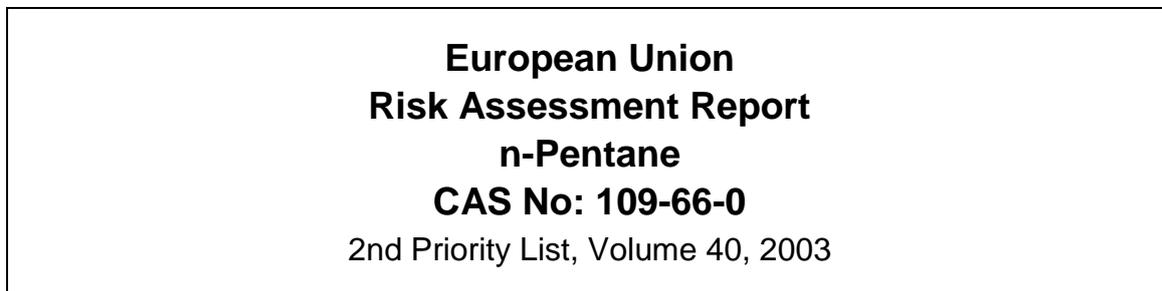


部分翻訳



欧州連合
リスク評価書 (Volume 40, 2003)
n-ペンタン



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
2011年3月

本部分翻訳文書は、n-Pentane, CAS No: 109-66-0)に関する EU Risk Assessment Report, (Vol. 40, 2003)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文（評価書全文）は、

http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/n-pentane-report043.pdf

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量反応関係

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

4.1.2.1.1 動物における試験

In vitro 試験

n-ペンタンを、対照またはフェノバルビタール処置したラット（Wistar, strain AF/Han, 100-120g）およびウサギ（“Gelbsilver”）の、肝ミクロゾームのモノオキシゲナーゼ系の基質として用いた。2-ペンタノールがラットまたはウサギの肝ミクロゾームによる主要な代謝物であった（83-89%）。3-ペンタノールも代謝物として少量検出された（11-16%）（Frommer et al., 1970）。飽和 n-ペンタンに曝露したマウス（ICR 系）の肝ミクロゾームをインキュベーションすることで2-ペンタノール、3-ペンタノールおよび2-ペンタノンが生成された。5%の n-ペンタンに1時間曝露した対照ラットおよびフェノバルビタール前処置ラットの血中において、これら同じ代謝物が検出された。フェノバルビタール前処置ラットにおける2-ペンタノール、3-ペンタノール、および2-ペンタノンの血中濃度はそれぞれ280 mM、65 mM、および400 mMであった。対照群のラットの血中2-ペンタノール、3-ペンタノール、および2-ペンタノン濃度は、それぞれ206 mM、80 mM、および300 mMであった。このことから著者は、n-ペンタンは主に肝ミクロゾームで代謝されると述べている（Chiba and Oshida, 1991）。

ラット（SD-JCL, 体重 400 - 600 g）の摘出腹部皮膚を用いた *in vitro* 試験で、n-ペンタン（純度 98%以上）の皮膚透過率が検討されている（Tsuruta, 1982）。腹部の皮膚を剃毛してから完全に脱毛した。ラットを安楽死させ、腹部皮膚をハサミで皮下組織をはずしながら剥離した。ガラス拡散セルを用いて、摘出皮膚における n-ペンタンの透過性を測定した。セルの下部チャンバーを、0.9%NaCl で満たした。ラットの皮膚面積は 2.55 cm² であった。上部チャンバーに 1 mL の n-ペンタンを入れ、所定の時間（2.5～18.5 時間）で処置した後に、皮

膚を透過して 0.9%NaCl 内に移行した n-ペンタンの量を、ガスクロマトマトグラフィーにて測定した。2.5～5.5 時間処置の実験は 33 回行い、17.5～18 時間処置の実験は 6 回実施した。その結果 n-ペンタンの透過量は、3～5.5 時間処置では 5.19～10.4 μg 、17.5～18 時間処置では 82.4～88.9 μg であった。ラットの皮膚の全層における n-ペンタンの *in vitro* 皮膚透過速度は 31.14 nmol/時間/cm² であった。このことから吸収速度は 2.2 μg /時間/m² となる。その他の脂肪族炭化水素（2-メチルペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、および n-オクタン）と比較すると、n-ペンタンの透過性は、かなり高い。透過量の最も高い溶剤は n-ヘプタンであり、20 時間の処置で 7.37 μg であった。脂肪族溶剤の透過速度と水に対する溶解性とは、密接な相関関係が認められた。水に対する溶解性が最も低い溶剤（n-オクタン）で最も低い透過速度が認められ、水に対する溶解性が最も高い溶剤（n-ペンタン）で最も高い透過速度が認められた。この *in vitro* の手法（ラットの摘出皮膚を用いた溶剤の透過性試験）は、塩素系溶剤にも使用されている。これらの溶剤において、*in vitro* のデータは、*in vivo* の手法で得られたデータとよく相関している。

In vivo 試験

Sprague-Dawley 系ラット（平均体重 375g）を用いて、[1.5-¹⁴C] n-ペンタン（比活性 10 mCi/mmol）の *in vivo* 代謝試験を行った。n-ペンタンを、ラットを入れた密閉チャンバーに注入した。チャンバーは内径が 10cm のプレキシガラス管である。6 匹のラットを用いた実験 I と、4 匹のラットを用いた実験 II とを行った。実験 I および II の開始時に、平均 3.44 μCi （約 0.34 μmol ）の [1.5-¹⁴C] n-ペンタンに 0.1 mL の 10.1 $\mu\text{mol/mL}$ の非標識 n-ペンタンを加えて注入した。チャンバー内の空気中 n-ペンタン濃度を、注入前 5 分と注射後 5、10、15、20、30、45、60、90、120、150、180、210、240、300、360、420、および 480 分後に GC により測定した。実験 I では、8 時間後に全血および様々な組織（肝臓、腎臓、肺、精巣、脳、筋肉、心臓、小腸、大腸、脾臓、および脂肪）において、放射活性を測定した。実験 II では、尿サンプルを採取し、その容量および放射活性を測定した。曝露（8 時間）の終了時点では最初に注入した非標識 n-ペンタンの総量のおよそ 4.7% がチャンバー内に残存していた。両実験において、[¹⁴C] n-ペンタンとしてチャンバーに注入した総量のおよそ 50% に相当する放射活性が、二酸化炭素として 8 時間後の終了時点で CO₂ トラップで回収された。8 時間の実験の終了時に組織試料を採取し、組織の湿重量当たりの総放射活性 nCi/g を求めた (1)。肝臓、小腸、および腎臓では湿重量当たり最も高い放射活性が検出され、それぞれ 9.11、8.81、および 7.11 nCi/g であった。筋肉および肝臓は、組織中への推定総放射活性回収量の高い比率を占め、チャンバーに注入した総放射活性に対する割合で表した場合、それぞれ 6.98 および 3.37% であった。湿組織で回収された ¹⁴C 活性は 14.92% であったが、n-ペンタンは揮発性であるために組織からの総回収量を正確に求めることはできない。血液における ¹⁴C 活性の回収量は、2.1% であった。実験 II における ¹⁴C 活性の尿中回収率は、7.6% であった。実験 I および II の回収成績を合わせると、チャンバー中の空気、CO₂ 捕集、尿、組織、

および血液に占める、チャンバーに注入した総 ^{14}C 活性の割合は、約 78.9%と推定される。 ^{14}C n-ペンタンとして与えられた総 ^{14}C 活性の約 50%が CO_2 トラップで 8 時間の実験の終了時点において推定上 $^{14}\text{CO}_2$ として回収されたことは、n-ペンタンが *in vivo* で代謝されることを示している。n-ペンタンの主代謝産物は CO_2 と思われるが、尿中にもわずかに放射活性が認められることから、n-ペンタンが CO_2 以外の形態で排泄される可能性も示されている。尿中代謝物質の分析は行われなかった (Daugerty et al., 1988)。

