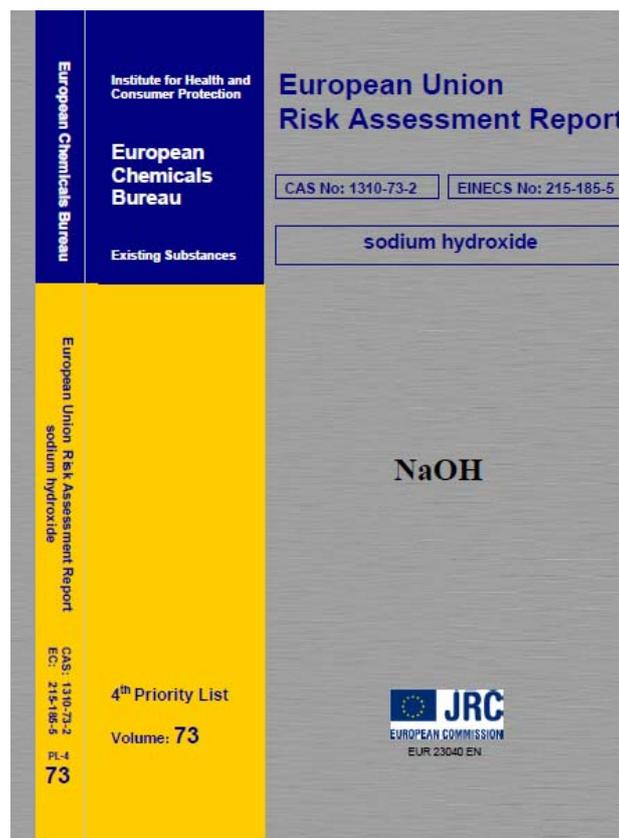


欧州連合
リスク評価書 (Volume 73, 2007)
水酸化ナトリウム



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
2009年3月

本部分訳文書は、sodium hydroxide (NaOH, CAS No: 1310-73-2, 水酸化ナトリウム) に関する EU Risk Assessment Report (Vol. 73, 2007)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(濃度)- 反応(影響)評価」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/R_EPORT/sodiumhydroxidereport416.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(濃度)-反応(影響)評価

NaOHは長い間使用されていて様々な使用方法があり、そのためにヒトへの暴露や作用に関する情報がある。このために、ヒトの健康に対する有害性の評価は、動物における毒性データのみに基づくのではなくてヒトでの経験（医学的データも含む）にも基づいている。このような特殊な状況のために、動物データとヒトデータを共に検討することはより適切と思われる。

NaOHのヒトの健康に対する主要な有害性（及び作用機序）は局所刺激性及び腐食性である。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝及び分布

ナトリウムは血液中の通常成分であり、過剰分は尿中に排泄される。Fodor et al. (1999)によれば食物を通したナトリウムの摂取は1日3.1～6.0 gであり、大量のナトリウムが食物から摂取されている。NaOHへの暴露で血液のpHが上昇する可能性がある。しかし、血液のpHはホメオスタシスを維持するために狭い範囲で制御されている。重炭酸塩の尿中排泄及び二酸化炭素の呼気排泄でpHが通常7.4～7.5に維持されている。

ヒトが低濃度（非刺激性）のNaOHに経皮暴露されたとき、イオンの吸収は少ないためにNaOHの取り込みは比較的少ない。そのために、通常の取扱いや使用においてはNaOHの取り込みは限られたものと思われる。そのような条件下ではNaOH暴露でOH⁻の取り込みがあったとしても血液のpHを変化させるほどとは思われない。さらに、NaOH暴露によるナトリウムの取り込みは、このような状況下では食物からのナトリウムの摂取よりもはるかに少ない。このような理由のために、通常の取扱いや使用においては体内でNaOHが全身的に利用されるとは思われない。

吸入暴露のシナリオについてひとつの例がある。アメリカにおけるTLV（許容値）である2 mg/m³の濃度のNaOHへの暴露を想定し、1日当たりの呼吸容量を10 m³と仮定する。この場合、1日のNaOH暴露量は20 mgである。

NaOHのこの20 mgという量はナトリウムの量としては11.5 mgであり、毎日食物から摂取する3.1～6.0 g (Fodor et al., 1999) に比べれば無視できる量である。また、20 mgのNaOH量は0.5 mmoleに相当し、この量が血流中に取り込まれたとしてもOH⁻の濃度は0.1 mMにすぎな

い（ヒトの血液量を5 Lと仮定）。重炭酸塩の血中濃度が24 mMであることに比べればこれからも無視できる量である。この例は、NaOHは通常の手扱いや使用においては体内で全身的に利用されるとは思われないことを裏付けている。

4.1.2.2 急性毒性

4.1.2.2.1 動物実験

経皮投与

成熟マウスを剃毛し、直径2 cmの円形部分に塗布器を用いて50%のNaOHを塗布した

(Bromberg et al., 1965)。その後いくつかの間隔でその塗付部位を水で洗浄した。塗付後30分、1時間、2時間に洗浄した場合及びまったく洗浄しなかった場合のマウスの死亡率はそれぞれ20, 40, 80及び71%であった。動物を塗布後7日まで毎日観察した。全例に早期に進行性の熱傷がみられた。NaOHの塗布後直ちに洗浄したマウスでは死亡も熱傷も認められなかった。

