

て. 産業衛生学雑誌 1995; 37 (suppl): s489.

- 10) 城山 康, 横田幸三, 山口恭平ほか. 環気中の酸無水物の測定について. 産業衛生学雑誌 1995; 37: s488.
- 11) 田中 茂, 仲座政宏, 田中正美, 木村一志, 関 幸雄. 防毒マスク面体の顔面への密着性に関する研究. 労働科学 1996; 72: 450-454.
- 12) Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. Br J Ind Med 1992; 49: 769-775.
- 13) Welinder H, Nielsen J, Gustavsson C, Bensryd I, Skerfving S. Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. Clin Exp Allergy 1990; 20: 639-645.
- 14) Drexler H, Schaller K, Nielsen J, *et al.* Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. Occup Environ Med 1999; 56: 202-205.
- 15) Drexler H, Jonsson BAG, Goen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. Int Arch Environ Health 2000; 73: 228-232.
- 16) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. Scand J Work Environ Health 1989; 15: 154-155.
- 17) Kanerva L, Jolanki R, Tupasela O, *et al.* Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. Scand J Work Environ Health 1991; 17: 208-215.
- 18) Tarvainen K, Jolanki R, Estlander T, Tupasela O, Pfaffli P, Kanerva L. Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. Contact Dermatitis 1995; 32: 204-209.
- 19) Jolanki R, Estlander T, Kanerva L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria cause by epoxy resins. Acta Dermtovenereol 1987; 134: 90-94.
- 20) Kanerva L, Hyry H, Jolanki R, Hytonen M, Estlander T. Delayed and immediate allergy caused by methylhexahydrophthalic anhydride. Contact Dermatitis 1997; 36: 34-38.
- 21) Yokota K, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. The significance of specific IgG4 antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in occupationally exposed subjects. Clin Exp Allergy 1998; 28: 694-701.

## N-メチル-2-ピロリドン



[CAS: 872-50-4]

許容濃度 1 ppm (4 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

### 1. 物理化学的性状

性状：液体で無色。臭気：アルカリ臭を呈する。融点：-244℃，沸点：202℃ (760 mmHg) 150℃ (162 mmHg)，蒸気密度：3.40 (空気 1)，蒸気圧：0.29 mmHg 20℃ 飽和蒸気濃度：382 ppm，発火点：93℃，引火点：79℃，発火点：270℃，比重：1.027 (25℃)，溶解性：水および有機溶剤に溶解，反応性：安定

### 2. 国内生産および用途

抽出剤，合成樹脂の表面コーティング溶剤，反応溶媒，有機物および金属の洗浄剤，医療では水溶化溶媒，として利用されている。1987年のモンリオール議定書により有機塩素系溶剤がオゾン層破壊のため禁止されたため，代替品として導入されつつある。わが国の生産量はおよそ6,000トン/年 (1995)。

### 3. 動物における毒物動態

ラットを用いた動物実験において，経皮，腸管，および気道から吸収される<sup>1,2)</sup>。吸収されたN-メチル-2-ピロリドン (NMP) の大部分は体内でより極性のある代謝産物に代謝される。主たる尿中の代謝産物は，5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidoneである<sup>3)</sup>。

45 mg/kg の<sup>14</sup>C-NMP,<sup>3</sup>H-NMP,をラットに経静脈的に投与したところ，70%は12時間以内に，80%は24時間以内に尿中に排泄された。投与6時間後の放射活性は肝臓で2%，小腸で3%，その他の臓器にも広く分布していた。主たる代謝産物は (70-75%) は，n-methyl gamma amino benzoic acidであった<sup>4)</sup>。

### 4. 動物における急性毒性

#### 1) 経口毒性

マウス: LD<sub>50</sub> 5,130 mg/kg<sup>5)</sup> ラット: LD<sub>50</sub> 4,320 mg/kg<sup>5)</sup>

#### 2) 刺激性

ウサギ：100%溶液は，眼の刺激性を有するが，恒久的な障害は生じない<sup>6)</sup>。

ウサギ：Draize testで6羽の白兔を用いて0.5 mlの100% NMPを脱毛した皮膚と脱毛しない皮膚に塗布し24時間および72時間後に判定したところ，刺激性は非常に弱い0.5と判定された<sup>6)</sup>。

#### 3) 腹腔投与

マウス LD<sub>50</sub>: 2,310 mg/kg<sup>7)</sup> ラット LD<sub>50</sub>: 3,050 mg/kg<sup>5)</sup>