雄ラットを用いたガス吸収試験が行われている。様々な体重の Wistar ラットを、容量が 6.4 L のデシケター瓶チャンバー内において 2,990~14,950 mg/m³ (1,000~5,000 ppm) の空气中濃度で n-ペンタンに吸入曝露した。薬物動態のパラメータを 2-コンパートメントオープンモデルに基づいて決定した (Filser and Bolt, 1983)。気相の n-ペンタン濃度はガスクロマトグラフィーで測定した。Filser ら (1983) は、n-ペンタンが 100 ppm までの空气中濃度で、代謝による“一次形式”の排泄を示したと報告している。100 ppm を超える n-ペンタン濃度では飽和速度となることが示された。これは、Anderson が提示した異なる K_m および V_{max} を有する 2 種類の酵素における競合作用形式と明確に適合する (Anderson, 1981 a;b)。n-ペンタンは、迅速に排泄されるものであり排出半減期はおよそ 0.13 時間と報告されている (Filser et al., 1983)。

4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

ヒトの様々な組織 (肺、腎臓、心臓、脳、肝臓、筋肉、および脂肪) および血液において、組織/空気および血液/空気分配係数が測定されている。心臓発作で急死した二人の男性 (30 および 40 歳) から組織を採取した。死因は n-ペンタンへの曝露によるものではない。保存血液を病院の血液バンクから入手した。血液およびホモジナイズした組織に対する n-ペンタン (20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ -組織) の溶解性を Sato and Nakajima (1979) の方法にしたがってガスクロマトマトグラフィーで測定した。血液/空気分配係数は 0.38 であり、組織/空気分配係数は肝臓で 2.1、腎臓で 0.6、脳で 2.2、脂肪で 39.6、筋肉で 0.7、心臓で 0.2、および肺で 0.5 であった (Perbellini et al., 1985)。

4.1.2.1.3 トキシコキネティクス、代謝および分布のまとめ

n-ペンタンがラットにおいて *in vitro* で 2 種類のアルコール、すなわち 2-ペンタノール (83-89%) および 3-ペンタノール (11-16%) に酸化され、これが n-ペンタンの主代謝経路であることが見出された。そしてこれは、n-ペンタンが主としてマイクロゾームで代謝されることを示している。ラット腹部摘出全層皮膚に対する n-ペンタンの *in vitro* における皮膚透過速度は、31.14 nmol/時間/cm² であった。他の脂肪族炭化水素 (n-ヘキサン、n-ヘプタン、

および n-オクタン) に比較して、n-ペンタンの皮膚透過性は非常に高い。ラットを用いたガス吸収試験では、代謝による“一次形式”の排泄が空気中濃度 100 ppm までにおいて示された。100 ppm を超える濃度では飽和速度となることが示された。密閉したチャンバーに n-ペンタンを注入して行ったラット *in vivo* 代謝試験では、n-ペンタンの主代謝物は CO₂ (チャンバーに注入した [¹⁴C] n-ペンタンの総放射活性のおよそ 50%) であり、n-ペンタンは *in vivo* でも代謝されることが示された。湿組織中の総放射活性はおよそ 15%、尿中では 7.6% であった。ヒトにおいて組織/空気および血液/空気分配係数が、様々な組織で測定されている。最も高い組織/空気分配係数を示したのは脂肪 (39.6) であり、最も低かったのは心臓 (0.2) であった。このことは n-ペンタンの log P_{ow} が 3 を超えることと符合している。n-ペンタンの迅速な代謝と排泄を考慮すると、組織蓄積性は低いと考えられる。本リスク分析では、n-ペンタンが吸入および皮膚曝露で 100% 吸収されるものとしている。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物における試験

経口投与

n-ペンタン (MRD-96-575、純度：100%) の経口挿管投与による急性毒性試験では、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上であった (限界試験)。2,000 mg/kg の n-ペンタンを Crl:CDBR ラットの雄 5 匹 (206~221 g) および雌 5 匹 (206~213 g) に単回経口投与した。臨床的観察を、投与後 1、2、4、および 6 時間とその後 1 日に 1 回 14 日間行った。体の外表面、すべての開口部、頭蓋腔、胸腔および腹腔、およびその内容物の観察を含む肉眼的剖検をすべてのラットについて行った。病理組織学的検査は実施しなかった。この試験における 2,000 mg/kg での n-ペンタンの経口挿管投与では、その処置に関連した死亡もしくは全身毒性を示す一貫した兆候は認められなかった。この試験は、EC Annex VB1 に準拠しかつ GLP 条件下で行われた (Exxon Biomedical Sciences, Inc., Project no: 157502, 1996)。

n-ペンタンの動粘性率は $3.58 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{秒}$ であり、これに基づけば、n-ペンタン摂取時に呼吸により肺への障害が生ずる可能性がある。

経皮投与

経皮投与による n-ペンタンの急性毒性試験は、行われていない。

吸入

マウスにおける n-ペンタンの 2 時間曝露による LC₅₀ は、およそ 295 mg/L (98,662 ppm または 295,000 mg/m³) と報告されている (Stoughton and Lamson, 1936)。この試験では、1 群 5 匹のマウス (系統、性別、飼育条件、空气中濃度の測定方法は明記されていない) を、密閉した系 (ソーダ石灰を入れた袋を吊るした 20 L のビン) で 4.2 millimoles/L (303.03 mg/L、101,348 ppm)、4.5 millimoles/L (324.68 mg/L、108,589 ppm)、または 4.9 millimoles/L (353.54 mg/L、118,239 ppm) 含有するとされた大気中に曝露した。2 時間曝露後に死亡したマウスの割合を記録して致死率を求めた。対照群に関する報告はない。観察期間は 48 時間であった。剖検は行っていない。この試験では、2 匹のマウスを用いて“浅麻酔”の惹起に要した時間を測定しており、所定の濃度の n-ペンタンを満たした 2 L のビンから成る密閉空气中にマウスを置き、1 分間に 14 回の速度で機械的に回転させた。マウスが立位をとれなくなるような深さの麻酔に達する時間を、エンドポイントとした。3.0 millimoles/L (216.45 mg/L、72,391 ppm) では 10 分後に浅麻酔状態となり、4.2 millimoles/L (303.03 mg/L、101,348 ppm) では同じ効果が 1.3 分後に惹起された。この試験は、吸入による急性毒性を測定する EC Annex VB 2 試験法に整合するものではなかった。

CrI:CDBR ラットを用いた 5 日間の全身吸入用量測定試験が、5,000~10,000 および 20,000 mg/m³ (1,665~3,330 および 6,660 ppm) の濃度で行われたが、曝露の最初から最後まで 5 日間帯における死亡や著明な毒性徴候、体重増加率、剖検での所見等の臨床症状に関しては、有害な作用は認められなかった。この試験から得られた吸入による LC₅₀ は、20,000 mg/m³ (6,660 ppm) を超えるものであった。この試験では、1 群 5 匹の雄 (245~275 g) および雌 (204~236 g) から成る 3 群のラットを、1 日 6 時間 5 日間連続して n-ペンタンの蒸気を含む空気に全身曝露させた。オンラインガスクロマトグラフィーで測定した平均曝露濃度は、5,446~10,680 および 21,418 mg/m³ (1,813~3,556 および 7,132 ppm) であった。もう 1 群のラットを対照群として設け、空気のみで曝露させた。個々の被験動物の臨床所見を、毎回の曝露の前後に、および曝露しない日には 1 日 1 回記録した。肉眼的剖検は、全ての個体において行った。肉眼的剖検では、どの個体にも異常は認められなかった。この試験は、GLP 条件に則って実施された (Exxon Biomedical Sciences Inc., Project no: 157517, 1997)。

マウスを 388,700 mg/m³ (130,000 ppm) の n-ペンタン (沸点 30-35°C) に曝露した場合は、37 分で死亡した。特に濃度が 299,000 mg/m³ (100,000 ppm) 以上の場合には、死亡に先だつて反射の喪失あるいは活動性低下が認められた (Fuhner, 1921)。曝露条件は、上記の Stoughton and Lamson (1936) が適用したものと同様であった。本試験を評価するのに必要とされる重要な情報が欠落している。この試験は、吸入による急性毒性を測定する EC Annex VB 2 試験法に整合していない。

Swann とその共同研究者 (1974) は、Swiss マウスにおいて浅麻酔が 96,000 mg/m³ (32,000 ppm; 5 分間曝露) から惹起され 382,720 mg/m³ (128,000 ppm) では深麻酔が認められたことを報

