、565、1344 mg/kg 体重であった。飼料消費量および食餌効率と相関性を示す体重および体重増加の減少が、雌雄とも 7500 mg/kg 飼料(雄 6%および雌 15%)、18000 mg/kg 飼料(雄 28%および雌 25%)でみられた。雄で 36 項目の神経行動パラメータのうち 3 項目で有害作用が示された。フットスプレイ(landing foot splay)が 7500 および 18000 mg/kg 飼料で増加した。この影響は回復観察群では回復しなかった。覚醒低下と軽度の眼瞼閉鎖が雄 18000 mg/kg 飼料で高率で認められ、NMP の鎮静作用が示された。本試験での NOAEL は 3000 mg/kg 飼料(平均用量で雄 169 mg/kg 体重、雌 217 mg/kg 体重)であった(E.I. du Pont de

Nemours and Company, 1995b)。

用量ごとに雌雄各 6 匹を 1 群としたイヌに、0、25、79、250 mg/kg 体重を 90 日間混餌投与したところ、統計的有意な有害作用は示されなかった。体重増加の用量依存性の減少と、血小板および巨核球の増加は正常範囲に留まった。暴露終了時に高用量と対照群に有意差はなかった(Becci et al., 1983)。本試験でイヌの混餌投与に対する NOAEL は 250 mg/kg 体重/日である。

8.5 長期暴露と発がん性

2 年間吸入試験で、Charles River CD ラット(用量ごとに雌雄各 120 匹)に、NMP 蒸気 0、40、400 mg/m^3 を 1 日 6 時間、週 5 日間全身暴露した。雌雄各 10 匹の暴露 1、3、6、12、18 ヵ月後に血液学的および血液・尿化学分析を実施した。雌雄各 10 匹を 3、12、18 ヵ月後に殺処分した。生存ラットは全数、24 ヵ月の暴露終了時に殺処分し、肉眼検査を実施した。重要臓器・組織は顕微鏡検査を行なった。気道毒性として、肺の最小限の炎症が 400 mg/m^3 で認められた。400 mg/m^3 に 18 ヵ月間暴露した雄ラットの血清中ヘマトクリットおよびアルカリ性ホスファターゼが対照群より上昇した。暴露 24 ヵ月後にこのような差異はみられなかった。400 mg/m^3 群では、雄ラットの尿排泄量が増加し、雌雄とも尿が暗黄色になった。2 年間の試験で 400 mg/m^3 群の雄ラットの平均体重が 6%減少(統計的有意性は不明)した。発がん性はないと報告されている(Lee et al., 1987)。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.6.1 *in vitro* 試験

Aroclor 誘発性ラット肝 S9 による代謝活性化の有無を問わず、NMP のバクテリア変異原性を 0.01～1000 µmol／プレート(0.99 µg／プレート～99 mg／プレート)で調べた。最高用量では、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) TA97、TA98、TA100、TA102、TA104 株の直接プレート混入法で、復帰突然変異株の減少や菌叢の浅薄化など細胞毒性が認められた。活性化していない TA102 および TA104 株では、復帰突然変異株の用量比例的な増加がわずかであるか、まったく観察されなかった。TA98 および TA104 株でプレインキュベーション法を用いたとき、影響はみられなかった(Wells et al., 1988)。また別の TA98、TA100、TA1535、TA1537 株のプレインキュベーション試験(NMP 用量～10 mg／プレート)では、Aroclor に誘発されたラットまたはハムスターの肝 S9 の有無を問わず、変異原性は認められなかった(Mortelmans et al., 1986)。NMP 変異原性検索にやはりネズミチフス菌株を用いた別の試験で、変異原性は報告されなかった(BASF, 1978b; Maron et

al., 1981)。

2 件の酵母試験で、NMP の異数性誘発が示された。*Saccharomyces cerevisiae*(パン・ビール・ワイン等の酵母)D61.M 株を 77～230 mmol/L(7.6～23 g/L)の NMP と培養すると、用量比例的な影響が確認された。179 mmol/L(18 g/L)以上で毒性が生じ、生存率が 50%以上低下した(Mayer et al., 1988)。同酵母株の培養に 2.44%の NMP を用いたときも、同じ生存率の低下がみられた(Zimmermann et al., 1988)。

ラット一次肝細胞培養での不定期 DNA 合成誘発能試験(GAF, 1988)と、L5178Y マウスリンパ腫細胞の変異原性試験(E.I. du Pont de Nemours and Company, 1976a)で、NMP は陰性の結果を示した。

8.6.2 *in vivo* 試験

小核試験で、雌雄の NMRI マウスに NMP 950、1900、3800 mg/kg 体重を経口で単回投与した。呼吸不整、着色尿、全身的な健康不良が観察された。投与 24、48、72 時間後、マウスに染色体異常誘発と異数性は認められなかった。陽性対照には染色体異常誘発性および異数性誘発性が示された。したがって、NMP に変異原性はないとみられる(Engelhardt & Fleig, 1993)。

骨髄染色体異常誘発試験で、雌雄のチャイニーズハムスターに単回経口用量 1900、3800 mg/kg 体重を与えた。呼吸不整、尿の変色、全身的な健康不良がみられた。投与 16(3800 mg/kg 体重のみ)および 24 時間後に、骨髄サンプルを採取した。染色体の構造的・数的異常が陽性対照群でみられたが、NMP 暴露群ではなかったことから、NMP に変異原性は認められなかった(Engelhardt & Fleig, 1993)。

雌雄のチャイニーズハムスターに 3300 mg/m^3 を 1 日 6 時間・週 5 日、6 週間暴露した小核試験(BASF, 1976)と、雄 NMRI マウスに 391 mg/kg 体重を週 1 回・連続 8 週間、腹腔内投与した生殖細胞遺伝毒性試験(優性致死試験)(BASF, 1976)の 2 件の試験で、毒性徴候が報告されている。前者の吸入試験では、骨髄染色体の構造的異常がわずかに増加したが、有意ではなかった。腹腔内投与試験では、着床後胚損失が対照群に比べ、有意に増加した。これらの試験は現在の試験規則標準に則っておらず、NMP 変異原性の十分な検証はできなかった。

