成分名	N-メチル-2-ピロリドン
英　名	N-Methyl-2-pyrrolidone
CAS No.	872-50-4
収載公定書	薬添規　外原規　EP　NF
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/872-50-4

投与経路	用途
一般外用剤	可溶（化）剤

■　単回投与毒性

LD_{50}

動物種	投与経路	LD_{50}	文献
ラット	経口	3084-7900mg/kg	Malley et al., 2001 [1)]
マウス	経口	3500-7725mg/kg	Malley et al., 2001 [1)]
ウサギ	経口	3500mg/kg	Malley et al., 2001 [1)]
モルモット	経口	4400mg/kg	Malley et al., 2001 [1)]

■　反復投与毒性

マウス

①　1 群雌雄各 10 匹のマウスに 0、1000、2500 又は 7500ppm の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 28 日間又は 90 日間与えた。雌雄共に体重及び摂餌量に変化は見られなかった。2500、7500ppm 群（28 日間）でコレステロール、トリグリセリド、カルシウム及びアルカリフォスファターゼ値に変化が見られた。これらの変化は毒物学上重要でないと評価された。また、雄の 2500、7500ppm 群で肝臓重量の増加が見られた。[2)] （Malley et al., 1999）

②　1 群雌雄各 5 匹のマウスに 0、500、2500、7500 又は 10000ppm の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 28 日間与えた。肝の混濁膨張が雌では 18000ppm 群で 2 例、30000ppm 群で 3 例、雄では 30000ppm 群で 4 例に見られた。雌雄共に 2500ppm 以上の群で異常尿変色が見られた。無毒性量は 2500ppm であった。[3)] （Malek et al., 1997）

ラット

①　1 群雌雄各 62 匹のラットに 0、1600、5000 又は 15000ppm の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 2 年間与えた。雌雄共に 15000ppm 群に体重増加が見られた。[1)] （Malley et al., 2001）

②　1 群雌雄各 10 匹のラットに 0、3000、7500 又は 18000ppm の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 90 日間与えた。雌雄共に 7500 及び 18000ppm 群で体重減少及び摂餌量減少が認められた。神経反応試験において雄の 7500 及び 18000ppm 群で鎮静作用を示唆する覚醒レベルの低下及び眼瞼閉鎖が認められた。雌雄共に 18000ppm 群で腎重量が増加し、雌 18000ppm 群で肝肥大が認められた。[2)] （Malley et al., 1999）

③1 群雌雄各 5 匹のラットに 0、2000、6000、18000 又は 30000ppm　の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 28 日間与えた。雄 18000 群及び雌雄 30000ppm 群で体重及び摂餌量の減少が認められた。雌雄 18000 及び 30000ppm　群で脂質、タンパク質および炭水化物の代謝異常を示す臨床学的な化学変化が見られた。また、組織病理学的変化は N-メチル-2-ピロリドン摂取と直接関係があると判断できなかった。30000ppm 群の血

IPEC JAPAN SAFETY DATA

液(軽度の白血球減少)、組織病理学的変化(骨髄、睾丸の退化および衰退、および胸腺の衰退)は、雌雄共に栄養上の問題及び体重減少による二次的なものであると判断された。雌雄共に 18000ppm 以上のグループに異常尿変色が見られた。無毒性量は雌 18000ppm、雄 6000ppm であった。[3] (Malek et al., 1997)

■　遺伝毒性

該当文献なし。

■　癌原性

マウス

1 群雌雄各 50 匹のマウスに 0、600、1200 又は 7200ppm の N-メチル-2-ピロリドン含有食を 18 ヶ月間与えた。雄の 7200ppm 群で肝細胞癌および肝肥大の発生率が高く、また、雄の 1200 群で肝肥大の発生率が高かった。雌の各群では、肝細胞癌の発生率は対照群以下であった。[1] (Malley et al., 2001)

■　生殖発生毒性

ラット

① 受胎ラットに、妊娠日から 1 日 6 時間、30, 60, 120ppm の N-メチル-2-ピロリドンに曝露した。60, 120ppm の N-メチル-2-ピロリドンに曝露されたラットは妊娠日から 6～13 日の間に摂餌量が顕著に低下した。120ppm の N-メチル-2-ピロリドンに曝露されたラットの胎仔の体重は低下した。母体及び発達毒性に対する無毒性量は、それぞれ 30 および 60ppm でしあった。[5] (Saillenfait et al., 2003)

② 受胎ラットに、受胎後 6 日目から 20 日目の間、0(蒸留水), 125, 250 500 又は 750mg/kg/day の N-メチル-2-ピロリドンを経口投与した。500mg 及び 750mg/kg/day の N-メチル-2-ピロリドンを投与したラットは、受胎による体重増加及び摂餌量が顕著に低下した。500 及び 750mg/kg/day 群では奇形の発生が著しく増加した。母体及び発達毒性に対する無毒性量は、それぞれ 250 および 125mg/kg/day であった。[4] (Saillenfait et al., 2002)

以下については該当文献なし。

■　局所刺激性

■　その他の毒性

■　ヒトにおける知見

引用文献

1) Malley L.A, Kennedy G.L, Elliott G.S, Slone T.W, Mellert W, Deckardt K, Kuttler K, Hildebran B. Banton M.I, Parod R.J, Griffiths J.C. Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NIVIP) in rats and mice by dietary administration. Drug. Chem. Toxicol. 2001; 24: 315-38

2) Malley L.A, Kennedy G.L, Elliott G.S, Slone T.W, Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Parod R.J, McCarthy T.J, Griffiths J.C. 90-day subchronic toxicity study in rats and mice fed n-methylpyrrolidone (nmp) including neurotoxicity evaluation in rats. Drug. Chem. Toxicol. 1999; 22: 455-80

3) Malek D.E, Malley L.A, Slone T.W, Elliott G.S, Kennedy G.L, Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Murphy S.R, Bower D.B, Wright G.A. Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP). Drug. Chem. Toxicol. 1997; 20: 63-77

IPEC JAPAN SAFETY DATA

4) Saillenfait A.M, Gallissot F, Langonne I, Sabate J.P. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. Food Chem. Toxicol. 2002; 40: 1705-12
5) Saillenfait A.M, Gallissot F, Morel G. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. Food Chem. Toxicol. 2003; 41: 583-8

IPEC JAPAN SAFETY DATA