告している（セクション 4.1.2.3.1、呼吸器系の記述を参照のこと）。さらに Stoughton and Lamson (1936) は、マウスを $328,900 \text{ mg/m}^3$ (110,000 ppm) の n-ペンタンに曝露した場合、2 分以内に体位維持不能が認められ、2 時間の曝露で 90% のマウスが死亡したことを報告している。マウスにおいて、 $216,450 \text{ mg/m}^3$ (72,391 ppm) の n-ペンタンへの 1 度の 10 分間曝露後に、浅麻酔が惹起される (Stoughton and Lamson, 1936)。

n-ペンタンの行動に及ぼす影響について、短時間の吸入曝露を受けた雄ラットにおける 2 つの別個の試験が、最近報告されている。両試験とも、WAG/RijCHBR ラット (1 群 8 匹) を改良型 H 1,000 吸入チャンバー中で、空気 (対照)、 $2,000 \text{ mg/m}^3$ (675 ppm)、 $6,500 \text{ mg/m}^3$ (2,200 ppm)、もしくは $20,000 \text{ mg/m}^3$ (6,800 ppm) の n-ペンタンに 1 日 8 時間 3 日間連続して曝露した。両試験において、n-ペンタン曝露前に、ラットの検査を行った。第 1 の試験 (試験 1) では、自発運動および機能観察測定項目に及ぼす n-ペンタンの影響を評価した。第 2 の試験 (試験 2) では、不連続試行視覚的弁別タスク (discrete-trial visual discrimination task) における習得能力に及ぼす n-ペンタンの影響を評価した。試験 1 では、標準化された機能観察総合評価法 (FOB) および WHO/IPCS の神経毒性評価法についての共同研究 (Moser and McPhail, 1992; Moser et al., 1997a; 1997b) で適用されたものと同様の自発運動量評価プロトコルを用いて、神経行動機能を評価した。FOB には、神経学的・行動学的機能の肉眼的変化をラットで評価できるようにデザインされた簡単なテストが含まれている。そこでは、自律神経機能、神経筋機能、覚醒および興奮性、および知覚運動性反応 (sensimotor reactivity) 等の異なる機能領域に由来する測定項目を用いている。自発運動量の変化は、自動定量マイクロプロセッサを搭載するビデオ画像解析装置 (EthoVision, Noldus Information Technology b.v., The Netherlands, www.noldus.com) を用いて測定した。ラットの体位を、30 分間のテスト時間中連続的にモニターした。さらに、自発運動速度の定量的測定値および自発運動のパターンについても記録した。全ての評価項目について、曝露開始の 6 日前、第 1 および第 3 日の曝露直後に観察を行った。それぞれ 4 匹ずつ二つのサブグループのラットを、別個の日にした。試験 1 の結果：n-ペンタンに対する曝露は、FOB や自発運動量に対して、何ら用量依存性の影響を示さなかった。

試験 2 では、不連続試行二者択一視覚的弁別タスクを用いて、n-ペンタンの認識能力に及ぼす影響を評価した。ラットは、曝露を行う日の曝露終了直後にテストに供され、そのテストは、100 回の試行または 60 分とした。各試行には、10 秒の間隔をおいた。影響が持ち得る持続性を評価するために、曝露後テストを最終曝露日の翌日に実施した。試験 2 の結果：習得能力の測定項目において、中等度の可逆的な変化が認められた。 $2,000 \text{ mg/m}^3$ (675 ppm) および $6,500 \text{ mg/m}^3$ (2,200 ppm) の n-ペンタンに曝露した場合、3 日連続 8 時間の曝露期間中および曝露後に、対照群と比較して能力発揮速度の測定項目において差異 (有意に大きな遅延) が認められた。しかしながら、 $20,000 \text{ mg/m}^3$ (6,800 ppm) の n-ペンタンに曝露した場合は、群でとらえると、曝露に関連する神経行動学的影響は惹起されなかった。曝露

後テストでは、曝露終了後 1 日に n-ペンタンに関わる影響は無いことが示された。両試験において、群により体重の変化や顕著な臨床症状が現れることは無かったと報告された。この試験は OECD の GLP 原則に準拠して実施された (TNO report No. V98.791, 1999)。

ある急性吸入毒性試験において、n-ペンタンによる行動障害作用および視床下部-下垂体軸の活性化作用が、成熟雄 CD-1 マウス (35~40 g) を用いて検討された。この試験では、30 分曝露による EC₅₀ は 108,030 mg/m³ (36,130 ppm) であった。行動障害作用は 100~100,000 ppm で検討し、60 秒という固定した間隔でのミルク給餌に対して持続される応答行動を観察することで評価した。29,900 mg/m³ (10,000 ppm) 未満の n-ペンタン濃度で、応答行動がわずかに増加した。一方、高濃度では濃度に相関して応答行動が減少し、89,700 および 149,500 mg/m³ (30,000 および 50,000 ppm) でそれぞれ 50% および 100% の減少であった。視床下部-下垂体軸への作用は、マウス (1 濃度あたり 6 匹) を n-ペンタン (100~10,000 ppm) に 30 分曝露し、直後に殺処分して ACTH (アドレノコルチコトロピン) の血清中濃度を測定することにより検討した。この試験では、14,950~29,900 mg/m³ (5,000~10,000 ppm) の n-ペンタン曝露で血清中 ACTH 濃度が増加した。この ACTH 増加は、用量に依存しなかった。ACTH 濃度は、100~1,000 ppm では同じであり (対照群のおよそ 80%)、1,000~5,000 ppm ではゆっくりと増加し (対照群のおよそ 240%)、5,000~10,000 ppm ではより高くなった (対照群のおよそ 1,100%)。検討したその他の脂肪族アルカンの EC₅₀ は、n-ヘキサンで 7,051 ppm、n-ヘプタンで 3,872 ppm、n-オクタンで 2,474 ppm であり、n-ペンタンの EC₅₀ は 36,730 ppm であった。この試験から、正常な行動機能の障害作用は、n5~n8 の脂肪族アルカンでは炭素鎖の長さに直接依存すると結論された。n-ペンタンにおいては、応答行動は曝露 30 分後には完全に回復した (Glowa, 1991)。

n-ペンタンの急性向神経作用を、1 群 4 匹の雄ラット (Wistar, 6~12 ヶ月齢) および雌マウス (H-strain, 2~4 ヶ月齢) を n-ペンタンに 2 時間 (マウス) または 4 時間 (ラット) 全身曝露することにより検討した。向神経作用は、電気誘発発作放電 (electrically evoked seizure discharge) の伝播および持続の障害により測定した。発作放電の発生、伝播および持続には直列に接続された反響回路のニューロン (serially connected neurons of reverberating circuit) を繰り返し通過する必要があるため、使用した方法は感受性が高い。神経細胞の興奮性における最初のわずかな変化は、このようにして効率的に増幅される。この試験における EC₅₀ は、ラットで 62,790 mg/m³ (21,000 ppm)、マウスで 70,265 mg/m³ (23,500 ppm) であった。80 L のガラスチャンバー内の n-ペンタンの濃度は、ガスクロマトグラフィーで測定した (Frantik et al., 1994)。

ある急性毒性試験では、ラットをペンタン 50% とヘキサン 50% (それらがノルマルペンタンやノルマルヘキサンであったかどうかの情報はない) の混合ガス (10.4, 50.9, 94.7 mg/m³) に 12 時間曝露した。中枢神経系に対する影響が報告されており、それは筋-拮抗筋の運動時

値 (motor chronaxy) における強く際立った変化および神経細胞の高次樹状突起の病変としてもたらされる。これらの機能変化とこの炭化水素混合物の濃度の間に、相関性が認められた。肝臓のグリコーゲン含量の減少が、この炭化水素混合物への 50.9~94.7 mg/m³での曝露後に観察された。この試験で報告された神経組織学的な変化は、n-ヘキサンへの曝露によるものかも知れない (Bonashevskaya and Partseff, 1971)。n-ペンタンのリスク評価に関しては、この試験から結論を導くことはできない。