8.7 生殖毒性

表3　ラットにおけるNMP生殖毒性

動物種； 試験の種類	暴　露	毒　性 胎　児	毒　性 母　体	NOAEL/LOAEL	参考文献
ラット；2世代；吸入(全身)，6時間/日，7日間/週	0 mg/m^3	な　し	な　し	生殖毒性：NOAEL = 206 mg/m^3；LOAEL = 478 mg/m^3	Solomon et al., 1995
	41 mg/m^3	な　し	な　し	母体毒性：NOAEL = 206 mg/m^3；LOAEL = 478 mg/m^3	
	206 mg/m^3	な　し	な　し		
	478 mg/m^3	仔体重減少（4～11%）	音に対する反応低下		
ラット；精巣および精液毒性試験；吸入(全身)，6時間/日，7日間/週；<90日間	0 mg/m^3	な　し	な　し	生殖毒性：NOAEL = 618 mg/m^3	Fries et al., 1992
	618 mg/m^3	な　し	な　し		
ラット；2世代；吸入(全身)	0 mg/m^3	な　し	な　し	発生毒性：LOAEL = 478 mg/m^3	Solomon et al., 1995
	478 mg/m^3	胎児体重減少（平均 7%）	な　し		
ラット；発生毒性；吸入(全身)，4～20日，6時間/日	0 mg/m^3	な　し	な　し	発生毒性：LOAEL = 680 mg/m^3	Hass et al., 1995
	680 mg/m^3	着床前胚損失増加だが、母体あたりの着床数あるいは生存胎児数に無影響；骨化遅延	な　し	母体毒性：NOAEL = 680 mg/m^3	
ラット；発生毒性；吸入(全身)，7～20日，6時間/日	0 mg/m^3	な　し	な　し	発生毒性：LOAEL = 622 mg/m^3	Hass et al., 1994
	622 mg/m^3	体重減少；神経行動学的影響	な　し	母体毒性：NOAEL = 622 mg/m^3	
ラット；発生毒性；吸入(全身)，6～15日，6時間/日	0 mg/m^3	な　し	な　し	発生毒性：NOAEL = 360 mg/m^3	Lee et al., 1987
	100 mg/m^3	な　し	な　し	母体毒性：NOAEL = 100 mg/m^3；LOAEL = 360 mg/m^3	
	360 mg/m^3	な　し	暴露開始3日間の嗜眠および呼吸不整		
ラット；用量設定発生毒性試験；経皮；6～15日	0 mg/kg体重/日	—	な　し	母体毒性：NOAEL = 500 mg/kg体重/日；LOAEL = 1100 mg/kg体重/日	Becci et al., 1982
	500 mg/kg体重/日	—	な　し		
	1100 mg/kg体重/日	—	多くの胚吸収；体重増加の抑制		
	2500 mg/kg体重/日	—	嗜　眠		
ラット；発生毒性試験；経皮；6～15日	0 mg/kg体重/日	な　し	な　し	発生毒性：NOAEL = 237 mg/kg体重/日；LOAEL = 750 mg/kg体重/日	Becci et al., 1982
	75 mg/kg体重/日	な　し	な　し	母体毒性：NOAEL = 237 mg/kg体重/日；LOAEL = 750 mg/kg体重/日	
	237 mg/kg体重/日	な　し	な　し		
	750 mg/kg体重/日	胚吸収増加，骨化遅延	体重増加の抑制		

ラットにおける NMP の生殖毒性を表 3 にまとめた。

8.7.1 生殖能への影響

8.7.1.1 吸　入

2 世代繁殖試験で、雄 10 匹雌 20 匹を 1 群とするラットに、0、41、206、478 mg/m^3 の NMP 蒸気(相対湿度 40～60%)を 1 日 6 時間・週 7 日、14 週間以上全身暴露した(P_0 世代)。P_0 世代は暴露開始時には 34 日齢であった。119 日齢で、同一暴露群の雄 1 匹と雌 2 匹を交配した。P_0 雄を＞100 日(交配前・交配期)、P_0 雌を＞106 日(交配前・交配・妊娠・授乳期)暴露した。交配期の終わりに P_0 雄の 50%を殺処分して繁殖への有害影響を調べた。残りの 50%は 21 日(回復期)後に調べた。出生仔は産後 4 日から暴露し、産後 21 日に同腹仔の雌雄各 1 匹の繁殖への有害影響を調べた。残りの出生仔を F_1 世代とした。離乳期の最後に、P_0 母動物を殺処分し、繁殖への有害影響を調べた。並行して、0 および 478 mg/m^3 を 1 日 6 時間・週 7 日、14 週以上蒸気暴露を行ない、F_2 世代を産出する F_1 世代雌雄の暴露・非暴露群の交差交配試験により、性特異的な影響を調べた。体重、精巣・子宮重量や繁殖能への影響は認められなかった。両親とも NMP を吸入した F_1 世代の重量は、生後 1～21 日に 4～11%減少したが、生後 28 日では減少していなかった。この影響は明らかに用量比例的ではなく、統計的有意性は低・高用量群で認められたが、中用量では認められなかった(Solomon et al., 1995)。

繁殖試験では、雄ラット(用量群あたり 12 匹)に 1 日 6 時間・週 7 日、90 日間にわたり、618 mg/m^3 蒸気(＜50%相対湿度)を全身暴露した。暴露終了時と 90 日後に、ラット精巣に組織病理学的な異常や重量の変化はなかった。精液、精子細胞の形態、精子細胞濃度に異常は認められなかった(Fries et al., 1992)。

8.7.2 発生毒性

8.7.2.1 吸　入

Solomon ら(1995)の 2 世代繁殖試験で、ラットの発生毒性試験が実施された。雄 10 匹と雌 20 匹を 1 群として、NMP 0 または 478 mg/m^3 を 1 日 6 時間・週 7 日、14 週以上、全身暴露した。暴露群および非暴露群(対照群)の雌雄を同群内でそれぞれ交配した。発生毒性の検証のため、妊娠ラットを 21 日に殺処分した。妊娠率、生存同腹児・黄体・着床・死亡胎児・胚吸収・同腹児の数、胎児の奇形や変異の発生率に影響はなかった。暴露群胎児の平均重量は 7%減少した($P < 0.05$)。

発生毒性試験で、妊娠ラット(対照群 27 匹・暴露群 28 匹)に 0 または 680 mg/m^3 蒸気(相対湿度＜50%)を、妊娠 4～20 日に 1 日 6 時間全身暴露した。試験用量はヒト暴露“最悪例(worst-case)”の相当量に設定した。母体毒性を示す臨床徴候はみられなかった。暴露群で着床前胚損失をみた母動物の数が増加した。対照群 20 匹中 11 匹に対し、暴露群では 23 匹中 20 匹に着床前胚損失が発生した(P< 0.05)。母体あたりの着床数や生存胎児数に有意な影響は認められなかった。対照群と比較し、暴露群の頭蓋・第 4 および第 5 頚椎・胸骨分節・中足骨および趾骨の骨化遅延率も上昇した(P< 0.05)。奇形の発生率は上昇しなかった(Hass et al., 1995)。

神経行動学的奇形学的試験で、妊娠ラットに 0 または 622 mg/m^3 の蒸気(相対湿度＜50%)を、妊娠 7～20 日に 1 日 6 時間全身暴露した。同研究所の過去の試験に基づき、母体毒性と仔世代の死亡率が最小になるように用量設定した。7～20 日の母体体重の増加が暴露群では 15%遅延した(統計分析の記載なし)。暴露群では仔の体重が減少し、離乳期前の各段階で若干の発育遅延が認められた。行動検査の大半で、暴露群と対照群の結果に差はみられなかったが、暴露群仔世代の Morris 水迷路のゴール到着時間(latency)がときに延長し、オペラント行動では空間変更による遂行速度遅延を示す統計的境界例が認められた(Hass et al., 1994)。

発生毒性試験では、妊娠ラット(用量群あたり 25 匹)に妊娠 6～15 日に 1 日 6 時間、0、100、360 mg/m^3 濃度で、粒径分布不明のエーロゾル／蒸気の混合物を全身暴露した。妊娠の転帰、胎児成長率、胎児の重要臓器および骨格の発生に NMP の影響はみられなかった。母ラットにも異常な臨床徴候や病変は発現しなかった。最初の 3 日間、100 mg/m^3 に暴露した母動物に嗜眠、呼吸不整が観察された(Lee et al., 1987)。

