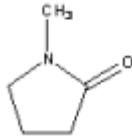


物質名	N-メチル-2-ピロリドン		DB-47
別名	N-メチルピロリドン	構造式 	
CAS番号	872-50-4		
PRTR番号	—		
化審法番号	5-113		
分子式	C ₅ H ₉ NO	分子量	99.13
沸点	202°C ¹⁾	融点	-24°C ¹⁾
蒸気圧	3.45 × 10 ⁻¹ mmHg (25°C、実測値) ²⁾	換算係数	1 ppm = 4.05 mg/m ³ (25°C)
分配係数 (log P _{ow})	-0.38 (実測値) ¹⁾	水溶性	1 × 10 ⁶ mg/L (25°C、実測値) ³⁾

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD ₅₀	5,130 mg/kg ⁴⁾
ラット	経口	LD ₅₀	3,914 mg/kg ⁴⁾
ラット	吸入	LCL ₀	1,000 mg/m ⁴⁾

中・長期毒性

- ラットに0、0.2、0.6、1.8、3%の濃度で28日間混餌投与(雄で0、149、429、1,234、2,019 mg/kg/day、雌で0、161、493、1,548、2,268 mg/kg/day)した結果、1.8%以上の群の雌雄で小葉中心部の肝細胞肥大の発生率の増加、1.8%以上の群の雄及び3%群の雌で体重増加の抑制、3%群の雌雄で骨髄形成不全、雌で胸腺の萎縮の発生率の増加を認めた⁵⁾。この結果から、NOAELを0.6% (雄で429 mg/kg/day) とする。
- ラットに0、0.3、0.75、1.8%の濃度で90日間混餌投与(雄で0、169、433、1,057 mg/kg/day、雌で0、217、565、1,344 mg/kg/day)した結果、0.75%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、着地開脚幅の増加がみられ、雄で神経行動の検査項目で有害作用が示された。1.8%群の雄で覚醒低下、軽度の眼瞼閉鎖の発生率の増加がみられた⁶⁾。この結果から、NOAELを0.3% (雄で169 mg/kg/day、雌で217 mg/kg/day) とする。
- ラットに0、0.16、0.5、1.5%の濃度で2年間混餌投与(雄で0、66.4、207、678 mg/kg/day、雌で0、87.8、283、939 mg/kg/day)した結果、0.5%以上の群の雌雄で尿の変色、1.5%群の雌雄で体重増加の抑制、下痢、被毛の汚れ、脱毛等の発生率の増加、脾臓のマクロファージの色素の蓄積、腸間膜リンパ節のリンパ系細胞の減少、雄で慢性進行性腎症、肝小葉中心部の肝細胞の脂肪変性、副腎皮質の肥厚や嚢胞性変性などの増加を認めた。この結果から、NOAELを0.5% (雄で207 mg/kg/day、雌で283 mg/kg/day) とする⁷⁾。
- ラットに0、100、500、1,000 mg/m³を4週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、100 mg/m³以上の群でばく露後に嗜眠、呼吸不整がみられたが、500 mg/m³以下の群ではばく露後30~45分以内に症状は消失し、組織への影響もなかった。1,000 mg/m³群ではばく露後9日までに13/30匹が死亡または瀕死状態となって屠殺され、著明な呼吸困難もみられたため、ばく露10日後にばく露が中止された。死亡/瀕死例では肺の浮腫及びうっ血、骨髄形成不全、胸腺、脾臓、リンパ節のリンパ組織の萎縮や壊死等がみられた⁸⁾。
- ラットに0、500、1,000、3,000 mg/m³を13週間(6時間/日、5日/週)鼻部吸入させた結果、500 mg/m³以上の群で尿の濃い黄色化、1,000 mg/m³群で鼻の刺激症状として鼻端の痂皮形成、3,000 mg/m³群の雌雄で臨床所見(詳細不明)、気道刺激、雄で体重増加の抑制、赤血球、へ

モグロビン、ヘマトクリット等の増加、雌で多形核好中球の増加、リンパ球の減少を認めた⁹⁾。この結果から、NOAELを 500 mg/m^3 （ばく露状況で補正： 89 mg/m^3 ）とする。