その他の試験

446 mg/kg という LD₅₀ 値が、マウスにおける静脈内投与について判明している (Di Paolo, 1978)。

4.1.2.2 ヒトにおける試験

ヒトに対する純粋 n-ペンタンの急性作用に関する試験報告は得られていない。データがないことは、飽和脂肪族炭化水素群の個々の物質に対する産業的な曝露がまれであることを示している。標準的な教科書では、例えばペンタンからオクタンまでの範囲を (Hamilton and Hardy, 1974)、または溶剤一般 (Andrews and Snyder in Casarett and Doull, 1996) さえも一つの群として言及し、類似した一般急性毒性：粘膜刺激性、目まい、頭痛、および麻酔性の意識朦朧状態を有するとしている。大量の急性曝露では、CNS の抑制および死亡につながる可能性がある (Hamilton and Hardy, 1974)。

1929年のヒトにおける研究 (Patty and Yant, 1929) では、n-ペンタン 76.5%、イソペンタン 20.8%、ヘキサン、1.4% およびブタン 1.3%の混合ガスにより生じる臭気強度と一時的な疲労ないしは目まいとして現れる生理反応について検討され、ヒト (各試験で3~6人) を混合気体に濃度 0 から強い臭気がする濃度まで 10 分間曝露して試験した。この試験結果からは、このような混合気体 (n-ペンタン 76.5%、イソペンタン 20.8%、ヘキサン 1.4% およびブタン 1.3%) にヒトが 5,000 ppm まで 10 分間曝露されても、影響は認められなかった。

4.1.2.3 急性毒性の要約

ラットにおける n-ペンタンの経口投与による急性毒性試験からは、LD₅₀ が 2,000 mg/kg を超えることが判明した (限界試験)。この用量では、投与に関連した死亡や一貫した全身毒性の徴候は認められなかった。マウスにおいて、n-ペンタンへの 2 時間曝露による LD₅₀ は、およそ 295,000 mg/m³ (98,662 ppm) であった。この試験では“浅麻酔”を惹起する時間についても検討されており、マウスにおける麻酔作用は、n-ペンタンの空气中濃度が 4.2

millimoles/L (303,030 mg/m³、101,348 ppm) のとき 1.3 分で認められた。Swann とその共同研究者 (1974) は、Swiss マウスにおいて、浅麻酔が 96,000 mg/m³ (32,000 ppm : 5 分間曝露) から惹起され、382,720 mg/m³ (128,000 ppm) では深麻酔が生じるという所見を得た。ラットを用いた 5 日間の用量検討試験では、吸入曝露の LD₅₀ は、20,000 mg/m³ (6,660 ppm) を超えるものであった。マウスを 388,700 mg/m³ (130,000 ppm) の n-ペンタンに曝露した場合、37 分後に死亡するという結果となった。しかしこの試験は古く (1921)、この試験を評価するのに必要な重要な情報が欠落している。GLP に準拠して実施された最近の試験では、ラットの n-ペンタンへの短時間曝露により及ぼされる行動への影響について、機能観察総合評価法 (FOB) を用いて検討された。この試験では、20,000 mg/m³ (6,800 ppm) までの n-ペンタンに 1 日 8 時間 3 日間曝露した後に、自発運動量に及ぼされる影響は認められなかった。認知行動に関しては、2,000 mg/m³ (675 ppm) および 6,500 mg/m³ (2,200 ppm) の n-ペンタンへの 1 日 8 時間 3 日間曝露後に軽度で可逆的な変化が認められたが、20,000 mg/m³ では影響は認められなかった。n-ペンタンのマウスにおける行動障害作用については、30 分曝露の EC₅₀ は、108,030 mg/m³ (36,130 ppm) であった。ラットおよびマウスの n-ペンタンへの全身曝露による向神経作用が、それぞれ 62,790 mg/m³ (21,000 ppm) および 70,265 mg/m³ (23,500 ppm) で認められた。マウスにおける静脈内投与による LD₅₀ は、446 mg/kg であった。ある試験では、ペンタン 50% とヘキサン 50% の混合ガスが中枢神経作用を有することが報告されたが、この作用はヘキサンへの曝露によるものと思われた。

1929 年のヒトにおける試験では、n-ペンタン 76.5%、イソペンタン 20.8%、ヘキサン 1.4% およびブタン 1.3% の混合ガス 5,000 ppm に 10 分間曝露されても影響は認められなかった。しかし、この試験は、ヒトの n-ペンタン吸入による急性毒性作用の評価には、ほとんど無関係である。ヒトにおける純粋な n-ペンタンへの曝露による急性作用に関する具体的情報はない。急性作用は、同程度の長さ (C3-C8) の他の飽和脂肪族炭化水素のものと同様であると考えられる。

4.1.2.2.4 勧告

n-ペンタンの動粘性率の値 (3.58.10⁻⁷ m²/s) に基づくと、n-ペンタンは化学性肺炎を惹起する可能性があり、R65 に分類すべきである。

n-ペンタンの飽和蒸気濃度は、1,585 mg/L である (Browning, 1992)。96 mg/L のペンタンに 5 分間曝露することで、マウスに麻酔作用が認められた (Swann et al., 1974)。したがって、麻酔作用を示す濃度の飽和蒸気濃度に対する比は 0.06 である (すなわち、R67 に分類する基準の 0.1 より小さい)。これらのデータに基づき、n-ペンタンは R67 に分類すべきである。

4.1.2.3 刺激性

4.1.2.3.1 動物における試験

皮膚

New Zealand White ウサギ（雄 4 羽、雌 2 羽）に、n-ペンタン（MRD-89-527、純度 100%）0.5mL を染み込ませたガーゼ片をテープで固定して、経皮曝露を施した（Exxon Biomedical Science, Inc., Project no. 252704, 1990）。半閉塞状態とするため、ガーゼ片は皮膚と接触を持たせて緩く固定した。約 4 時間の曝露後、ガーゼとテープを残存する被験物質とともに取り除いた。ガーゼ片除去後 45 分、24、48 および 72 時間並びに 7 日目に、皮膚反応を Draize 法に従ってスコア化し、評価した。n-ペンタンの局所塗布により、5 羽のウサギに皮膚反応が惹起された。45 分後の観察では、2 羽に明瞭な紅斑（スコア 2）が認められ、3 羽にはごく軽度な紅斑（スコア 1）が認められた。24 時間後の観察では、1 羽が明瞭な紅斑（スコア 2）を呈し、3 羽はごく軽度な紅斑（スコア 1）を呈した。1 羽では 48 および 72 時間後の両方で明瞭な紅斑（スコア 2）を呈した（紅斑の段階評価:0~4）。試験終了までには、すべてのウサギであらゆる皮膚刺激症状は消失した。1 羽で 45 分後に軽度な浮腫（スコア 2）が認められ、24 時間後ではごく軽度な浮腫（スコア 1）が認められた（浮腫の段階評価:0~4）。これらの知見および Annex VB4 よれば、皮膚一次刺激性指数（PI）は 0.67 と算出され（0~8 の段階評価、ここで > 8 は強い刺激性）、ペンタンはウサギに対して中等度の刺激性（ $0 < PI \leq 2$ ）があると考えられた。この試験は、OECD 試験法ガイドライン 404 および GLP に則って実施された。

眼

0.1 mL の n-ペンタン（MRD-96-575、純度：100%）を 3 羽の New Zealand White ウサギ（2.29 ~ 2.34 kg）に 1 回滴下することにより眼曝露を施し、すべての個体で処置した眼を洗浄しないままにしたところ、結膜に一過性の障害が認められたが、角膜および虹彩における変化はすべての個体について認められなかった。観察は、1、24、48、および 72 時間目に行った。Draize のスコア（Draize の標準刺激性評価度数に基づくスコア化：Draize, 1959）（結膜、虹彩および角膜スコア等の総計は最大で 110）を用いて観察したところ、眼の刺激性は、1 時間目の観察で顕著であった。ウサギ 1、2 および 3 の 1 時間後の総スコアは、それぞれ 4、4 および 10 であった。ウサギ 1、2 および 3 の 24 時間後の総スコアは、それぞれ 2、2 および 4 であり、ウサギ 1、2 および 3 の 48 時間後の総スコアは、それぞれ 0、0 および 2 であった。72 時間後の総スコアは、3 羽すべてのウサギで 0 であった。したがって、眼に対する刺激性のすべての徴候は、72 時間の観察期間後にすべての動物で消失した。この試験は、EC の Annex VB5 ガイドラインおよび GLP 条件に準拠して実施された（Exxon