8.7.2.2 経　皮

発生毒性の用量設定試験で、用量群あたり 3～5 匹の妊娠ラットに対し、妊娠 6～15 日に 0、500、1100、2500 mg/kg 体重/日を経皮暴露した。最高用量では、妊娠 20 日より前に母動物が死亡するか、流産した。1100 mg/kg 体重/日群では母動物の体重増加抑制が生じ、胎児致死性がみられ、66 胎児中 65 体が吸収された。500 mg/kg 体重/日では妊娠・母動物体重・着床・出産に有害作用はなかった(Becci et al., 1982)。

発生毒性試験で、用量群あたり約 22 匹の妊娠ラットに対し、妊娠 6～15 日に 0、75、237、750 mg/kg 体重/日を経皮投与した。最高用量群で、母体・発生毒性が示され、妊娠 20 日に母体体重増加が減少し、胚吸収が増加し、胎児体重が減少し、あわせて胸骨分節欠

如、融合・分裂・過剰肋骨、頭蓋の閉鎖不全、脊椎の骨化不全、環椎および後頭骨の融合、減数または不完全な舌骨などの骨格異常も認められた。軟部組織異常発生率は上昇しなかった。母動物および胎児の NOAEL は 237 mg/kg 体重/日であった。母動物体重の低減は、胚吸収率の上昇と胎児体重の減少によると考えられる(Becci et al., 1982)。

8.7.3 追加研究

このセクションでは、本 CICAD のリスク評価に際し、公表されていないため基礎文献としなかった多数の研究を、NMP の発生への影響を補完するデータとして報告する。

多世代生殖試験で、NMP 50、160、500 mg/kg 体重/日をラットに混餌投与した。第 1 親世代(P_1)は第 1 産仔(F_{1a})および第 2 産仔(F_{1b})を産出する交配・妊娠、その後の授乳・離乳の各期に入る前にそれぞれ暴露した。第 2 親世代($P_2 = F_{1b}$)は P_1 世代と同様、産後 21 日から、第 1 産仔(F_{2a})と第 2 産仔(F_{2b})を産出するまで暴露した。最高用量では親の体重と摂餌量が減少し、仔世代で生存率・成長率がともに低下した。雄の受精能と雌の受胎能を示す指数がわずかに減少した、50 および 160 mg/kg 体重/日の結果では、明確に NOAEL を示すことはできなかった(EXXON, 1991)。

発生毒性の予備試験では、各用量群 5 匹の妊娠ウサギに、NMP(蒸気／エーロゾル; MMAD 3.8～4.0 µm) 0、300、1000、2000 mg/m^3 を、受精後 7～19 日に 1 日 6 時間暴露した。母体毒性として 1000 および 2000 mg/m^3 群で、凝固時間の延長、血漿タンパク量の減少、肝重量の増加がみられた。主試験では、各用量群あたり 15 匹の妊娠ウサギに、NMP(蒸気／エーロゾル; MMAD 2.7～3.5 µm) 0、200、500、1000 mg/m^3 を受精後 7～19 日に 1 日 6 時間、頭部に限定的に暴露したところ、母体毒性を示す徴候は認められなかった。1000 mg/m^3 では、骨格変異(第 13 肋骨[副肋骨])の発生増加という軽度の胎児毒性がみられた(BASF, 1993b)。以上 2 件の試験による発生・母体毒性の NOAEL は 500 mg/m^3 であった(BASF, 1991)。

発生毒性試験で、各用量群 25 匹の妊娠ラットに、0、40、125、400 mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与した。対照群に比べると、母体・胎児毒性が最高用量群で観察され、母体体重増加の減少、胎児体重の減少、胎児発育阻害として示された(EXXON, 1992)。

別の発生毒性試験では(GAF, 1992)、各用量群 20 匹の妊娠ウサギに、NMP 55、175、540 mg/kg 体重/日を、妊娠 6～18 日に経口投与すると、175 および 540 mg/kg 体重/日で母体の体重増加が減少した。540 mg/kg 体重/日では、発生毒性として着床後胚損失、胎児形態変化、心血管および頭蓋骨奇形率の上昇がみられた。

1 日量 997 mg/kg 体重の NMP を妊娠 6～15 日のラットに強制経口投与すると、母体毒性はみられなかったが、胚吸収率が 95%と上昇し、生存胎児 15 匹中 8 匹に奇形が認められた。その他の有害作用として、胎児死亡、胎盤および胎児重量の減少、胎児体長の減少があった。332 mg/kg 体重で有害作用は認められなかったが、胎盤重量が若干減少した。報告されている母体毒性のデータは不十分である(US EPA, 1988)。

妊娠 11～15 日のマウスに、0、1055、2637 mg/kg 体重/日を経口投与すると、高用量群で胚吸収率の上昇、矮小マウス発生率の上昇、胎児の体重および体長の減少、口蓋裂など奇形発生率の上昇がみられた。1055 mg/kg 体重で胚毒性は観察されなかった。発生毒性、母体毒性とも報告は不十分で、器官形成期の一部でしか暴露されていない(US EPA, 1988)。

用量設定試験で、皮膚塗布後のウサギの母体毒性が調べられた。各用量群 15 匹の妊娠ウサギに、40%溶液で NMP 0、400、600、800 mg/kg 体重/日を経皮投与した。母体毒性として、800 mg/kg 体重で凝固時間の延長がみられた(BASF, 1993a)。

発生毒性試験で、各用量群 15 匹の妊娠ウサギに、40%溶液を用いて、NMP 0、100、300、1000 mg/kg 体重/日を受精後 7～19 日に 1 日 6 時間皮膚塗布した。母体毒性徴候は認められなかった。1000 mg/kg 体重/日で、骨格変異(第 13 肋骨[副肋骨])出現頻度上昇という軽度の胎児毒性がみられた(BASF, 1993a)。

妊娠 11～15 日のマウスに 0、630、1570 mg/kg 体重/日を腹腔内投与すると、1570 mg/kg 体重で胚吸収率の上昇、矮小マウス発生頻度の上昇、胎児の体重および体長の減少、口蓋裂など奇形発生率の上昇が生じた。母体毒性は観察されなかった。630 mg/kg 体重/日で胚毒性はみられなかった。この研究で母体毒性に関する情報は示されていないため、結果の検証は困難である(US EPA, 1988)。

14～166 mg/kg 体重の NMP を、妊娠の各相でマウスに単回あるいは複数回腹腔内投与すると、着床後胚損失が増加し、胎児体重が減少した。脳脱出、眼瞼開裂、小眼球、口蓋裂、欠指、短尾、曲尾、頚椎・胸椎の融合・湾曲、胸骨分節・肋骨の融合などの形態異常がみられた。妊娠 7～11 日の反復投与の LOAEL は 74 mg/kg 体重であった。この研究に母体毒性に関する情報はないため、この結果の検証は困難である(Schmidt, 1976)。

8.8 免疫学的および神経学的影響

ラットの 28 日間経口投与試験では、高用量群で免疫系への影響(雌ラットの胸腺萎縮、

雌雄の白血球減少)が報告されている(§8.3 参照)。

9. ヒトへの影響

23 歳の検査技師が、妊娠 20 週まで NMP の職業性暴露を受けた。NMP は室温で取り扱われるため、おそらく肺経由の取込みは重大ではないとみられる。妊娠 16 週には、NMP を用いたガラス製品を手洗いしたり、流出した NMP を洗浄したため、皮膚を介した取込量は多かったと考えられる。流出事故後の 4 日間に、不定愁訴、頭痛、吐き気がみられた。妊娠 14 週の健診で、発育遅延の徴候は認められなかったが、25 週に胎児の発育遅延徴候が発現し、31 週で死産となった。この妊娠期の死産は異例である。しかし、暴露値が不明のため、NMP 暴露が原因かどうか見極めることはできない(Solomon et al., 1996; Bower, 1997)。