### 5. 亜急性毒性

#### 1) 経口毒性

1群10匹からなる雄雌マウスに，0，1,000，2,500，7,500 ppmの濃度で餌に混ぜ4週に渡り与えた。

7,500 ppm 群と 2,500 ppm 群で暗黄色尿を全例に認め、血清トリグリセライドの減少を雄に認め、コレステロールの増加を雌に認めた。7,500 ppm 群では、アルカリフォスファターゼの減少とカルシウムの減少を雄 10 匹中 3 匹に認めた。1,000 ppm では、投与による影響は認められず NOAEL は 1,000 ppm と考えられた<sup>8)</sup>。

#### 2) 経皮毒性

兎を用いて 0.4, 0.8, 1.6 ml/kg の濃度で 20 日の経皮毒性試験を行なった<sup>6)</sup>。兎は、無処理皮膚と除毛皮膚の状態で行いその結果、軽度の皮膚刺激性が認められたが、0.4, 0.8 ml/kg では、全身の影響は認められなかった。1.6 ml/kg 群で 4 羽中 1 羽が死亡したが、病理所見では特に異常は見当たらなかった。

#### 3) 吸入試験

ラットに NMP への曝露を、飽和濃度に近い約 370 ppm の濃度で一日当たり 6 時間、10 日間にわたり行ったが曝露に起因する影響は認められなかった<sup>6)</sup>。

一日当たり 6 時間、週 5 日、4 週にわたり 4 群のラットに曝露濃度 0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/l で曝露を行った<sup>9)</sup>。1.0 mg/l の濃度では、倦怠感、呼吸困難、および過剰死亡が認められた。死亡原因として肺炎、骨髄抑制、リンパ組織の萎縮が認められたが、曝露後 2 週間で回復した。32 匹のラットを 17 日、31 日の曝露群と対照群の計 4 群に分け実験を行った<sup>7)</sup>。

Dimethylacetamine (DMA) と NMP を 4 : 6 に混合し蒸気を生じさせ 1 日 3 時間、週 6 日行った。DMA の平均濃度は 150 ppm、NMP の平均濃度は 100 ppm であった。毒性試験の指標として、体重、発育、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、AST、ALT、アルカリフォスファターゼを測定した。その結果、AST、ALT、アルカリフォスファターゼは、17 日目には差は認めなかったが 31 日目では有意な上昇が認められた。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数には差は認められなかった。また臓器重量については、肝臓、腎臓、副腎の重量増加が認められた。

#### 4) 腹腔投与

5 週齢ラットからなる DMA、NMP、DMA + NMP 投与群および対照群を用い (各群 5 匹ずつ) DMA 1,000 mg/kg、NMP 1,000 mg/kg、DMA+NMP (各物質とも 500 mg/kg) を 1 日一回 4 日間腹腔投与した<sup>7)</sup>。その結果各群で著しい体重の増加の抑制が認められ、DMA+NMP 投与群では AST、ALT の増加を認めたが単独投与群では認めなかった。

#### 6. 亜慢性毒性

10 匹のそれぞれ雄・雌マウスに 0, 1,000, 2,500, 7,500 ppm の NMP を餌に混合し 3 ヶ月の間投与した。その結果暗黄色尿は 2,500, 7,500 ppm で認められ、同時に肝重量の増加および肝中心小葉の肥大が雌雄両性に認

められた。1,000 ppm では変化は認められず、1,000 ppm が NOAEL と考えられた<sup>8)</sup>。

ビーグル犬雌雄に NMP を 25, 79, 250 mg/kg/d 13 週に渡り投与した<sup>10)</sup>。その結果体重の減少と血小板の増加が 250 mg/kg/d で生じ、用量依存的に血清コレステロールの減少が認められた。

0, 800, 2,000, 5,000 ppm の NMP を含む飼料を 4 群のラットに (一群 25 匹、雌雄) 90 日与えた。その結果見かけ上の行動異常は認められなかったが、多くの臓器でごく軽度の相対重量の増加が認められ、雌では尿の pH と比重が変化し、血清 GPT は雄 5,000 ppm で増加した。以上から、NOAEL は 2,000 ppm と考えられた<sup>6)</sup>。4 群 (各群 60 匹) からなるマウスを用いて 90 日の毒性試験が行われた。その結果、脾臓重量の減少が雄では最高濃度で、雌では 1,000, 2,000 ppm で認められた。生存率の減少、投与に関連する症状は認められなかった<sup>6)</sup>。