Biomedical Sciences, Inc., Project no. 157513, 1996)。

呼吸器

Swann とその共同研究者 (1974) は、雄の Swiss マウス (25 g) を用いて n-ペンタン (純度 99%) の呼吸器系への刺激性を検討した。4 匹ずつのマウスを、様々な濃度の n-ペンタン (2,990、5,980、11,960、23,920、47,840、95,680、191,360 および 382,720 mg/m³ すなわちそれぞれ 1,000、2,000、4,000、8,000、16,000、32,000、64,000 および 128,000 ppm) に曝露した。曝露時間は 5 分とし、マウスの頭部を 1 L の曝露容器を用いた『頭部専用』装置に入れて、n-ペンタンをマウスに吸入させながら、15 秒間ごとの呼吸の数、深度、様式を計測した (Alarie, 1966)。47,840 mg/m³ (16,000 ppm) までの濃度では、刺激性も麻酔作用も生じなかった。95,680 mg/m³ (32,000 ppm) で、曝露中に周期的な体動が認められ、刺激性が示された。回復期にいくらか軽度な麻酔作用が認められた。191,360 mg/m³ (64,000 ppm) では、曝露中に 95,680 mg/m³ (32,000 ppm) の場合よりもかなり顕著な体動があり、これらのマウスでは回復期まで麻酔状態に入ることはなかった。382,720 mg/m³ (128,000 ppm) では、深い麻酔作用が認められた。この濃度では、曝露開始早々に 4 匹中 1 匹のマウスで刺激性が認められ、その後は休止を伴う深い呼気がみられ、それから短い呼気となった。さらにその後は吸気努力が増加し、呼気努力が減少した。回復期には、呼気努力の顕著な改善がみられた。すべてのマウスで、曝露開始早々に呼吸数が著しく増加した。382,720 mg/m³ (128,000 ppm) での曝露 (5 分) 中、1 匹のマウスでは、約 4.75 分で呼吸が停止するまで呼吸数に着実な減少がみられた。他の 3 匹では曝露中に呼吸数の増減がみられたが、呼吸停止はなかった。この試験は、Gerarde (1960) による見解を支持しており、揮発性の炭化水素である n-ペンタンからオクタンまでの蒸気は粘膜に対して軽度な刺激性を示し、この刺激性は炭素鎖の長さに応じて増加する傾向がある。この刺激性が CNS に直接的なものか、上部気道に直接的なものかは Swann らの試験 (1974) では不明である。

4.1.2.3.2 ヒトにおける試験

5 人のボランティアを n-ペンタンの蒸気に曝露させた (前腕に 1 時間、大腿部に 5 時間)。5 時間曝露後に、紅斑、充血、浮腫、および色素形成が認められた (Oettel, 1936)。

別の試験では皮膚刺激性は認められなかった (Hill Top Research, 1991)。この試験では、15 人の被験者が、0.2 mL の n-ペンタンを半閉塞条件で塗布された。被験物質を、24 時間皮膚に接触させた状態に保った。パッチ除去 30 分及び 24 時間後に、皮膚の反応を評価した。この試験の結果からは、n-ペンタンはヒトの皮膚に対して無刺激性であることが示された。(この試験は、GLP に則って行われた)。

4.1.2.3.3 ヒトにおける経験的知見

とくに n-ペンタンに限った情報はないが、ヒトでの臨床的経験から、溶剤には一般的に皮膚で脱脂作用があることがよく知られている。曝露を繰り返すことで、皮膚の乾燥や、痒み、疼きおよび熱感といった付随する症状を惹起するであろう。曝露の継続により、刺激性接触皮膚炎が導かれるであろう。皮膚脂質は皮膚のバリア機能において重要な役割を有し、皮膚脂質の含量や構造に変化を生ずる化学物質は、このバリアを損傷するだろう。この損傷によって、潤いのある表皮を維持する能力が障害され得るのみならず、有害物質の浸透も助長され得るだろう。皮膚脂質の小さな構造的変化がそのような浸透を複合的に増加させ得ることを、データは示している。このように、皮膚の脱脂作用がある物質や調合物は、局所的な皮膚反応を惹起し得るだけではなくて、有害物質の浸透や取り込みを亢進し得るだろう。しかし、n-ペンタンの沸点は体温よりも低く (36°C) 気化しやすいため、皮膚に接触している時間は短いであろう。

ヒトにおける臨床的経験に基づき、n-ペンタンは R66 に分類すべきである。反復曝露では、皮膚の乾燥またはひび割れを生ずるだろう。

4.1.2.3.4 刺激性の要約

0.5 mL の n-ペンタンに白色ウサギを経皮曝露し Draize 法で評価した結果から、n-ペンタンは軽度な皮膚刺激性物質であると報告されている。0.1 mL の n-ペンタンを眼に単回処置した場合、結膜の一過性の障害が認められたが、角膜および虹彩には影響は認められなかった。n-ペンタンがマウスに対して弱い呼吸器刺激物質であることを示唆する検証結果がある。

5 人の被験者の前腕および大腿部を n-ペンタンに曝露した場合、曝露部に刺激性症状がみられているが、この試験は古い (1936 年) ために評価は困難である。さらに、別の試験では、15 人の被験者を n-ペンタンに曝露したが、皮膚刺激性は認められていない。ヒトの眼および呼吸器に対する n-ペンタンの刺激性に関する報告はない。

ヒトにおける臨床的経験から、溶剤は一般的に皮膚で脱脂作用を示すことがよく知られており、それらの反復曝露では皮膚の乾燥や剥離を生ずるだろう。それは、局所的な皮膚反応を惹起し、有害物質の浸透や取り込みを助長するだろう。

4.1.2.4 腐食性

4.1.2.3 章を参照のこと

4.1.2.5 感作性

皮膚

20匹の雌モルモット（Hartley Albino系、324～409g）をn-ペンタン（MRD-91-962、純度：100%）で処置した皮膚感作性試験がある（モルモットマキシミゼーションテスト、GPMT）。対照群として20匹のモルモットを用いた。初発感作に5%n-ペンタンを用いた。試験7日目に100%n-ペンタンを投与し、21日目に1%n-ペンタンで惹起した。試験期間中に皮膚刺激性の徴候が認められなかったことから、n-ペンタンには感作性がないと結論された（Exxon Biomedical Sciences, Inc., project no. 196221, 1991）。この感作性テストはEC Annex VB6に準拠しGLP条件下で実施された。

呼吸器系

具体的な試験データは得られていない。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物における試験

経口投与

元々はn-ペンタンの腎毒性の検討を目的とした試験である1群10匹の雄Fisher 344ラット（170～190g）を用いた4週間の強制経口投与スクリーニング試験において、死亡率は、500mg/kgで2/10、2,000mg/kgで4/10であった。さらに、低用量群で1/10、高用量群で2/10に嗜眠が認められた。曝露群（または対照群）の腎臓の病理組織学的検査において、炭化水素誘発腎毒性（硝子滴変性、再生上皮、および顆粒性物質を伴う尿細管拡張）は認められなかった。腎毒性のスコアの平均値は対照群（生理食塩液）で3.0、低用量群で2.7、および高用量群で2.3であった（1～12の段階評価）。高用量群の数匹において胃の非腺部に、褪色した、白色化した、もしくは黒色化した、隆起巣からなる病変が認められた。試験終了時の体重および腎の絶対重量は、対照群に比べて曝露群において有意に低かった（American Petroleum Institute, 1985）。この試験は、GLP条件下で実施された。

