

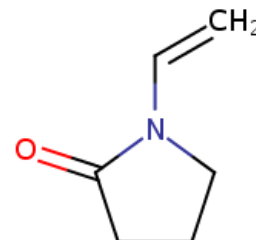
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## 1-ビニル-2-ピロリドン

物質名 : 1-Vinyl-2-pyrrolidone

分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO

CAS No : 88-12-0



## 勧告

本物質は現在のところ追加の作業の候補である。

## SIAR の結論の概要

## ヒトの健康

1-ビニル-2-ピロリドン (NVP) は吸入と経口摂取後に迅速・大量に吸収され、さらに物理化学的特性から皮膚を容易に通過することが示唆される。容易に生成する NVP 代謝産物は投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄される。NVP がいずれかの組織に蓄積するという証拠は存在せず、NVP およびその代謝産物は血漿タンパク質または DNA と大量に結合しないことが明らかにされている。

吸入、経口摂取、または皮膚接触による単回ばく露は動物に毒性を生じる。この 3 つのばく露経路の全部で肝臓と腎臓が標的臓器であることが確認され、経口または吸入ばく露後には消化管または気道の内側の粘膜の刺激が一般に生じる。NVP エアロゾルの 4 時間 LC<sub>50</sub> (50% 致死濃度) はラットで 3,070 mg/m<sup>3</sup> であった。しかしながら飽和蒸気 (約 600 mg/m<sup>3</sup>) への 6~8 時間のばく露は一連の動物種に若干の局所刺激を生じたが、死亡は引き起こさなかった。蒸気実験の毒性徴候のほうが軽度であった理由は不明であるが、エアロゾル試験では液体 NVP が局所的に蓄積したために反応が重症化した可能性がある。23 mg/m<sup>3</sup> の NVP を 6 時間ずつ連続 2 日間吸入したラットまたはマウスには影響が認められなかったが、69 mg/m<sup>3</sup> の NVP 蒸気に 6 時間ずつ 2 回ばく露した直後のラットに、軽微な肝臓毒性が認められた。ラットとマウスの経口 LD<sub>50</sub> は 1,000 mg/kg 前後である。ウサギの経皮 LD<sub>50</sub> は 560 mg/kg と報告されており、約 1,000 mg/kg を皮膚に投与したラットの死亡から、ラットの LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg より低いと思われる。

NVP は皮膚刺激性を持たないが、液体状では眼に対して重度の刺激性を持つ。吸入毒性試験で呼吸数の増加と鼻粘膜の炎症が認められたこと、および NVP は眼に対して重度の刺激性を持つことに基づくと、NVP は気道刺激を生じる可能性がある。NVP は皮膚感作を引き起こさず、タンパク質と大量に結合しない。NVP は少なくとも免疫機構による気道感作を引き起こさないとと思われる。

ラットとマウスによる NVP の反復吸入は、タンパク質異常血症、貧血を示唆する血液学的変化、肝臓・鼻腔・喉頭の病理学的変化を引き起こした。肝臓では小葉中心性肝細胞の壊死と核の変性を伴う脂肪浸潤が認められた。鼻腔では、NVP は嗅覚上皮、呼吸上皮、喉頭の炎症性変化を引き起こした。ラットの 3 ヶ月間試

験のNOAEL（最大無有害性影響量）は1ppm（4.61mg/m<sup>3</sup>）であった。5ppm（23mg/m<sup>3</sup>）のNVP蒸気を3ヶ月間吸入したラットに、鼻腔刺激の明白な証拠と軽微なたんぱく質異常血症が認められた。5ppmのNVPに3ヶ月間ばく露したラットの肝臓に組織病理学的変化は認められなかったが、もっと長期間 5ppm を吸入したラットでは肝臓毒性が顕著になった。このことから、3ヶ月間試験から導出した NOAEL はもっと長期の試験にはあてはまらず、全生涯ばく露のラットとマウスの NOAEL は 1ppm より下らしいことが示唆される。15ppm（69mg/m<sup>3</sup>）以上の濃度の NVP 蒸気の吸入は 1 週間以内に肝臓毒性と鼻腔刺激を生じ、さらに 45ppm（207mg/m<sup>3</sup>）の濃度でマウスに、また 120ppm（553mg/m<sup>3</sup>）でラットの死亡を生じた。

これに対して、強制経口投与によりNVPをラットに投与する場合、肝臓の組織病理学的変化の誘発に要する用量は吸入の場合よりもかなり多い。経口投与では気道は標的組織ではない。経口経路による NVP の毒性がずっと低い 1 つの理由は、本物質は吸収される前に胃酸により加水分解されることである。飲料水試験の NOAEL は 3.6mg/kg/日であった。しかしながら 60mg/kg/日までの強制経口投与は肝臓の明瞭な組織病理学的変化を誘発せず、少数の生化学的および血液学的パラメータに軽微な変化を生じたに過ぎない。NVP の反復経皮ばく露の影響に関するデータは存在しない。