#### 7. 慢性・発がん性試験

各群 120 匹の雌雄のラットを用い経気道曝露を行った。曝露濃度は 0, 40 (10 ppm), 400 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) で 6 時間/日、週あたり 5 日、2 年間行った<sup>9)</sup>。1, 3, 6, 13, 18 ヶ月で両性 10 匹ずつを屠殺した。2 年後には残りのラットすべてを屠殺した。生存率の減少および発がん性は認められなかった。400 mg/m<sup>3</sup> では、体重の減少が認められた。NOAEL は、40 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) であった。

#### 8. 生殖および発達毒性

妊娠ラットに 6 時間/日に 150 ppm の NMP を G7-G20 まで曝露した<sup>11)</sup>。本研究では出生後の仔への影響を検討したため、母獣への毒性がなく仔の胎仔死亡率に影響のない濃度を選択した。離乳前では、曝露群で体重の低下、身体発育の遅れが認められた。神経行動学的評価については、中枢神経の基本的発達については異常は認められなかった。運動神経機能 (Rotarod)、Open field や単純な学習能力については差は認められなかった。しかし、Morris water maze および Skinner boxes で曝露群が劣っていた。

妊娠中 G4-G20 まで 165 ppm の NMP に 6 時間/日曝露し 21 日目に仔の異常所見の検索を行った<sup>12)</sup>。母獣への毒性は認められなかった。しかし、着床前の卵の喪失の増加と骨化の遅れが認められた。

25 匹の妊娠ラットを 6 時間/日で G6-G15 まで 25 ppm, 90 ppm の NMP を曝露した<sup>9)</sup>。母獣の一部が時折倦怠感と不規則な呼吸を示した。催奇形性試験で有意な奇形の増加は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代試験が行われている<sup>13)</sup>。Reproductive toxicity phase では P<sub>0</sub> 世代は、0, 10, 51, 116 ppm の NMP を 6 時間/日、7 日/週の経気道曝露を 34 日齢から行った。雄は曝露 100 日まで、雌は離

乳期の143日まで曝露を継続した。F<sub>1</sub>世代は、70日齢でF<sub>1</sub>雌雄を交配させ子孫を得た。116 ppm群では、この他に曝露群の雌雄を非曝露の雌雄に交配させ子孫を得た。P<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>とも曝露による出生力の低下は認められず、辜丸および卵巣の重量の変化もなかった。しかし、音に対する感受性はP<sub>0</sub>の116 ppm曝露群では、明らかに低下していた。F<sub>1</sub>では10 ppmで出生時に仔の対照群に比較し有意な体重減少が認められたが、51 ppmでは有意な体重の減少はなく、有意な体重の減少は両親とも曝露された116 ppm群で認められた。しかし、一方が曝露されない群では有意な減少は認められなかった。体重の減少は離乳時まで継続したが、その後回復した。NOAELは、51 ppmと考えられた。F<sub>1</sub>の母獣は、出産後2日目に屠殺した。新生仔の出生数、生存率、授乳率、性比の指標で曝露に伴う影響は検出されなかった。新生仔の体重の減少も認められなかった。

Developmental toxicity phaseの検討では、0, 116 ppmの濃度のNMPの曝露を34日齢から雌雄のラットに12週の交配前期、交配期、21日の妊娠期間中（雌のみ）に曝露した。G21に雌を屠殺し、胎仔の検討を行った。生存率、奇形、性比、吸収などで曝露に伴う影響は検出されなかったが、胎仔の体重は116 ppm曝露群で有意に低い。

75, 237, 750 mg/kgのNMPを経皮的に一群25匹の妊娠ラットに、G6-G15まで投与しG20日に屠殺した<sup>14)</sup>。その結果、750 mg/kgで母獣の体重減少が認められた。また、用量依存的に黄色尿、皮膚の乾燥が認められた。750 mg/kgでは、胎仔はほとんど生存しておらず、胎仔の吸収と骨の異常が認められたが、母獣の毒性によるものと考えられた。75および237 mg/kgでは、胎仔への影響は認められない。

#### 9. 遺伝子毒性

Ames Test (TA-1535, TA-1537, TA-1538, TA-98, TA-100) では、S9 (+) あるいはS9 (-) でも変異原性は認められなかった<sup>15)</sup>。