皮膚

経皮投与に関して行われたn-ペンタンの反復投与毒性試験は見当たらない。

吸入

1 群 10 匹の雄 Crl:CD ラット (44 日齢) を用いた 2 週間吸入試験において、0 (対照)、1,000、3,000 または 10,000 ppm (3,003, 9,009 および 30,030 mg/m³) の n-ペンタンを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間 2 週間吸入させた (Stadler et al., 2001)。各群の 5 匹を 10 回目の曝露後に殺処分し、残りの 5 匹は曝露後回復期の曝露終了後 14 日に殺処分した。最高濃度として 10,000 ppm を選択したのは、少数のラット (4 匹) を 10,000 ppm の n-ペンタンに 4 日間曝露してもほとんど作用が認められなかったというスクリーニング試験の結果に基づいたものである。この 2 週間吸入試験における検査項目は、毒性を示す臨床徴候、機能行動、体重、臨床病理学的所見、臓器重量等の肉眼的および顕微鏡的病理学的所見であった。試験結果：n-ペンタンで処置したラットに、毒性を示す臨床徴候は認められず、また体重も変化しなかった。行動を機能観察総合評価法 (FOB) で観察したが、すべての曝露群で正常であった。3,000 および 10,000 ppm 曝露群において、統計的に有意な増加が、血清カルシウム (対照群の 11.1 mg/L に比べて 3,000ppm 群で 11.6 mg/L、10,000 ppm 群で 12.1 mg/L) およびリン濃度 (対照群の 9.8 mg/L に比べて 3,000ppm 群で 10.4 mg/L、10,000 ppm 群で 11.0 mg/L) について認められた。しかし、これらの変化は 2 週間の回復期間で回復するものであった。著者は、カルシウムとリンの両者の増加を、それがミネラル代謝およびホメオスタシスの変化を示すことから、有害作用たり得ると考えている。しかしながら著者は、これらの変化が曝露処置に起因するとすることには、かなり慎重な立場であるとも述べている。その他に臨床病理学的変化は認められず、n-ペンタン処置による病理組織学的変化もどの曝露群についても認められなかった。3,000 および 10,000 ppm 群で可逆的な臨床病理学的変化が認められていることから、NOAEL は 1,000 ppm であった。

13 週間の亜慢性吸入毒性試験では、各群雌 10 匹 (184.8~213.4 g) および雄 10 匹 (229.8~255.8 g) のラット (Crl:CDBR) を、5,000 mg/m³ (1,650 ppm)、10,000 mg/m³ (3,330 ppm) および 20,000 mg/m³ (6,660 ppm) の n-ペンタン (純度：97.4) 蒸気中に 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間曝露した。別の 1 群を対照群として空気のみにも曝露した。オンラインガスクロマトグラフィーで測定した実際の平均曝露濃度は、それぞれ 5,097 ± 79 mg/m³ (1,697 ± 26 ppm)、10,203 ± 151 mg/m³ (3,367 ± 50 ppm) および 20,483 ± 734 mg/m³ (6,821 ± 245 ppm) であった。一般状態の観察は毎日行い、体重測定は 1 週間ごとおよび試験終了時の殺処分前に行った。すべての個体について試験終了時に、血液学的検査、凝固能検査、および血清生化学的検査を行った。眼科学的検査は、試験の最後の週に行った。試験終了時、すべての動物を剖検し、いくつかの臓器および組織について重量を測定して保存した。対照群および最高用量群のいくつかの組織について病理組織学的検査を行った。肺、気管、喉頭、および鼻腔組織の病理組織学的検査は、低用量および中用量群でも行った。試験中もしくは試験終了時において、全身毒性の徴候は認められなかった。一般状態、体重変化、摂餌量、臨床病理学的検査項目、臓器重量、剖検、および病理組織学的検査に関して、有害作

用は認められなかった。したがって、本試験条件下では NOAEL は、 $20,000 \text{ mg/m}^3$ (6,660 ppm) とされた。この試験は、EC Annex VIII および VB 29 に準拠し、GLP 条件下で行われた (Exxon Biomedical Sciences Inc., Project no. 157518, 1997)。

ある n-ペンタン、n-ヘキサンおよび n-ヘプタンの 16 週間吸入曝露比較試験において、雄 Wistar ラット ($308 \pm 18 \text{ g}$) を、チャンバー内で予定濃度 $8,970 \text{ mg/m}^3$ (3,000 ppm) の n-ペンタン (GC による実測値は $9,209 \pm 598 \text{ mg/m}^3$; $3,080 \pm 200 \text{ ppm}$ 、純度: > 99%) に 1 日 12 時間、1 週間に 7 日間、16 週間吸入曝露した。対照群も同様のチャンバーに収容して空気を吸入させた。各群の動物数は 7 匹であった。末梢神経の機能状態を評価するために、尾部神経伝道速度を測定した。n-ペンタンを曝露したラットに神経行動学的な所見は認められず、自発運動は正常であり末梢神経障害の徴候も認められなかった (Takeuchi et al., 1981a) (Takeuchi et al., 1980 も参照のこと)。この試験では、陽性対照として n-ヘキサンを使用し、神経毒性を認めている (GLP に則って実施されていない)。同じような試験においても、n-ペンタンに曝露した動物で神経行動学的影響の徴候は認められず、自発運動は正常で、末梢神経障害の徴候も認められなかった (Takeuchi et al., 1981b)。

ある 30 週間慢性吸入神経毒性試験では、1 群 6~9 匹の Sprague-Dawleys ラット (230~260 g) を $8,970 \text{ mg/m}^3$ (3,000 ppm) の n-ペンタン (純度: 99%) に 1 日 9 時間、1 週間に 5 日間、30 週間ばく露した (Frontalli et al., 1981)。1 週間または 1 カ月ごとに体重測定を行い、32 cm の高さから落下させて着地したときの後肢の開きを測定することによる神経筋機能の生理学的検査を行った (Edwards and Parker, 1979)。有意な体重の減少が認められた。しかし、曝露群と対照群のラットで観察された神経筋機能の差は、統計学的には有意ではなかった。さらに、実施したこの試験は、個体間のばらつきが大きいためにほとんど意味がないことが明らかになった。神経組織の組織学的検査では形態学的巨大軸索変性は認められなかった。この試験は、EU Annex VB に準拠していない。

脂肪族炭化水素の混合物に対する曝露

ある 13 週間亜急性毒性試験で、1 群雄 20 匹、雌 10 匹の 6 週齢の Fisher ラットを 1,000 または 4,500 ppm の n-ブタン/n-ペンタン混合物 (50/50 wt %) に 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、13 週間曝露した。曝露は、Rochester タイプの 1 m^3 の吸入チャンバーで行った。ラットの観察は、毎日曝露後に行った。体重測定は毎週および殺処分直前に行った。所定の時期に全身剖検を行い、病変または異常の有無を観察して腎臓と肝臓の重量を測定した。腎臓は固定し、病理組織学検査のための切片を作製した。試験期間中の死亡はなかった。曝露に関係し得るが非用量依存性であった n-ブタン/n-ペンタン混合物の作用は、一過性の円背姿勢ないしは嗜眠状態および間欠性振戦であった。試験終了時の体重には、対照群に比して影響は認められなかった。剖検でみられた肉眼的病変は、ほとんど自然発生的なものと

思われた。腎臓の病理組織学的検査において、1,000 ppm の n-ブタン/n-ペンタン混合物に曝露して 28 日目に途中で剖検した 1 群の雄ラットの腎臓に、対応する対照群と比較して、曝露に関連する変化が認められた。28 日目にこの変化が認められたのにもかかわらず、試験終了時の腎臓の組織学的検査では、曝露群と対照群との間に差異は認められなかった。腎臓にみられた病変は、近位曲尿細管の内側を覆う上皮細胞の細胞質内におけるファゴリソソームの過剰な蓄積、腎皮質の上皮細胞の変性/再生、主に髄質の内帯と外帯の間に位置する尿細管の内腔における顆粒性蛋白性円柱の生成であった。しかし、これらの病変は無処置のラットにも一般に認められるものであり、全く可逆性である。したがって、ここで見られた変化は、90 日において曝露群と対照群の間に差が認められなかったことから、n-ブタン/n-ペンタン混合物曝露による明らかな腎毒性ではないと結論付けられる (Aranyi et al., 1986)。認められた神経毒性作用は一過性の円背姿勢ないしは嗜眠状態および間欠性振戦であったが、用量依存性ではなかった。この試験は EC Annex VB に準拠して行われたが、病理組織学的検査は腎臓のみについて行われている。