ヒト被験者(n = 50)に擦傷皮膚への 24 時間貼付試験を計 15 回実施すると、軽度～中等度の一過性刺激が引き起こされた。接触感作の徴候は観察されなかった。NMP を洗浄剤(Leira et al., 1992)または塗膜剥離剤(Åkesson & Jönsson, 2000c)として用いると、NMP の皮膚への直接接触から、発赤、腫脹、肥厚、疼痛性小水疱が生じた。

NMP 最高濃度 280 mg/m^3 の作業区域で暴露した労働者に、重篤な眼刺激と頭痛が報告された。暴露値(活性炭にサンプリング後トレーサガス法)および反応(観察および簡易聴取り調査)の評価で、濃度–反応関係を明らかにすることはできない(Beaulieu & Schmerber, 1991)。自発的被験者 6 名に 10、25、50 mg/m^3 を 8 時間チャンバ内で暴露して、暴露開始前と 16 時間後まで 2 時間ごとに、0(無症状)～10(不耐)に尺度を設定した質問票を用いて、症状が記録された。被験者に、眼または気道刺激；空咳、鼻分泌、鼻閉塞、くしゃみ、口腔および咽頭におけるかゆみや乾燥、または上気道のその他の症状；かゆみ、分泌、ピリピリする痛み、視覚障害、または頭痛、めまい、吐き気などの症状；その他の症状はいずれも示されなかった。2 名は 50 mg/m^3 で臭いを感知した。各濃度の暴露前後に計測した、1 秒量、肺活量、最大努力肺活量で示された呼吸機能検査値に有意差は認められなかった。継続的に音響鼻腔計測法(acoustic rhinometry)で評価しても鼻腔に急性の変化はなかった。この研究ではそれほど著明な影響は観察されなかったものの、被験者がわずか 6 名だったため、検出できなかった可能性もある(Åkesson & Paulsson, 1997)。

疫学的研究は確認されなかった。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

淡水グッピー(*Poecilia reticulata*)を用いた NMP 急性毒性に関する止水試験で、名目濃度による 96 時間 LC_{50} は 2670 mg/L であった(Weisbrod & Seyring, 1980)。

IUCLID(1995)で報告された未検証の研究結果によると、NMP の魚類、甲殻類、藻類、バクテリアに対する急性毒性は低い(短期 LC_{50} または EC_{50} ＞500 mg/L)。水生生物に対する長期毒性に関するデータは確認されていない。

10.2 陸生環境

陸生種について新たに検証された毒性データはない。しかし、鳥類に対する過去の短期研究の結果が IUCLID(1995)で何件か確認された。これらのデータによると、単回経口投与したときの急性毒性の LD_{50} は＞2000 mg/kg 体重、また混餌投与後の亜急性毒性の LC_{50} は＞5000 mg/kg 飼料と低い。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヒトの NMP 暴露の影響に関するデータは少ない。したがって毒性評価は動物のデータに基づいている。

NMP は気道および胃腸管に加え、皮膚からも効率よく吸収され、全臓器に急速に分布する。静脈内投与後、投与量のうちかなりの部分が精巣で回収された。

NMP の急性毒性は弱い。ラットにおいて、全身暴露で急性毒性を示す空気中濃度は、頭部限定暴露の 3 分の 1 であった。

自発的被験者へのチャンバ試験で、NMP 蒸気単回暴露では 50 mg/m^3 まで自発的被験者に眼や気道に刺激関連の症状は引き起こされなかった。実験動物では、1000 mg/m^3 の反

復吸入投与後の気道や経口投与後の幽門管および胃腸管に、局所刺激作用は認められなかった。

洗浄剤や塗膜剥離剤として NMP 液を使用したヒトに、皮膚刺激が認められた。ヒトにおける擦傷皮膚への反復貼付試験で皮膚刺激能は低く、ウサギの皮膚一次刺激試験でも同様の報告がある。ヒトおよび動物への皮膚感作能はなく、動物には中等度の眼刺激を引き起こす。

ラットの 2 年吸入試験で発がん性は示されなかった。一連の *in vitro* および *in vivo* 試験で遺伝毒性は報告されていない。

ラットに対する 1000 mg/m^3 の 2 週間反復全身暴露で、多数の死亡が確認され、剖検では骨髄毒性およびリンパ系組織萎縮が明らかになった。

吸入暴露によってラット雄の生殖器系や精液の質に変化はなかった。非経口投与や母体毒性量の投与で、実験動物に胎児毒性や催奇形性がみられた。

ある吸入試験の報告によると、478 mg/m^3 で母体毒性の臨床徴候がないまま胎児体重がわずかに減少し、41、206、478 mg/m^3 で非用量依存性・一過性に少量の仔体重減少がみられた(Solomon et al., 1995)。ラット仔体重の一過性の減少、出生後の一部発生段階の遅延、多数の機能的神経行動試験の一部でみられる障害が、母体体重増加がわずかに減少する 622 mg/m^3 で観察された(Hass et al., 1994)。別の試験では、母体に臨床徴候を示さない 680 mg/m^3 で、母動物あたりの着床数や生存胎児数に有意な影響がないままの着床前胚損失や、骨格変異や骨化遅延発生率の上昇が報告されているが、奇形率は上昇しなかった(Hass et al., 1995)。また別のラット試験で、最高濃度の 360 mg/m^3 では、妊娠の転帰、胎児成長率、胎児の主要臓器や骨格の発達に暴露の影響は認められなかった(Lee et al., 1987)。

少数の動物を用いた NMP 皮膚暴露に関する投与量設定試験で、1 日量 2500 mg/kg 体重では妊娠 20 日を迎える前に母動物が全数死亡または流産し、1100 mg/kg 体重で 66 胎児中 65 体が吸収され、母体の体重増加が抑制された。500 mg/kg 体重では、妊娠、母体体重、着床、出産に有害影響はなかった。適正数の動物を用いた追加試験では、妊娠 6～15 日の 750 mg/kg 体重投与で母体体重増加抑制、胚吸収増加、胎児体重減少が生じ、骨格異常や骨化の遅延／不全が引き起こされたが、軟部組織異常の発生率は増加しなかった。75 や 237 mg/kg 体重/日といった低用量では影響は認められなかった(Becci et al., 1982)。

文献が未発表の試験では、骨格変異、胎児体重の抑制や、また母体毒性を示す用量で、軟部組織の奇形が確認されている。これらの試験は、詳細がほとんど分からないため、評価の対象にはできない。

11.1.2 *N*-メチル-2-ピロリドンの耐容摂取量・耐容濃度および指針値設定基準

高用量や母体毒性を示す量では、奇形など発生への有害影響が認められる。しかし、母体毒性への NOAEL に近い量での影響が少ないか、神経行動毒性が考えられる場合のように、別個の研究で確認する必要がある。しかしリスク評価に関して言えば、生殖毒性試験やその他のエンドポイントに関する試験で得られた耐容摂取量と耐容濃度は近似値である。

4～13 週反復吸入暴露試験で、死亡率、造血・リンパ系臓器に及ぼす影響、鼻の刺激に基づき得られた NOAEL は、500 mg/m^3 である(BASF, 1994)。耐容濃度(TC)は次式で計算される。