NVP はさまざまな *in vitro* 系を使用した遺伝毒性試験と、遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 結合を含む適切に実施された 1 件の *in vivo* 試験で、一貫して陰性の結果を示した。これに基づいて、NVP は遺伝毒性物質ではないと結論できる。

NVP 蒸気はラット（試験された唯一の動物）に明瞭な発がん性を持つ。1 件の 2 年間吸入試験で、肝細胞がん、鼻腔腺腫および腺がん、喉頭の扁平上皮がん認められた。もう 1 件の試験では、3ヶ月間だけばく露した後に肝臓に不可逆的な変化が生じ、その結果、その後の NVP にばく露しない 21 ヶ月間の観察期間の終わりに肝臓腫瘍が現れた。このことから、この腫瘍と、おそらく鼻および喉頭の腫瘍も、単純な慢性的組織損傷/炎症以上の事象が関係するプロセスにより生じることが示唆される。全体として、NVP 蒸気による腫瘍の形成にどのようなメカニズムが働いているかは明らかでなく、また最大無影響量がどの程度なのか不明である。これらの不確かさから、また反証がないことから、これらの腫瘍はヒトの健康に関連があると思われる。経口および経皮経路による NVP の発がん性に関する試験は実施されていない。

生殖能は独自に検討されていない。しかしながら反復投与試験で NVP は、45ppm までを 3 ヶ月間吸入したラットとマウス、20ppm までを 2 年間吸入したラット、8.3mg/kg までの NVP を飲料水により 3 ヶ月間投与したラットに対する有害性影響を示さなかった。これに基づくと、NVP が生殖能に対して有害性影響を持つ可能性を示す証拠は存在しないと考えられる。OECD SIDS プログラムではこれ以上の試験は要求されない。

吸入によりばく露したラットの 1 件の発育毒性試験で、有意な母体毒性を生じるばく露濃度（20ppm）で胎仔毒性（発育遅延）が認められた。母体毒性を持たない濃度では、特定の奇形または胎仔毒性も認められなかった。母体毒性の NOAEL は 1ppm（4.61mg/m<sup>3</sup>）、胎仔への影響の NOAEL は 5ppm（23mg/m<sup>3</sup>）であった。加えて、妊娠ラットは非妊娠ラットよりも NVP の毒性に対して鋭敏らしいという若干の証拠が存在した。

## 環境

環境影響のデータベースは SIDS データパッケージの必要条件を満たしている。本物質は短期試験で水生生物に対して中程度ないし低い毒性を示す。試験した中で最も鋭敏な種はオオミジンコ *Daphnia magna* であり、その 48 時間  $EC_{50}$  は 45mg/L である。この値から評価係数 1,000 を使用して地表水の予測無影響濃度 (PNEC) を導出すると 45 $\mu$ g/L となった。廃水処理の微生物 PNEC は、活性汚泥呼吸への影響の閾濃度 >1,995mg/L に評価係数 100 を適用して 19.95mg/L と推定された。底質と土壌の PNEC は平衡分配法を使用して、底質 PNEC=51.8  $\mu$ g/kg (湿重量) と土壌 PNEC=18.7 $\mu$ g/kg (湿重量) と推定された。

大気のパネックは、データが無いため導出できなかった。しかしながら NVP の大気中濃度は非常に低いと思われ、したがって有害性影響は起こりそうもない。

## ばく露

1999 年に、世界の NVP の製造業者は EU と米国の 2 社だけであることが知られている。1999 年の年間生産量は 10,000~50,000 トンであった。

EU 内で販売される NVP の大部分はポリビニルピロリドンまたは共重合体の製造に使用される。製造業者によれば、残留単量体の量は 1,000ppm 未満である。ポリビニルピロリドンは医薬品、化粧品、食品添加物などの一連の用途を持つ。NVP の共重合体は油の粘度向上剤として、また水性塗料および接着剤中に使用される。また NVP は紫外線硬化インクおよびコーティングに共重合体を生成するための反応シナーとしても使用される。放射線硬化インクは 14% までの NVP を含有し、広告板などに使用される。放射線硬化性コーティングおよびワニスにはコーティング印刷回路板や玩具などの多くの用途を持ち、最高 9% の NVP を含有する。これらの全部の例で、非常に少量の残留単量体 (NVP) が完成品に存在するにすぎない。

NVP は室温で液体であり、融点は 13~14°C、沸点は 90~92°C、蒸気圧は 20°C で 0.12hPa である。水と完全に混和し、実測した  $\log K_{ow}$  は 0.4 である。