NMPを3,800 mg/kgまで (LD<sub>50</sub>の80%に相当) 一回投与したあと16時間、24時間、48時間後では、マウスでの赤血球小核試験は陰性またChinese Hamsterの骨髄試験で染色体の構造的、数的異常を認めなかった<sup>16)</sup>。

#### 9. ヒトにおける経験

耐熱性エナメル銅線の製造業に従事している作業者の報告がなされている<sup>7)</sup>。この作業場では、*D*-methylacetamide (DMA) と *N*-methylpyrrolidone を4:6に混合した有機溶剤にDiamino-diphenyletherを10%の割合で混合した溶液に銅線を浸漬したのち引き上げ約200°Cで焼き付けを行い耐熱性のエナメル被膜を形成する。200°C加熱工程でDMA, NMPは速やかに蒸発し、換気は不十分で一部作業環境中に漏出した。曝露濃度は、

DMAが10 ppm, NMPはそれ以下と推定される。この作業に従事する作業員男子10名(22歳-40歳)を2年間追跡した。作業歴は調査開始時点で、1-9年であった。この作業員では、血中Hb, WBCの増加が認められた。肝機能障害(GOT, GPTの増加)も認められた。

電子基板を製造する工場の品質管理工程で働く女子従業員の早死産についての症例報告がなされている<sup>17)</sup>。この作業員は原子吸光での測定の実行者でnegative photoresistをNMPで洗浄し溶解させていた。ガロン瓶のNMPをカラムにかけ精製し、一日当たり約1LのNMPを準備し、アセトン、メタノールに混合し使用していた。妊娠20週までNMPに曝露し31週で早死産に至った。同様の作業を行っている他の従業員の後の作業環境測定では、0.05 ppmであった。しかし、事件の発生以後に作業工程の変更と作業環境の改善が行われたため、この測定値は訴えのあった労働者の曝露の濃度を再現している可能性は少ないと報告者は推定している。

有機塩素系溶剤の代替品としてNMPを洗浄作業に使用している2工場について報告がある<sup>18)</sup>。その一つの工場は、レンズ研磨工場で研磨後表面加工のための前処理としてレンズ表面を1年半の間にわたりNMPで超音波洗浄していた。この工場での4名の作業員について5日にわたり個人曝露濃度を調査したところ、時間加重平均で0.14-0.69 ppmであった。またこの工場で5名の研究者が調査に参加したところ作業場での曝露濃度は0.24-0.32 ppmであった。また、もう一つの工場では、電子部品を製造しており、製品の洗浄に用いていた。この工場では8名の作業員を5日にわたり個人曝露濃度を測定したところ0.04-0.59 ppmに分布していた。両工場ともNMPの皮膚への直接的接触は観察されなかった。これらの作業に従事する作業員全員は、血液検査(RBC, WBC, Hb, Ht) 生化学検査 (AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, 総コレステロール, HDL, TG), ECG, 胸部X-pを毎年受けていたがいずれの検査でも異常所見は認められなかった。レンズ研磨工場において、1名の作業員において皮膚への接触により皮膚炎の既往が認められた。

電子基板工場で洗浄作業に従事している作業員の接触性皮膚炎の症例が同一工場内で多数発生したと報告されている<sup>19)</sup>。この工場でのこれらの作業員は、基板をNMPに10秒漬け取り上げ残ったNMPを紙で拭き取る作業をしていた。これら作業員の内1名は、軽度の乾癬を頭皮、肘、膝に有しており、ゴム手袋ははじめはしていたが、その後乾癬のため手袋をとり紙を素手で持ったため、かゆみ、腫脹、発赤、痛み、水疱が指の掌側に生じた。作業中止後1週間後に落屑が生じ、3週間後に皮膚の病変がすべて消えたとしている。2例目の症例は、作業中事前の皮膚症状はなく、かゆみと皮膚の腫脹をゴム手袋を使用していたにもかかわらず3日目に発症し、第

1 例目と軽度ながら同様の皮膚症状が認められた。この作業者は手袋を換え治療後もこの作業を続けた。

この 2 症例以外に、10 名の作業者の多くが作業開始後 1-2 日後に同様の皮膚症状の訴えを行った。10 名中 8 名が作業開始後 6 週後に問診を受けた。その結果 8 名すべての作業者が何らかの皮膚症状を有していた。最も重篤な症例は 22 歳の作業者であり作業後 2 日目に両手の指に掌側の面に発赤と痛みを伴う腫脹を認め水疱を形成していた。その後病変は肥厚と灰色の脱色を残した。