TC = [500 mg/m^3 × (6/24) × (5/7)] ／ 300

= 0.3 mg/m^3

- 500 mg/m^3 は NOAEL
- 6/24 および 5/7 は、動物実験の間欠暴露のヒトの継続暴露への調整係数
- 300 は合成不確実係数。NMP のデータがないときは、不確実係数はデフォルト値、すなわち種差に 10、ヒトの個体差に 10、90 日試験から生涯にわたる暴露の調整に 3 をあてる(IPCS, 1994)。

Lee ら(1987)の長期試験での LOAEL 400 mg/m^3 を考えると、耐容濃度も近似値であるとみられる。

生殖試験で、大半は母動物の変化を伴う子孫への影響が 500 mg/m^3 で全般的に観察され、無作用量は 360 mg/m^3 と報告された(Lee et al., 1987)。TC は以下のようになる。

TC = [360 mg/m^3 × (6/24)] ／ 100

= 0.9 mg/m^3

皮膚暴露では、生殖毒性 NOAEL 237 mg/kg 体重/日を開始点として用いると(Becci et al., 1982)、TC は以下のように求められる。

TC = 237 mg/kg 体重/日／ 100

= 2.37 mg/kg 体重/日

経口暴露では、E.I. du Pont de Nemours and Company(1995b)による 90 日試験で得た

NOAEL 169 mg/kg 体重/日と、上記の 90 日吸入試験と同じデフォルトの不確実係数を用いると、TC は以下のようになる。

TC　=　169 mg/kg 体重/日／ 300

　　=　0.6 mg/kg 体重/日

11.1.3　リスクの総合判定例

一般住民の暴露に関するデータは存在せず、職業性暴露に関する情報も非常に少ないので、意味のあるリスクの総合判定は実施できない。

11.1.4　健康への影響評価の不確実性

NMP 吸入暴露後に生殖への影響が観察された。しかし、実験動物での他の影響に基づくと、TC 計算値は生殖への影響に対しても有効である。経皮(生殖毒性試験)および経口(90 日毒性試験)耐容摂取量の計算には異なるエンドポイントが用いられているが、これらの試験で得られた耐容摂取量はいずれも近似値である。皮膚および胃腸管からはともに非常に効率的に吸収されるので、生殖毒性試験にすべての重みを与えるかどうかということは、リスクの総合判定の観点からもやはり重要であるとは言えない。

一日耐容摂取量は吸入とその他の暴露経路では大きな違いがある。吸入 TC を 0.3 mg/m^3 とすると、吸入による一日総摂取量は[0.3 mg/m^3 × 20 m^3/日]／64 kg = 0.1 mg/kg 体重/日(20 m^3 は一日呼吸量、64 kg はヒトの平均体重)、他の経路による総摂取量の約 5～15%である。NMP の吸入毒性が不均衡なほど強い理由は不明である。このような吸入毒性のアンバランスは経口・経皮 LD_{50}／短期 LC_{50} でも明らかである。LD_{50}(経口、経皮、ラット)は約 5000 mg/kg 体重だが、1000 mg/m^3 の 2 週間暴露(6 時間／日×5 日／週)(総用量計算値は約 300 mg/kg 体重)では 10 匹中 9 匹が死に至る。

NMP 吸入毒性は暴露条件により大きなばらつきがあり、この違いに明らかな説明はなされていない。

NMP 吸入暴露による危険有害性とリスクについて確実に分析するには、さらに試験を重ねる必要がある。

11.2　環境への影響評価

NMP は大気には揮発性排出物質として、また都市下水や産業廃水の一成分として放出

されるため、もっとも関わりが深い環境コンパートメントは水と大気とみられる。土壌中での移動性が高いため、地下水の汚染経路としては埋立地からの漏出が考えられる。大気からは湿性沈着またはヒドロキシラジカル反応により除去されるとみられる。加水分解による化学変化は起きないが、好気条件下では急速に生分解される。生物濃縮は見込まれない。

信頼性の高い生態毒性学的データはほとんどない。しかし、水生種(魚類、甲殻類、藻類、バクテリア)および陸生種(鳥類)に関する短期試験の結果によると、NMP の急性毒性は弱い。

環境濃度の測定データもごくわずかしか確認されていない。現在ある生態毒性学的データは完全に検証されるまで質的リスク評価に用いるべきではない。しかしながら、生分解性をもち、生物濃縮傾向がなく、急性水生毒性が低いことから、暫定的な結論として、NMP は環境に対し重大なリスクにはならないとみられる。

12. 国際機関によるこれまでの評価

過去の文献による評価は確認できなかった。

参考文献

Åkesson B (1994) *N*-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete och hälsa*, 40:1–24.

Åkesson B, Jönsson B (1997) Major metabolic pathway for *N*-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug metabolism and disposition*, 25:267–269.

Åkesson B, Jönsson B (2000a) Biological monitoring of *N*-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 26:213–218.

Åkesson B, Jönsson BAG (2000b) Dermal absorption study on *N*-methyl-2-pyrrolidone in male and female volunteers. In: *26th International Congress on Occupational Health, Singapore* (Abstract OT1390).

Åkesson B, Jönsson B (2000c) *Occupational study in paint stripping industries. Draft report.* Lund, University Hospital, Department of Occupational & Environmental Health.

Åkesson B, Paulsson (1997) Experimental exposure of male volunteers to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occupational and environmental medicine*, 54:236–240.

Andersson B, Andersson K (1991) Determination of heterocyclic tertiary amines in air. *Applied occupational and environmental hygiene*, 6:40–43.

Ansell JM, Fowler JA (1988) The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected *N*-alkyl-2-pyrrolidones. *Food and chemical toxicology*, 26:475–479.

Anundi H, Lind M-L, Friis L, Itkes N, Langworth S, Edling C (1993) High exposures to organic solvents among graffiti removers. *International archives of occupational and environmental health*, 65:247–251.

Anundi H, Langworth S, Johanson G, Lind M-L, Åkesson B, Friis L, Itkes N, Söderman E, Jonsson BA, Edling C (2000) Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *International archives of occupational and environmental health*, 73(8):561–569.

Atkinson R (1987) A structure–activity relationship for the estimation of rate constants for the gas-phase reactions of OH radicals with organic compounds. *International journal of chemical kinetics*, 19:799–828 [cited in HSDB, 1997].

Barry BW (1987) Mode of action of penetration enhancers in human skin. *Journal of controlled release*, 6:85–97.

Bartek ML, LaBudde JA, Maibach HI (1972) Skin permeability *in vivo*: rat, rabbit, and man. *Journal of investigative dermatology*, 58:114–123.

Bartsch W, Sponer G, Dietmann K, Fuchs G (1976) Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. *Arzneimittel-Forschung*, 26:1581–1583.

BASF (1963) *Report on the study of the primary irritation/corrosion to the intact skin of rabbits to N-methylpyrrolidone dist. XIII/27; rabbit skin*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft.

BASF (1976) *Mutagenicity testing of N-methylpyrrolidone in Chinese hamsters after a 6 week inhalation period*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Report No. 1581-5).

BASF (1978a) *Evaluation of the toxicity of N-methylpyrrolidone in the rat by the 4 week oral intubation test.* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (XXV/436).

BASF (1978b) *Ames test for N-methylpyrrolidone*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Report No. 77/585).

BASF (1988) *Prüfung der akuten inhalationstoxizität LC50 von N-methylpyrrolidone als Flüssigkeitsaerosol an Ratten. Exposition über 4 Stunden.* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 13I0548/877054).