NVP の製造、重合体の製造と加工、放射線硬化コーティングおよびインクの配合の際に、また重合体製品の使用の際の残留 NVP 単量体の使用中損失により、大気と廃水への環境放出が起こる可能性がある。

本物質は容易に生分解され、したがって好気条件下で水、土壌、底質中で生分解されると思われる。また大気中でもヒドロキシルラジカルとの反応により容易に分解されると思われ、この反応の半減期は約 10.4 時間と推定された。

水溶液中での NVP とヒドロキシルラジカルの反応の速度定数が計測され、 $7.3 \times 10^9 \text{L/mol} \cdot \text{秒}$  であった。

本物質のヘンリー定数は低く ( $0.0056 \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ )、したがって水から急速に蒸発しないと思われる。低い  $\log K_{ow}$  から、本物質が土壌、底質、浮遊物質に収着する可能性は低く、生物蓄積の可能性も低いことが示唆される。有機炭素 - 水分配係数 ( $K_{oc}$ ) は 16.9 と推定されている。物理化学的特性に基づくと、NVP は水に分布すると思われる。

NVP の製造と重合は閉鎖系内で行われる。閉鎖系の故意の中断の際に吸入と経皮経路の両方によるばく露が起こる可能性がある。紫外線硬化インクおよびラッカーの製造に由来するばく露は主に、混合容器の装填

の際、製品容器の充填の際、汚染表面との偶発的な皮膚接触から生じると思われる。コンタクトレンズの製造の際の NVP へのばく露は主に、初期重合体混合物の調製の際と、この混合物を型に注入するとき起こる。消費者では、残留 NVP 単量体を含むヘアスプレーの使用から吸入ばく露の可能性がある。消費者製品に使用されるポリビニルピロリドン (PVP) 中の残留 NVP 単量体の経口摂取または皮膚接触によるばく露の可能性は非常に低い。環境を経由して間接的に、飲料水、魚、葉菜と根菜、食肉、牛乳のような食品から低レベルの NVP 単量体にばく露される可能性も考えられ、また NVP を吸入する可能性もある。

### 勧告される追加の作業の性質

全ての SIDS エンドポイント（影響評価指標）と他の SIDS 以外のエンドポイントについて有害性分類に取り組むための十分な情報が存在する。しかしながら本物質は次のような追加の作業の候補である：

国家的または地域的なばく露情報の収集と、その結果によってはリスクアセスメントを検討する必要があるだろう。

地域的なリスクアセスメントが欧州について実施された。ゲッ歯類に見られた発がん性の NOAEL を確定できなかったため、NVPの製造、重合体の製造へのNVPの使用、紫外線硬化インク/ラッカーの製造へのNVPの使用、NVP を含有する紫外線硬化インク/ラッカーの使用、コンタクトレンズの製造への NVP の使用に関係する作業員（環境および/または消費者製品からの NVP へのばく露の有無にかかわらず）に特に懸念が存在する。加えて、ピークばく露が起こる可能性があるときに、ばく露状況下で単回ばく露毒性と気道刺激に関する懸念が存在する。このような最大ばく露は NVP の製造、重合体製造への NVP の使用、紫外線硬化インク/ラッカーの製造への NVP の使用、NVP を含有する紫外線硬化インクの使用の際に起こる可能性がある。これらの職業的使用によるばく露を削減する手段を講じるように勧告された。また、眼が液体NVPに接触する可能性のあるどのような状況でもこれを防止する手段を講じるように勧告された。NVP へのばく露の唯一の形態が NVP をベースとする重合体中の残留物へのばく露である作業員については、ばく露される NVP の濃度が非常に低いため懸念は認められなかった。消費者および環境からのばく露については、更なる情報および/または試験あるいは既に採用されているリスク削減対策以上のものは必要ない。ばく露が非常に低レベルなので、NVP の製造・加工・使用と、残留 NVP 単量体を含む重合体の使用の際のNVP 放出に関しては、全ての環境コンパートメントで懸念はない。

オーストラリアで国内リスクアセスメントが実施された。職業リスクアセスメントにおいて、NVP 製品の配合の際に眼への急性影響のリスクの可能性があり、ばく露削減対策を講じる必要があると結論された。NVP 製品の配合と NVP を含有する紫外線硬化インクの使用に関係する作業員に懸念が存在した。環境コンパートメントについて懸念はなかった。公衆衛生評価では、200ppm より上の濃度では高い消費者ばく露の可能性があるため、化粧品に使用される PVP 中の NVP の濃度を 200ppm より下に制限することが賢明であると結論された。

### [著作権および免責事項について]

#### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

#### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。