- ・ラットに $0, 40, 400\text{ mg/m}^3$ を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、 40 mg/m^3 以上の群の雄及び 400 mg/m^3 以上の群の雌で眼の周囲に着色した分泌物がみられ、 400 mg/m^3 以上の雌雄で尿の暗黄色化、雄で体重増加の抑制、ヘマトクリット値、ALPの上昇、尿量の増加がみられた⁸⁾。この結果から、NOAELを 40 mg/m^3 （ばく露状況で補正： 7.1 mg/m^3 ）とする。

生殖・発生毒性

- ・ラットに $0, 0.2, 0.6, 1.8, 3\%$ の濃度で28日間混餌投与（雄で $0, 149, 429, 1,234, 2,019\text{ mg/kg/day}$ 、雌で $0, 161, 493, 1,548, 2,268\text{ mg/kg/day}$ ）した結果、 1.8% 以上の群の雄で精巣の変性、萎縮を認めた⁵⁾。この結果から、NOAELを 0.6% （雄で 429 mg/kg/day ）とする。
- ・ $0, 50, 160, 500\text{ mg/kg/day}$ をラットに混餌投与した多世代試験の結果、親世代では 500 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、雄の受精能及び雌の受胎能のわずかな低下がみられ、仔世代では 500 mg/kg/day 群で生存率、成長率の低下がみられたとの報告¹⁰⁾がある。
- ・ラットに $0, 10, 51, 116\text{ ppm}$ （6時間/日、7日/週）をF₀世代の雄には交尾前12週から交尾期間終了までの100日間、雌には交尾前12週から哺育期までの143日間吸入させた結果、F₀世代の 116 ppm 群で音への反応の低下がみられたが、生殖器官、交尾、受胎能、妊娠、出生仔数などへの影響なかった。 116 ppm 群の両親から生まれた仔（F₁）で、哺育期間中の有意な低体重を認めた。また、 $0, 116\text{ ppm}$ 群の母ラットを妊娠21日に剖検した結果、 116 ppm 群の胎仔の体重が有意に低かった。 $0, 10, 51, 116\text{ ppm}$ 群の出生仔（F₁）について、出生後70日で交尾させて仔を産ませた結果、 10 ppm 以上の群で交尾、受胎能、出生仔数への影響はなかった¹¹⁾。この結果から、雄の生殖毒性のNOAELを 116 ppm （ばく露状況で補正： 29 ppm 、 117 mg/m^3 ）、雌及び仔のNOAELを 51 ppm （ばく露状況で補正： 13 ppm 、 53 mg/m^3 ）とする。
- ・ラットに $0, 100, 360\text{ mg/m}^3$ を妊娠6日から15日（6時間/日）まで吸入させた結果、ばく露開始後3日まで 100 mg/m^3 以上の群で散発的な嗜眠、呼吸不整がみられたが、その後は 100 mg/m^3 以上の群で異常な臨床所見はみられず、組織の傷害、妊娠への影響、胎仔の成長、臓器や骨格の発生への影響もなかった⁸⁾。
- ・ラットに $0, 680\text{ mg/m}^3$ を妊娠4日から20日まで（6時間/日）まで吸入させた結果、 680 mg/m^3 群で着床前胚損失の発生率（母親の数）の有意な増加を認めた。胎仔では、 680 mg/m^3 群で頭蓋、頸椎、胸骨分節、中足骨、趾骨の骨化遅延の有意な発生率増加を認めた¹²⁾。

ヒトへの影響

- ・眼、皮膚を刺激する。眼に入ると発赤、痛み、かすみ眼、皮膚に付くと乾燥、発赤、吸入すると頭痛を生じる。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。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¹³⁾。
- ・男性ボランティア6人を $0, 10, 25, 50\text{ mg/m}^3$ に8時間ばく露させた試験では、 50 mg/m^3 で2/6人が臭気を感じたが、 10 mg/m^3 以上の濃度で眼や上気道の不快感、肺機能、鼻腔容積の変化はなかったとの報告¹⁴⁾がある。電子機器製造工場の 280 mg/m^3 の作業区域でばく露した労働者では、重篤な眼刺激と頭痛の訴えがあったとの報告¹⁵⁾がある。
- ・妊娠20週まで分析作業のために本物質を使用した検査技師の女性（23歳）では、妊娠16週に流出した本物質を洗浄する際に本物質が直接手に付き、その後4日間に不定愁訴、頭痛、吐き気、嘔吐がみられた。妊娠13.8週の超音波検査では胎児に異常はみられなかったが、26週では胎児の成長に遅れがみられ、31週で死産した。胎児には臓器の明らかな異常はみられず、染色体の異常もなかったが、胎盤は小さく、限局性で急性の絨毛膜羊膜炎等がみられた