BASF (1991) *Range-finding study for the maternal inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone in pregnant rabbits*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 21R0544/90049).

BASF (1992) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone in rats. 14-day study. Head-nose exposure to a liquid aerosol.* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0794/87088).

BASF (1993a) *Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after dermal application*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 44R0544/90078).

BASF (1993b) *Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after inhalation of vapor–aerosol mixtures.* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 41R0544/90100).

BASF (1994) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol in rats. 90 day test*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 50I0544/90061).

BASF (1995a) *Respiration measurement during 2-week inhalation of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol/vapour in rats. Whole body exposure (fine/generation mode).* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89054).

BASF (1995b) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 4 week test whole body exposure (coarse/dry mode).* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89023).

BASF (1995c) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (fine/dry generation mode).* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89042).

BASF (1995d) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (coarse/wet mode).* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89044).

BASF (1995e) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (fine/wet generation mode)*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89045).

BASF (1995f) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone (25% aqueous solution) as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (coarse/wet generation mode).* Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89070).

BASF (1995g) *Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol vapour in rats. 2 week test. Comparison between whole-body and head-nose*

exposure (coarse/wet generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0587/89069).

Beaulieu HJ, Schmerber KR (1991) M-pyrol (NMP) use in the microelectronics industry. *Applied occupational and environmental hygiene*, 6:874–880.

Becci PJ, Knickerbocker MJ, Reagan EL, Parent RA, Llewellyn WB (1982) Teratogenicity study of *N*-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. *Fundamental and applied toxicology*, 2:73–76.

Becci PJ, Gephart LA, Koschier FJ, Johnson WD, Burnette LW (1983) Subchronic feeding study in beagle dogs on *N*-methylpyrrolidone. *Journal of applied toxicology*, 3:83–86.

Blome H, Hennig M (1984) Messung ausgewählter aliphatischer und aromatischer Amine in der Luft von Arbeitsbereichen. *Staub-Reinhaltung der Luft*, 44:27–32.

Bower DB (1997) Letters to the editor: Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone. *Journal of occupational and environmental medicine*, 39:393–394.

Bursey JT, Pellizzari ED (1982) *Analysis of industrial wastewater for organic pollutants in consent degree survey.* Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute [cited in HSDB, 1997].

Chow ST, Ng TL (1983) The biodegradation of *N*-methyl-2-pyrrolidone in water by sewage bacteria. *Water research*, 17:117–118 [cited in Åkesson, 1994; HSDB, 1997].

Clark B, Furlong JW, Ladner A, Slovak AJM (1984) Dermal toxicity of dimethyl acetylene dicarboxylate, *N*-methyl pyrrolidone, triethylene glycol dimethyl ether, dioxane and tetralin in the rat. *IRCS medical science library compendium*, 12:296–297.

Dobson KR, Stephenson M, Greenfield PF, Bell PRF (1985) Identification and treatability of organics in oil shale retort water. *Water research*, 19:849–856 [cited in HSDB, 1997].

Draize JH, Woodward G, Calvery HO (1944) Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 82:377–390.

E.I. du Pont de Nemours and Company (1976a) *Mutagenicity in the mouse lymphoma L5178Y cell line* (Haskell Laboratory Report No. 677-76).

E.I. du Pont de Nemours and Company (1976b) *Primary skin irritation and sensitization test on guinea pigs* (Haskell Laboratory Report No. 307-776).

E.I. du Pont de Nemours and Company (1977) *Four week inhalation range-finding test on 1-methyl-2-pyrrolidone* (Haskell Laboratory Report No. 582-77).

E.I. du Pont de Nemours and Company (1995a) *Oral, dermal, and inhalation pharmacokinetics and disposition of [2-^{14}C] in the rat* (Medical Research Project No. 9720-001).

E.I. du Pont de Nemours and Company (1995b) *Subchronic oral toxicity: 90 day feeding and neurotoxicity study in rats with N-methylpyrrolidone* (Medical Research Project No. 9737-001).

Engelhardt G, Fleig H (1993) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutation research*, 298:149–155.

EXXON (1991) *Multigeneration rat reproduction study with N-methylpyrrolidone.* Biomedical Science, Inc.; Study for GAF Corp. (USA) (Project No. 236535, 26 November 1991).

EXXON (1992) *Developmental toxicity study in rats with N-methylpyrrolidone.* EXXON Biomedical Science, Inc. (Project No. 136534).

Farley FF (1977) Photochemical reactivity classification of hydrocarbons and other organic compounds. In: *Proceedings of the International Conference on Photochemical Oxidant Pollution and Its Control*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory, pp. 713–726 (NTIS PB 264232; EPA-600/3-77-00la) [cited in HSDB, 1997].

Fries AS, Hass U, Jakobsen BM, Jelnes JE, Lund SP, Simonsen L (1992) *Toxic effects of N-methylpyrrolidone on foetal development, the central nervous system, testes and semen in rats*. Copenhagen, Arbeijdsmiljøfondet (Report 790037).

GAF (1988) *Mutagenicity test on N-methylpyrrolidone in the rat primary hepatocyte UDS assay.* Wayne, NJ, GAF Chemicals Corporation (HLA Study 10194-0-447).

GAF (1992) *Developmental toxicity study in New Zealand White rabbits.* Prepared by GAF Chemicals Corporation, Wayne, NJ, for the International Research and Development Corporation.

Gordon A, Gordon M (1981) Analysis of volatile organic compounds in a textile finishing plant effluent. *Transactions of the Kentucky Academy of Science*, 42:149–157 [cited in Åkesson, 1994; HSDB, 1997].

Gulyas H, Reich M, Eickhoff HP, Holst HJ, Sekoulov I (1993) Identifizierung organischerEinzelsubstanzen in Ablaufen biologischer Klaranlagen. *GWF, Gas-Wasserfach: Wasser/Abwasser*, 134:486–491.

Hass U, Jakobsen BM, Lund SP (1994) Effects of prenatal exposure to *N*-methylpyrrolidone on postnatal developmental in rat. *Pharmacology and toxicology*, 76:406–409.

Hass U, Lund SP, Elsner J (1995) Developmental toxicity of inhaled *N*-methylpyrrolidone in the rat. *Neurotoxicology and teratology*, 16:241–249.

Hine J, Mookerjee PK (1975) Structural effects on rates and equilibriums. XIX. Intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlations in terms of structural contributions. *Journal of organic chemistry*, 40:292–298 [cited in HSDB, 1997].

HSDB (1997) *Hazardous substances data bank* (November 1997). Bethesda, MD, US National Library of Medicine.

HSE (1997) *N-Methyl-2-pyrrolidone: Risk assessment document EH72/1.* Sudbury, Suffolk, HSE Books (ISBN 0 7176 1528 6.0).

Huntingdon Life Sciences (1998) *[^{14}C]-N-methylpyrrolidone: Topical application: dermal absorption study in the rat.* Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card — N-Methyl-2-pyrrolidone.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

ISP (undated) *M-Pyrol; N-methyl-2-pyrrolidone handbook with toxicity overview supplement.* New York, NY, International Specialty Products, Chemical Division.

IUCLID (1995) *International uniform chemical information database*. Ispra, European Chemicals Bureau.

Jönsson BAG, Åkesson B (1997a) Determination of 5-hydroxy-*N*-methylpyrrolidone and 2-hydroxy-*N*-methylsuccinimide in human urine. *Journal of chromatography B*, 694:351–357.