ある 21 日間の亜急性吸入腎毒性試験では、雄および雌の Sprague-Dawley ラット (36~45 日齢) を n-ペンタン、イソペンタン、n-ブタンおよびイソブタンのそれぞれ 25% (w/w) の混合物に曝露した。この試験では 4 群を設け、そのうち 3 つの群にはそれぞれ 120 mg/m³ (44 ppm)、1,150 mg/m³ (432 ppm) および 11,800 mg/m³ (4,437 ppm) の C₄/C₅ の炭化水素混合物を吸入させ、第 4 群には濾過した空気を吸入させた。すべての試験群を 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、3 週間曝露した。動物数は各群雌雄それぞれ 10 匹であった。死亡の有無、病気の有無および臨床症状の悪化の有無を毎日観察した。体重を試験開始時およびその後は毎週測定した。実験終了時にはすべての動物を剖検し、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および性腺を摘出した。これらの臓器については重量を測定し、固定して組織学的検査を行った。とくに腎臓については注意深く実施し、雄ラットにおける炭化水素誘発性腎症を示すものとして認識される病変を特定するよう努めた。試験期間中、苦痛を示す臨床徴候は見られず、また、曝露に関連した病理学的な変化は、肉眼的にも顕微鏡学的にも認められなかった。さらに、炭化水素誘発性腎症は、11,800 mg/m³ (4,437 ppm) まで認められなかった (Halder et al., 1986)。この試験は EC Annex VB に準拠して実施されたが、病理組織学的検査はすべての臓器では行われなかった。

その他

N-ペンタンの皮下投与では、ラットで肝機能の一過性の障害がみられている。短い脂肪族炭化水素 (C₂~C₅) は心筋を過敏化する可能性があるが、これについて n-ペンタンは検討されていない。本化合物は、皮下注射によって好中球減少症を引き起こすとされている。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

ベルト製造工場の従業員の中で多発性神経障害が3例発生した。これらの従業員は80%のn-ペンタン、14%のn-ヘプタンおよび6%のn-ヘキサンを含む溶剤に曝露されていた(Gaultier et al., 1973)。この所見はn-ヘキサンに起因するとされた。しかし、著者が指摘しているように、これが曝露された作業員で初めて認められたものであり、多発性神経障害とn-ヘキサンを関連づける先験的な説はない。そのため、Gaultierは2つのことを示唆した。すなわち、ラットでのn-アルカン、とくにn-ペンタンについての試験を行うべきということと、神経毒性を有する物質の精細な性質を究明するための入念な臨床検査を行うべきということであった。上記したように、n-ペンタンに関する動物試験は行われている。ヒトに関しては、n-ペンタン曝露の長期的な影響に関するさらなる報告はない。

4.1.2.6.3 反復投与毒性の要約

動物における試験

4週間経口投与腎毒性スクリーニング試験では、2,000 mg/kgまでラットの腎臓に病理組織学的変化は認められなかったが、500 mg/kg/日(2/10)および2,000 mg/kg/日(4/10)で死亡がみられ、数匹に嗜眠状態が認められた。さらに、2,000 mg/kg/日の数例で、胃に病変が認められた。

13週間亜急性試験では、吸入曝露したラットに20,000 mg/m³(6,660 ppm)まで全身毒性は認められず、この試験から得られたNOAELは $\geq 20,000$ mg/m³(6,660 ppm)であった。この試験はEC Annex VB2およびGLP条件に準拠して実施された。

n-ブタン/n-ペンタンの50/50 wt%の混合ガスでラットを吸入曝露させた13週間亜急性試験では、4,500 ppmまでラットに全身毒性は認められなかった。さらに、13,266 mg/m³(4,437 ppm)までのn-ペンタン/イソペンタン/n-ブタン/イソブタンの25% (w/w) ずつの混合物にラットを曝露した21日間吸入腎毒性試験では、曝露に関連した病理学的所見は得られなかった。このパラグラフで要約した混合物を用いた試験の結果は、上述の純粋なn-ペンタンの試験と一貫性を有するが、何らさらなる情報を提供するものではない。

16および30週間神経毒性試験では、8,970 mg/m³(3,000 ppm)でのn-ペンタン曝露でもラットに神経毒性は認められなかった。

ヒトにおける試験

利用可能な情報に基づくと、n-ペンタンのヒトに対する神経毒性については疑問である。80%の n-ペンタン、14%の n-ヘプタンおよび 6%の n-ヘキサンの混合物への曝露で、ヒトに末梢神経作用が発現した。n-ペンタンがどの程度 n-ヘキサンの毒性を増強するのかは明らかではない。n-ペンタンの麻酔作用が動物試験では認められており、ヒトでもそれが予測される。n-ペンタンの神経毒性は、動物における試験では認められていない。ヒトが高濃度の n-ペンタンに長期間曝露されたときの CNS に対する作用についての試験報告はない。

4.1.2.7 変異原性

4.1.2.7.1 *In vitro* 試験

n-ペンタンは、ネズミチフス菌およびマイクロソーム試験すなわち Ames 試験では陰性であると報告されている。ネズミチフス菌の TA1535、TA1537、TA1538、TA98 および TA100 株を、Aroclor 1254 で前処理したラットの肝臓から調製した代謝活性化系の存在下および非存在下で試験に供した。n-ペンタンを素早く気化させ蒸気を平均的に分布させるためのファンの役割をするマグネチックスターラーを入れたデシケーター内で、0.2 mL の n-ペンタンにプレート中の該細菌を曝露した。デシケーターは 37°C の室内に 7~10 時間放置した。プレートを取り出し、さらに 37°C で 40 時間インキュベーションしてから菌数を測定した (Simmon et al., 1977)。

細菌 (ネズミチフス菌試験株 TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100) を用いた復帰突然変異試験において、n-ペンタンは、代謝活性化系 (Aroclor 1254 前処理したラットの肝臓由来の S9) の有無にかかわらず、その蒸気濃度 1、2、5、8、25 および 50 (v/v) % (295,000 mg/m³) で陰性であることが報告されている。この試験では、当該細菌をデシケーター内で n-ペンタンに 6 時間曝露した (Kirwin et al., 1980)。25 および 50% の濃度では、細胞毒性を示した。この試験は、EU Annex VB10 に準拠して実施されたものではなかった。しかし、n-ペンタンの沸点が比較的低いいため、標準的な手順で試験することは容易ではなく、結果は慎重に検討しなければならない。

染色体異常 (CA) を調べる 2 段階の *in vitro* 試験、すなわち：まず 20 時間目採取による試験、続いて 20 時間目および 44 時間目採取の繰り返し試験から成る試験：を、代謝活性化系の存在下および非存在下で実施した。目標濃度を、代謝活性化系存在下での 20 時間および 44 時間採取の場合は 1,000、1,200 および 1,500 µg/mL とし、代謝活性化系を加えない場合は 600、900 および 1,100 µg/mL とした。試験は、揮発性の被験物質用に改変した。ガラス製フラスコを用い培養液でいっぱい満たし、曝露時間中は上部空間が無くなるように、被験物質を隔壁から注入した。培養時間中は、ガス交換のために隔壁を取り除き、キャッ

プに置き換えた。この試験では、代謝活性化系を加えた場合 (+S9) は目標濃度 1,500 µg/mL までの、代謝活性化系を加えない場合 (-S9) は目標濃度 1,100 µg/mL までの n-ペンタン (純度 : 97.4%) に曝露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) において、染色体異常の生物学的に有意な増加は全く認められなかった。しかし、20 時間採取での代謝活性化系存在下の繰り返し試験では、異常細胞頻度の用量に依存した増加傾向が認められ、無処理対照に比べて 1,200 µg/mL および 1,500 µg/mL の処理で異常細胞が統計学的に有意に増加した。しかし、これらの増加は 10 mM を上回る目標濃度でのみに認められ、このような高濃度では擬陽性が生ずることが知られている (Scott et al. 1991)。この試験は、EU Annex VB 10 ガイドライン に準拠し GLP 条件下で行われた (Exxon Biomedical Sciences, Inc., Project no. 157532, 1997)。