#### 10. ヒトでの代謝および体内動態

NMP100 mg を経口的に投与し尿中の代謝産物の構造決定および定量化した研究が報告されている<sup>20)</sup>。尿中の代謝産物は、NMP, 5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone (5HNMP), *N*-methylsuccinimide (MSI), 2-hydroxy-*N*-methylsuccinimide (2HMSI) が尿中に認められた。それぞれの分画は、NMP が 0.8%, 5HNMP が 44%, MSI が 0.4%, 2HMSI が 20% であった。投与量の 1/3 は尿中に回収されなかった。5HNMP, MSI, 2HMSI の生物学的半減期はそれぞれ、4, 8, 17 時間であった。

6 名の健常ボランティアによる実験的曝露の報告がなされている<sup>21)</sup>。6 名の被験者は、4 日の異なる日に 0, 10, 25, 50 mg/m<sup>3</sup> の NMP に曝露された。曝露前、中および後に血漿中および尿中の NMP を測定した。また気道への刺激性を見るために鼻腔計と気道抵抗を測定した。その結果、最高濃度においても曝露により目や上気道の不快感は生じず、鼻腔計および気道測定でも上気道の抵抗や刺激性による影響は検出されなかった。血漿中の NMP の半減期は 4 時間であり、尿中では 4.5 時間であった。曝露中 8 時間および終了後 44 時間に尿中に検出された NMP は、計算上吸収された NMP の 2% であった。曝露終了後 1 時間後の血漿中 NMP 濃度と終了後 2 時間部分尿の NMP の濃度とは、高い相関があったとしている。

工場作業における NMP の体内動態の報告がなされている<sup>18)</sup>。レンズ工場、電子部品工場に従事する作業員および 5 名のボランティアであり、One-compartment model で解析している。その結果、平均曝露の濃度は、0.04-0.69 ppm であり尿中の NMP 濃度を Y (ng/mg クレアチニン) とし、血漿中濃度を X (ng/ml) とすると、 $Y=0.747X-1.88$  ( $p<0.01$ ) の関係を見出ししている。さらに高濃度の曝露実験の結果に当てはめ<sup>21)</sup>、13.5 ppm × 8 時間の曝露強度までは、代謝飽和が認められず本モデルを用いて尿中および血漿中濃度も予測できるとしている。このモデルを用い、0-13.5 ppm × 8 時間曝露における作業終了時の血漿中および尿中の濃度を予測したところ、NMP 濃度は月曜日から金曜日にかけて作業前に増加するが、作業終了後の濃度は月曜日から金曜日にかけて増加するのは 3% 程度であり、NMP の蓄積があ

っても曝露終了後の生体試料中の濃度には影響がないと予測している。

NMP はヒトの皮膚を用いた *in vitro* の検討により  $171 \pm 59$  (g/m<sup>2</sup>·h) と高い皮膚の透過性が証明されている<sup>22)</sup>。

NMP は、ゴム手袋を始め種々の材質の手袋を透過し経皮曝露を生じることが知られており、neoprene 製の手袋が有効であるとされている。

#### 11. 諸外国の勧告値

MAK: 19 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) (H) II, 2<sup>23)</sup>

#### 12. 勧告値

NMP は、急性および亜急性毒性指標において特に強い毒性は認められない。発がんおよび遺伝子毒性も性証明されず、慢性毒性試験でも催腫瘍性は認められない<sup>9)</sup>。慢性毒性試験では、100 ppm の体重の減少のみが陽性所見として認められ、NOAEL は 10 ppm と結論される<sup>9)</sup>。NMP は、2 世代試験で、生殖および発達毒性において NOAEL は 51 ppm と考えられる<sup>13)</sup>。催奇形性試験における NOAEL は 90 ppm<sup>9)</sup> と考えられる。

ヒトにおける健康影響を疑わせる報告がなされているが、NMP の曝露濃度が不明であること混合曝露であること、他の交絡要因も不明である<sup>7)</sup> ため評価は困難である。これに対し、ヒトにおける作業員の健康影響に対して、時間加重平均 0.69 ppm では健康影響が認められなかったと報告されている<sup>18)</sup>。女子作業員において早産の症例が報告されているがこの作業員の曝露濃度は、後に測定した、同様の作業に従事する作業員の測定値 0.05 ppm より遙かに高いものと推定されている<sup>17)</sup>。