Jönsson BAG, Åkesson B (1997b) Analysis of 5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone and 2-hydroxy-*N*-methylsuccinimide in plasma. *Chromatographia*, 46:141–144.

Jönsson BAG, Åkesson B (1997c) Determination of *N*-methylsuccinimide and 2-hydroxy-*N*-methylsuccinimide in human urine and plasma. *Journal of chromatography B*, 704:151–158.

Lee KP, Chromey NC, Culik R, Barnes JR, Schneider PW (1987) Toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic and two-year inhalation studies. *Fundamental and applied toxicology*, 9:222–235.

Leira HL, Tilitnes A, Svendsen K, Vetlesen L (1992) Irritant cutaneous reactions to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact dermatitis*, 27:148–150.

Lesage S (1991) Characterization of groundwater contaminants using dynamic thermal stripping and adsorption/thermal desorption-GC-MS. *Fresenius journal of analytical chemistry*, 339:516–527.

Levy A (1973) The photochemical smog reactivity of organic solvents. *American Chemical Society advances in chemistry series*, 124:70–94 [cited in HSDB, 1997].

Lucas SV (1984) *GC/MS analysis of organics in drinking water concentrates and advanced waste treatment concentrates. Vol. 3.* Columbus, OH, US Environmental Protection Agency (EPA-600/1-84-020; NTIS PB85-128247) [cited in HSDB, 1997].

Mackay D (1979) Finding fugacity feasible. *Environmental science and technology*, 13:1218–1223.

Mackay D, Paterson S (1981) Calculating fugacity. *Environmental science and technology*, 15:1006–1014.

Mackay D, Paterson S (1982) Fugacity revisited — the fugacity approach to environmental transport. *Environmental science and technology*, 16:654A–660A.

Malek DE, Malley LA, Slone TW, Elliot GS, Kennedy GL, Mellert W, Deckardt C, Hildebrand B, Murphy SR, Bower DB, Wright GA (1997) Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with *N*-methylpyrrolidone (NMP). *Drug and chemical toxicity*, 20:63–67.

Maron D, Katzenellenbogen J, Ames BN (1981) Compatibility of organic solvents with the *Salmonella*/microsome test. *Mutation research*, 88:343–350.

Matsui S, Murakami T, Sasaki T, Hirose Y, Iguma Y (1975) Activated sludge degradability of organic substances in the wastewater of the Kashima petroleum and petrochemical industrial complex in Japan. *Progress in water technology*, 7:645–659 [cited in HSDB, 1997].

Matsui S, Okawa Y, Ota R (1988) Experience of 16 years of operation and maintenance of the Fukashiba industrial wastewater treatment plant of the Kashima petrochemical complex — II. Biodegradability of 37 organic substances and 28 process wastewaters. *Water science and technology*, 20:201–210 [cited in HSDB, 1997].

Mayer VW, Goin CJ, Taylor-Mayer RE (1988) Aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae* by two solvent compounds, 1-methyl-2-pyrrolidinone and 2-pyrrolidinone. *Environmental and molecular mutagenesis*, 11:31–40.

Midgley I, Hood AJ, Chasseud LF, Brindley CJ, Baughman S, Allan G (1992) Percutaneous absorption of co-administered *N*-methyl-2-[^{14}C]pyrrolidone and 2-[^{14}C]pyrrolidone for rats. *Food and chemical toxicology*, 30:57–64.

MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan compiled under the supervision of Chemical Products Safety Division, Basic Industries Bureau, Ministry of International Trade and Industry, Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection & Testing Institute (ISBN 4-89074-101-1).

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 8:1–119.

Priborsky J, Mühlbachova E (1990) Evaluation of *in vitro* percutaneous absorption across human skin and in animal models. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 42:468–472.

Ravn-Jonsen A, Edelflors S, Hass U, Lund SP (1992) The kinetics of *N*-methyl-2-pyrrolidone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats. *Toxicology letters (supplement 136),* Abstract P5/P8.

Rowe EH, Tullos LF Jr (1980) Lube solvents no threat to waste treatment. *Hydrocarbon processing*, 59:63–65 [cited in HSDB, 1997].

RTI (1990) *Absorption, distribution, metabolism and elimination of N-methyl-2-pyrrolidone in rats after oral and dermal administration.* Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute (Report RTI/3662/00-13P).

Schmidt R (1976) Tierexperimentelle Untersuchungen zur embryotoxischen und teratogenen Wirkung von *N*-Methyl-Pyrrolidon (NMP). *Biologische Rundschau*, 14:38–41.

Shaver TN (1984) Fate of ethephon and *N*-methyl-pyrrolidone in soil and cotton plants. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 13:335–340 [cited in HSDB, 1997].

Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK (1996) Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone. *Journal of occupational and environmental medicine*, 38:705–713.

Solomon HM, Burgess BA, Kennedy GL Jr, Staples RE (1995) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): Reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug and chemical toxicology*, 18:271–293.

Swann RL, Laskowski DA, McCall PJ, Vanderkuy K, Dishburger HJ (1983) A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol–water partition coefficient, soil sorption constant, water to rain ratio, and water solubility. *Residue reviews*, 85:17–28 [cited in HSDB, 1997].

Syamsiah S, Krol A, Sly L, Bell P (1993) Adsorption and microbial degradation of organic compounds in oil shale retort water. *Fuel*, 72:855–861.

Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbehoej J (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *American Industrial Hygiene Association journal*, 56:651–660.

US EPA (1988) Letter from Ciba-Geigy Corp. to the US Environmental Protection Agency regarding initial information on studies demonstrating embryolethality in both the mouse and rat with *N*-methylpyrrolidone (NTIS: OTS0513411; EPA Document I.D. 88-880000001).

Weisbrod D, Seyring B (1980) Comparative studies on acute toxicity to warm-blooded animals and fish of technical solvent *N*-methylpyrrolidin-2-one and *N*-methyl-*epsilon*-caprolactam. In: Mueller KR, ed. *Toxikologische und Analytische Probleme bei Loesungsmittelexpositionen.* Report from conference held in 1979. Leipzig, Karl-Marx University.

Wells D, Digenis GA (1988) Disposition and metabolism of double-labelled [^{3}H and ^{14}C] *N*-methyl-2-pyrrolidone in the rat. *Drug metabolism and disposition*, 16:243–249.

Wells D, Thomas H, Digenis GA (1988) Mutagenicity and cytotoxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone and 4-(methylamino) butanoic acid in the *Salmonella* microsome assay. *Journal of applied toxicology*, 8:135–139.

Wells D, Hawi AA, Digenis GA (1992) Isolation and identification of the major urinary metabolite of *N*-methylpyrrolidone in the rat. *Drug metabolism and disposition*, 20:124–126.

Zahn R, Wellens H (1980) Testing of biodegradability in the batch experiment — further experiences and new applicabilities. *Zeitschrift für Wasser- und Abwasser-Forschung*, 13:1–7 [cited in HSDB, 1997].

Zimmermann FK, Holzwarth ULI, Scheel I, Resnick MA (1988) Aprotoic polar solvents that affect brain tubulin aggregation *in vitro* induce aneuploidy in yeast cells growing at low temperatures. *Mutation research*, 201:431–442.