4.1.2.7.2 *In vivo* 試験

CrI:CDBR ラットの骨髄において小核を有する多染性赤血球 (MNEs) を誘発する可能性を検討するために実施された試験では、n-ペンタン (純度 : 97.4%) は、ラットに対してもいづれの曝露濃度においても小核形成を増加させることはなく、骨髄細胞毒性も誘発しなかった。さらに、毒性を示す臨床症状も認められなかった。n-ペンタンの投与は、90 日間の亜急性吸入毒性試験の一部として行われた (Exxon Biomedical Science, Inc., project number 157518, 1997)。1 群それぞれ 5 匹の雄 (230~256 g) および雌ラット (185 ~213 g) から成る 3 群を 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間 n-ペンタンの蒸気を含む空气中に曝露した。オンラインガスクロマトグラフィーで測定したチャンバー内の平均実測濃度は、 $5,097 \pm 79 \text{ mg/m}^3$ ($1,705 \pm 26 \text{ ppm}$)、 $10,203 \pm 151 \text{ mg/m}^3$ ($3,412 \pm 50 \text{ ppm}$) および $20,483 \pm 734 \text{ mg/m}^3$ ($6,850 \pm 245 \text{ ppm}$) であった。さらに別の 2 群 (雌雄各 5 匹/群) を媒体対照 (処置群と同じ方法で空気に曝露) および陽性対照 (20 mg/kg のシクロフォスファミドを 10 mL/kg の投与容量で 1 日 1 回、3 日間強制経口投与) とした。媒体対照群と比較して、どの濃度の n-ペンタン曝露でも小核形成に統計学的に有意な差は認められなかった。シクロフォスファミド投与では、有意な ($p < 0.01$) 平均 MNE 数の増加が認められて、シクロフォスファミドの染色体異常誘発能が確認されたため、この試験系が適切であったことが示された。したがって n-ペンタンは、本試験条件下でのラット骨髄小核試験については陰性であった。本試験は、EC Annex VB 12 に準拠して幾分か修正を加え、GLP 条件下で実施された (Exxon Biomedical Sciences, Inc., Project no. 157530, 1997)。

4.1.2.7.3 変異原性の要約

In vitro : ネズミチフス菌を用いた 2 件の復帰突然変異試験において、n-ペンタンは陰性であった。さらに染色体異常試験についても、CHO 細胞において生物学的に有意な増加は認め

られなかった。*In vivo*:最近おこなわれた試験において、n-ペンタンは、ラットで 20,000 mg/m³ (6,660 ppm) まで小核形成を増加させることはなく骨髄に細胞毒性を示すこともなかった。ヒトに対する n-ペンタンの遺伝毒性に関する情報は入手できていない。EU の基準によれば、変異原性については *in vitro* および *in vivo* ともこれ以上の試験は必要ない。

4.1.2.8 発がん性

入手データ無し。

4.1.2.9 生殖・発生毒性

4.1.2.9.1 生殖・発生毒性（受胎能）

n-ペンタンに関する 1 世代または 2 世代生殖毒性試験については、情報が得られていない。13 週間の亜急性吸入毒性試験（Exxon Biomedical Science Inc. Project no. 157518, 1997）で、n-ペンタンの雄および雌ラットの生殖器に及ぼす毒性が検討された。1 群 10 匹の雌（184.8～213.4 g）および 10 匹の雄（229.8～255.8 g）から成る 3 群のラットを、5,000 mg/m³ (1,665 ppm)、10,000 mg/m³ (3,330 ppm) および 20,000 mg/m³ (6,660 ppm) の n-ペンタン（純度：97.4%）蒸気含有空气中に 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間曝露した。さらに 1 群を対照として設け、空気のみにも曝露した。処置群におけるオンラインガスクロマトグラフィーで測定したチャンバー内平均実測濃度は、それぞれ 5,097 ± 79 mg/m³ (1,697 ± 26 ppm)、10,203 ± 151 mg/m³ (3,398 ± 50 ppm) および 20,483 ± 734 mg/m³ (6,821 ± 244 ppm) であった。精巣上体、精囊、前立腺、精巣もしくは、卵巣、子宮の重量測定を行い、その後固定を施した。さらに、精巣上体、卵巣および卵管、前立腺、精囊、精巣、子宮、膣および子宮頸部の組織学的検査を行った。試験期間終了時、生殖器の平均絶対重量において、雌雄とも処置群と対照群との間に統計学的な差異は認められなかった。さらに組織学的検査においても、n-ペンタンへの曝露に関連したと考えられる変化は認められなかった。この実験は GLP 条件下で実施された。

4.1.2.9.2 発生毒性（催奇形性）

ラットに n-ペンタンを強制経口投与した発生毒性試験の用量設定試験において、1,000 mg/kg での投与で明らかな母体毒性の徴候が認められ、それは投与期間中ないしは全妊娠期間中における体重増加抑制および摂餌量減少として示された。しかし、この用量では一般状態や剖検所見に有害作用の徴候は認められず、母動物における子宮着床に関するパラメ

ータにも有害な影響は認められなかった。この試験では、交配した5群の雌 CrI:CDBR ラット（1群7匹）（233～281 g）に、250、500、750 および 1,000 mg/kg（限界用量）の n-ペンタンを強制経口投与した。第1群は対照とし、媒体（コーンオイル）だけを投与した。交配した雌への投与は、妊娠（GD）6日から15日まで1日1回とした。一般状態の観察は妊娠21日の剖検まで毎日行った。一般状態や剖検所見には、n-ペンタンの投与による影響は認められなかった。1,000 mg/kg 投与群では対照群と比べると、体重増加抑制が、投与の全期間中（妊娠6～15日）に認められた。750 mg/kg 投与群でも、対照群と比較して体重増加抑制があることが疑われた。雌雄どちらの胎仔においても処置群と対照群との間に、生物学的に意味のある外表変化や体重に差は認められなかった。この試験は、EU Annex VB31 ガイドラインに準拠し、GLP 条件下で行われた。1,000 mg/kg でも母動物および胎仔の死亡が認められなかったことから、ラットを n-ペンタンで処置する今後の確定的な発生毒性試験では、高用量を 1,000 mg/kg（EU ガイドラインにおける発生毒性試験の限界用量）とすることが推奨される（Exxon Biomedical Science Inc., Project no. 157533, 1997）。

雌 CrI:CDBR ラット（243～316 g）を用いた発生毒性試験で、母動物および発生毒性に対する NOAEL は $\geq 1,000$ mg/kg であった。この試験では、100、500 および 1,000 mg/kg の n-ペンタンを、4群の妊娠ラット（各群25匹）の主要器官形成期（妊娠6～15日）に1日1回毎日経口投与した。第1群は対照とし、媒体（コーンオイル）のみを投与した。母動物に対する毒性は、1,000 mg/kg も含めてどの濃度の群でも認められなかった。処置母動物と対照母動物との間に、平均体重、体重変化量、子宮重量、補正体重、あるいは子宮着床のデータに統計学的に有意な差は認められなかった。さらに、死亡は観察されず、一般状態および剖検所見にも投与に関連すると思われる悪影響は認められなかった。対照群と比べて投与群に胎仔の発育遅延や死亡の増加が起こるといふ徴候も認められなかった。また、全体のもしくは個別の変異あるいは奇形（外表、内臓、骨格）についても対照群と比べて統計学的に有意な差異は認められなかった。この試験では、n-ペンタンは発生毒物質ではないとされた。この試験は、EU Annex V, B31 に準拠し、GLP 条件下で行われた（Exxon Biomedical Science Inc., Project no. 157534, 1997）。

4.1.2.9.3 生殖・発生毒性の要約

n-ペンタンの1世代または2世代生殖毒性試験の入手データはないが、雌雄のラットを用いた13週間の亜急性吸入毒性試験では、20,000 mg/m³（6,660 ppm）までの n-ペンタン曝露でも、生殖器に対する毒性は肉眼的にも組織学的にも認められなかった。したがって、受胎能ないしは生殖器系に及ぼす n-ペンタン曝露の影響を検討する試験の実施は提言しない。雌ラットを用いた発生毒性試験で、母動物および仔動物とも NOAEL は $\geq 1,000$ mg/kg であった。n-ペンタンがヒトに対して発生毒性を惹起する可能性については、入手情報がない。