皮膚からの吸収が証明されているため経皮吸収は、産業現場でも重要な吸収経路と考えられる。また皮膚炎の事例が報告されており皮膚刺激性も強い<sup>18, 22)</sup>。

以上から、許容濃度として時間加重平均値として 1 ppm、経皮吸収のあることから(皮)を付けることを提案する。ただし妊娠中の曝露についての健康影響については現在の知見では十分でない部分も存在する。

#### 文 献

- 1) Midgley I, Hood AJ, Chasseaud LF, Brindley CJ, Baughman S, Allan G. Percutaneous absorption of co-administered *N*-methyl-2-[<sup>14</sup>C] pyrrolidinone and 2-[<sup>14</sup>C] pyrrolidinone in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1992; 30: 57-64.
- 2) Ravn-Jonsen A, Edelfors S, Hass U, Lund SP: The kinetic of *N*-methyl-2-pyrrolidone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats. *Toxicol Lett* 1992; Supple: 136.
- 3) Wells DA, Digenis GA. Disposition and metabolism of double-labeled [<sup>3</sup>H and <sup>14</sup>C] *N*-methyl-2-pyrrolidinone in the rat. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 243-249.
- 4) Wells DA, Hawi AA, Digenis GA. Isolation and identifi-

- cation of the major urinary metabolite of *N*-methylpyrrolidinone in the rat. *Drug Metab Dispos* 20: 124-126.
- 5) U. S. Environmental Protection Agency: TSCA section 8 (e) Submission on *N*-methylpyrrolidone (Submitted by CIBA-GEIGY Corp.; EPA Document Control Number 8EHQ-1087-0695. Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, 1987
  - 6) GAF Corporation. *N*-methylpyrrolidone (M-pyrol) Summary of toxicity information. GAF Corp., Wayne NJ 07470.
  - 7) 落合昭吾. 耐熱性合成エナメル銅線製造業の労働衛生学的研究. とくに *N*-dimethylacetamide および *N*-methylpyrrolidone の混合毒性について. *横浜医学* 1980; 31: 327-338.
  - 8) Mellert W, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebraad B. *N*-methylpyrrolidone -subchronic oral toxicity study in B6C3F1 mice. Administration in the diet for 3 months (BASF Project No. 60C0225/93053. 1995. Department of BASF, Aktiengesellschaft D-67056, Ludwigshafen/Rhein, Germany.
  - 9) Lee KP, Chromey NC, Culik R, Barnes JR, Schneider PW. Toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 222-235.
  - 10) Becci PJ, Gephart LA, Koschier FJ, Johnson WD, Burnette LW. Subchronic feeding study in beagle dogs of *N*-methylpyrrolidone. *J Appl Toxicol* 1983; 3: 83-86
  - 11) Hass U, Lund SP, Elsner J. Effects of prenatal exposure to *N*-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16: 241-249.
  - 12) Hass U, Jakobsen BM, Lund SP. Developmental toxicity of inhaled *N*-methylpyrrolidone in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 406-409.
  - 13) Solomon HM, Burgess BA, Kennedy GL Jr, Staples RE. 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1995; 18: 271-293.
  - 14) Becci PJ, Knickerbocker MJ, Reagan EL, Parent RA, Burnette LW. Teratogenicity study of *N*-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol* 1982; 2: 73-76.
  - 15) Maron D, Katzenellenbogen J, Ames BN. Compatibility of organic solvents with the Salmonella/microsome test. *Mutat Res* 1981; 88: 343-350.
  - 16) Engelhardt G, Fleig H. 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutat Res* 1993; 298: 149-155.
  - 17) Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK. Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 705-713.
  - 18) E, Xiaofei, Wada Y, Nozaki J, *et al.* A linear pharmacokinetic model predicts usefulness of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in plasma or urine as a biomarker for biological monitoring for NMP exposure. *J Occup Med* 2000; 42: 321-327.
  - 19) Leira HL, Tiltnes A, Svendsen K, Vetlesen L. Irritant cutaneous reactions to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact Dermatitis* 1992; 27: 148-150.
  - 20) Akesson B, Jonsson BA. Major metabolic pathway for *N*-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 267-269.
  - 21) Akesson B, Paulsson K. Experimental exposure of male volunteers to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occup Environ Med* 1997; 54: 236-240.
  - 22) Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbelhoej J. Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995; 56: 651-660.
  - 23) Deutsche Forschungsgemeinschaft List of MAK and BAT values 2000, Wiley-VCH GmbH D-69469 Weinheim FRG.