との報告¹⁶⁾がある。女性は、本物質の流出時以外に分析作業中にも吸入及び経皮ばく露を受けていたと推定されている¹⁶⁾が、ばく露濃度等は不明であり、本物質以外の物質のばく露も受けていたため、本物質と胎児の成長の遅れや死産との関連は不明である。

発がん性

IARCの発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH	—
日本産業衛生学会 ¹⁷⁾	1 ppm (4 mg/m ³)

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 169 mg/kg/day (体重増加の抑制、着地開脚幅の増加など)を採用し、試験期間が短いことから 10 で除した 17 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 40 mg/m³ (体重増加の抑制、ヘマトクリット値、ALP の上昇など)を採用し、ばく露状況で補正した 7.1 mg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) SRC, Syracuse Research Corporation (2009): SRC PhysProp Database, (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm>)
- 2) Daubert, T.E. and R.P. Danner (1989): Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data Compilation. Taylor and Francis. Washington, DC.
- 3) Riddick, J.A., W.B. Bunger and T.K. Sakano (1986): Organic solvents: Physical properties and methods of purification: Techniques of chemistry - 4th Edition, Vol 2, Wiley-Interscience, New York, NY.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 5) Malek, D.E., L.A. Malley, T.W. Slone, G.S. Elliot, G.L. Kennedy, W. Mellert, C. Deckardt, B. Hildebrand, S.R. Murphy, D.B. Bower and G.A. Wright (1997): Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP). Drug and chemical toxicity, 20:63-67.
- 6) E.I. du Pont de Nemours and Company (1995): Subchronic oral toxicity: 90 day feeding and neurotoxicity study in rats with N-methylpyrrolidone (Medical Research Project No. 9737-001). Cited in: IPCS (2001): Concise International Chemical Assessment Document 35. N-Methyl-2-pyrrolidone.
- 7) Malley, L.A., G.L. Kennedy, G.S. Elliott, T.W. Slone, W. Mellert, K. Deckardt, K. Kuttler, B. Hildebrand, M.I. Banton MI, R.J. Parod and J.C. Griffiths (2001): Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. Drug Chem. Toxicol. 24: 315-338.
- 8) Lee, K.P., N.C. Chromey, R. Culik, J.R. Barnes and P.W. Schneider (1987) : Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic and two-year inhalation studies. Fund. Appl. Toxicol. 9: 222-235.
- 9) 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). Cited in: IPCS (2001): Concise International Chemical Assessment Document 35. N-Methyl-2-pyrrolidone.
- 10) EXXON (1991): Multigeneration rat reproduction study with N-methylpyrrolidone. Biomedical Science, Inc.; Study for GAF Corp. (USA) (Project No. 236535, 26 November 1991). Cited in: IPCS (2001): Concise International Chemical Assessment Document 35. N-Methyl-2-pyrrolidone.

- 11) Solomon, H.M., B.A. Burgess, G.L. Kennedy Jr and R.E. Staples (1995): 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol.* 18: 271-293.
- 12) Hass, U., S.P. Lund and J. Elsner (1995): Developmental toxicity of inhaled *N*-methylpyrrolidone in the rat. *Neurotoxicol. Terato.* 16:241-249.
- 13) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0513. *N*-Methyl-2-pyrrolidone.
- 14) Åkesson, B. and K. Paulsson (1997): Experimental exposure of male volunteers to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occup. Environ. Med.* 54:236-240.
- 15) Beaulieu, H.J. and K.R. Schmerber (1991): M-pyrol (NMP) use in the microelectronics industry. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 6:874-880.
- 16) Solomon, G.M., E.P. Morse, M.J. Garbo and D.K. Milton (1996): Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone. *J. Occup. Environ. Med.* 38: 705-713.
- 17) 日本産業衛生学会 (2003) : 許容濃度等の勧告. *産衛誌.* 45: 147-153.