添付資料1 — 原資料

Åkesson (1994): *N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP)*, Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, *Arbete och hälsa*, 40:1–24

Nordic Expert Group作成の、NMPに関する*Arbete och hälsa*(ISSN 0346-7821; ISBN 91-7045- 288-1)の入手先は以下のとおり。

National Institute of Working Life
Publications Department
S-171 84 Solna
Sweden

Nordic Expert GroupのCriteria Documentシリーズ用に作成された文書(焦点はヒトの健康のみ)の草案は、まず同グループのあるメンバーからピアレビューを受けた。次に、NMPについて豊富な知識をもつか、NMPの影響が大きい分野の専門家であると選任されたメンバー全員に、回覧・レビューされた。さらに、同グループの特別編成メンバーを含むレビュー委員会が必要に応じ随時開催され、レビューを受けた。

HSE (1997): *N-Methyl-2-pyrrolidone: Risk assessment document EH72/10*, Sudbury, Suffolk, HSE Books

著者らの草案は、まず毒性学者を主に、疫学や職業衛生学など他の関連分野を含む約10人のHSE専門家グループによるレビューを受けた。次に、修正された草稿の毒性に関する部分が、英国保健省(Department of Health)の毒性学者によるレビューを受けた。その後、本文書全体が、英国保健安全委員会(Health and Safety Commission)の三者諮問委員会(tripartite advisory committee)、毒性化学物質評価作業部会(Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals)(WATCH)によるレビューを受けた。本委員会は、産業界、労働組合、および学界の、毒性および職業保健衛生分野の専門家で構成されている。

ピアレビュー時の WATCH のメンバーは以下のとおりである。

Mr Steve Bailey (Confederation of British Industries)
Professor Jim Bridges (University of Surrey)
Dr Ian Guest (Confederation of British Industries)

Dr Alastair Hay (Trades Union Congress)
Dr Jenny Leeser (Confederation of British Industries)
Dr Len Levy (Institute of Occupational Hygiene, Birmingham)
Dr Mike Molyneux (Confederation of British Industries)
Mr Alan Moses (Confederation of British Industries)
Dr Ron Owen (Trades Union Congress)
Mr Jim Sanderson (Independant Consultant)
Dr Mike Sharratt (University of Surrey)

HSDB (1997): *Hazardous substances data bank*, Bethesda, MD, National Library of Medicine

本CICADに使用した版のHSDBは、CD-ROM CHEM-BANK (February 1998)に収載されている。発行元は以下のとおり。

Silver Platter Information Inc.
100 River Ridge Drive
Norwood, MA 02062-5043
USA

HSDBは、カナダ労働安全衛生センター(Canadian Centre for Occupational Health and Safety)によるCD-ROM (CCINFOdisc D2)、およびData-Star、DIMDI、STN International、TOXNETからオンラインでも入手できる。HSDBは米国国立医学図書館のToxicology Data Network (TOXNET)に構築・レビュー・維持運営されるデータバンクであり、専門家からなる委員会(Scientific Review Panel)に助言やピアレビューを受けている。HSDBから本CICADに転載した全データは、最高レベルのピアレビューを受けたことを示すものとして、他のデータより優先される。NMPのデータに関する最終改訂ないし修正は、1997年11月に実施された。

添付資料 2 — CICAD ピアレビュー

N-メチル-2-ピロリドンに関する CICAD 草案は、IPCS 窓口機関や参加機関と連絡をとった後、検討のため IPCS が認定した機関と組織、ならびに専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた。

A. Aitio, World Health Organization, Switzerland
M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada
R. Benson, US Environmental Protection Agency Region VIII, USA
R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom
R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, USA
P. Edwards, Department of Health, United Kingdom
T. Fortoul, National University of Mexico, Mexico
E. Frantik, National institute of Public Health, Czech Republic
R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany
R. Montaigne, European Chemical Industry Council (CEFIC), Belgium
D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia
P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, People's Republic of China

添付資料3　CICAD最終検討委員会

スウェーデン　ストックホルム、1999 年 5 月 25～28 日

メンバー

Mr H. Abadin, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr B. Åkesson, Department of Occupational and Environmental Health, University Hospital, Lund, Sweden

Dr T. Berzins (議長), National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Dobson (報告者), Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Dr A. Nishikawa, National Institute of Health Sciences, Division of Pathology, Tokyo, Japan

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Ms D. Willcocks (副議長), Chemical Assessment Division, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe Australia), Sydney, Australia

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Dr N. Drouot (representing the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals [ECETOC]), Elf Atochem, DSE-P Industrial Toxicology Department, Paris, France

Ms S. Karlsson, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr A. Löf, National Institute of Working Life, Solna, Sweden

Dr A. Poole (representing the European Chemical Industry Council [CEFIC]), Dow Europe S.A., Horgen, Switzerland

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Institute for Toxicology, GSF – National Research Center for Environment and Health, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

事務局

Dr A. Aitio, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Division of Health and Environment, World Health Organization, Regional Office for the Americas/Pan American Sanitary Bureau, Washington, DC, USA

Dr M. Younes, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

N-メチル-2-ピロリドン　　ICSC番号:0513

N-メチル-2-ピロリドン
N-METHYL-2-PYRROLIDONE
1-Methyl-2-pyrrolidinone
1-Methyl-2-pyrrolidone
N-Methylpyrrolidone
C_5H_9NO
分子量:99.1

CAS登録番号:872-50-4
RTECS番号:UY5790000
ICSC番号:0513
EC番号:606-021-00-7

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。 火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素
爆発	96℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	96℃以上では、密閉系および換気。	
身体への暴露		**ミストの発生を防ぐ！**	
吸入	頭痛	換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 皮膚の乾燥、発赤	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み、かすみ眼	安全眼鏡	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。**吐かせない。** 医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)	・酸化剤、ゴム、プラスチック、アルミニウム、軽金属から離しておく。 ・乾燥。 ・床面に沿って換気。	・EU分類 記号：Xi R：36/38 S：(2-)41

重要データは 次ページ参照

ICSC番号:0513　　Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

N-メチル-2-ピロリドン　　ICSC番号:0513

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の吸湿性液体。熱に暴露すると黄変する。

物理的危険性:

化学的危険性:
加熱や燃焼により分解し、窒素酸化物、一酸化炭素を含む有毒なフュームを生じる。アルミニウム、軽金属、ゴム、プラスチックを侵す。

許容濃度:
TLV は設定されていない。
MAK：20 ppm, 82 mg/m³; ピーク暴露限度カテゴリー：II(2); 皮膚吸収(H); 妊娠中のリスクグループ：C; (DFG 2005) (訳注：詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路：吸入、経皮

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気は汚染されても有害濃度に達しないか、達してもきわめて遅い。しかし噴霧または拡散すると、かなり急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚を刺激する。この液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を引き起こすことがある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点：202℃
・融点：−24℃
・比重(水=1)：1.03
・水への溶解性：非常によく溶ける

・蒸気圧：66 Pa(25℃)
・相対蒸気密度(空気＝1)：3.4
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気＝1)：1.00
・引火点：96℃(O.C.)
・発火温度：270℃
・爆発限界：0.99〜3.9 vol%(空気中)

環境に関するデータ

注

・この物質は他の物質の皮膚浸透性を増強する。
・この物質の人の健康への影響に関するデータが不十分なので、最大の注意を払う必要がある。

NFPA(米国防火協会)コード：H(健康危険性)2；F(燃焼危険性)1；R(反応危険性)0；

付加情報

ICSC番号:0513
更新日：1997.04

N-メチル-2-ピロリドン

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC(国際化学物質安全性カード)日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。

http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。