経口投与

(国際的) 国内のガイドラインにしたがって実施された動物における急性経口毒性試験はない。ウサギを用いたNaOHの急性経口毒性試験で、LD₅₀はNaOHとして325 mg/kg体重であった (Naunyn-Schmiedeberg's, 1937)。1%のNaOHを処置した時に死亡が認められたが、この場合の処置量は比較的高かった (24 mL/kg体重)。別の急性経口毒性試験が二次文献で報告されているものの、その原報はみつけることができない。この実験では、ラットでのLDLo (最小致死量) を500 mg/kg体重と報告している。ラットでNaOHの消化管糜爛作用が最高糜爛スコアを100として検討されている (Van Kolfshoten et al., 1983)。0.4、0.5及び0.62%の濃度のNaOHで生じたびらんスコアはそれぞれ10、65及び70%であった。

4.1.2.2.2 ヒトでの試験

吸入暴露

動物における急性吸入毒性試験の利用できるデータはない。しかし、25歳の女性が換気の不十分な部屋でまる1日作業して5%のNaOHのエアロゾルを吸入したケースで、作業後に非可逆性の閉塞性肺損傷が認められた。このエアロゾルにはNaOH以外にも炭酸カルシウム、軟せっけん及びタンパク質が含まれていた。

経皮暴露

アルミニウム工場で発生した労働者のNaOH経皮暴露で致死的な熱傷が報告されている

(Lee et al., 1995)。その労働者はおよそ95°Cに加熱された濃NaOHのシャワープール内で倒れているのが発見された。

経口暴露

NaOHを摂取後の傷害の程度とタイプは物理的な形状に依存する。固形のNaOHでは口及び咽頭に傷害が発生し、嚥下が困難である。一方、液体のNaOHの場合は味も臭いもなく容易に嚥下され、食道及び胃が傷害される（Gumaste et al., 1992）。

Cello et al. (1980) は、液体NaOHを摂取した9例で食道及び胃が傷害されたことを報告している。10 gのNaOHを水溶液で摂取した1例には食道及び胃の貫壁性壊死が生じ、3日後に病院で死亡した。42歳の女性がおよそ30 mLの16%NaOHを自殺目的で嚥下した（Hugh et al., 1991）。食道に9 cmの狭窄が生じ、胃前庭部パッチ食道形成術が施された。

4.1.2.2.3 急性毒性の要約

NaOHは腐食性物質であり、そのためにこれ以上の急性毒性試験の必要はない。

4.1.2.3 刺激性/腐食性

4.1.2.3.1 皮膚

動物実験

Yorkshire幼若ブタを用いた*in vivo*実験において、2N（8%）、4N（16%）及び6N（24%）のNaOHを下腹部に塗布した（Srikrishna et al., 1991）。塗布後15分以内に大きな水疱が生じ、8及び16%のNaOHでは全表皮層に顕著な壊死が認められた。24%では皮下組織にまで達する壊死を伴う多数の顕著な水泡が認められた。また、Yorkshire幼若ブタから単離した皮膚組織片を用いた*in vitro*灌流実験では4N（16%）及び6N（24%）のNaOHについて検討した。両濃度とも全表皮細胞層及び真皮に高度な壊死が認められた。この場合も損傷は皮下層まで達していた。

Jacobs (1990) はYoung et al. (1988) の報告を評価した。その報告は3匹のNew Zealand Whiteウサギに0.36%のNaOHを塗布したものであり、その濃度は解離定数を用いて算出した最下限の濃度であった。この濃度では皮膚に刺激性/腐食性は認められなかった。そのために追加実験を行い、1匹の動物に最高濃度（5%）を塗布した。この濃度では、すべての観察時点（暴露チャンバー除去後1、24、48、72及び144時間）で腐食性が認められた。

NaOHはまた*in vitro*皮膚刺激性試験に広く使用されている。しかし、これらの実験は試験系が不相当であったり報告書が不十分であったりして、不適切である。

雌のヘアレスマウスの皮膚移植片を500、1000、2500及び5000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で処置した（Bartnik et al., 1990）。酵素漏出及びグルコース利用の結果の評価のためNaOHの作用が過小評価されている。NaOHはその高pH値のみにより有害な作用を生じさせ、インキュベーションシステムで一部中和された。

皮膚モデルのZS 1300を10%のNaOHで暴露した*in vitro*実験で、2.4時間後に細胞生存率が50%減少した。この結果からこの化合物は腐食性物質に分類された (Perkins et al., 1996)。

Danish Landraceブタの皮膚を1 Nまでの濃度のNaOHで処置した (Karlsmark et al. 1988)。その処置により散在したコラーゲン線維に好酸球増加がみられ、偏光下で細密な横紋及び胞核が真皮細胞内に認められた。その後数日間に好中性顆粒球の狭い分界区域が正常組織から異常コラーゲン線維を含む区域を分離する像が観察された。

20匹のラットの腹部に2NのNaOHを塗布した (Yano et al., 1993)。その後1、10及び30分に蒸留水による洗浄を行った。皮下組織のpHは処置後90分まで実験前のレベルまで戻らなかった。洗浄を1分以内に開始した例では組織のpHは8を超えることはなかった。処置後10及び30分の洗浄では洗浄の効果は認められなかった。

ヒトにおける試験

NaOH溶液の皮膚刺激性に関する有効な*in vivo*試験をTable 4.11にまとめた。その有効性の判断は報告書の内容が十分か、通常受け入れられている科学的原則に適合しているかに基づいた。

Table 4.11 Human *in vivo* skin irritation tests with NaOH

Test Type	Protocol	Concentration	Result	Reference
Human, upper outer arm	0.2 ml applied to a Plain Hill Top Chamber with Webriil pad, 1 h exposure	0.5%	Irritating for 55% of the volunteers	Griffiths et al. (1997)
Human, upper outer arm	Human patch testing with Hill Top Chambers, exposure between 15 and 60 min, 0.2 ml	0.5%	Positive irritant for 61% of volunteers	York et al. (1996)
Human, intact skin	Four different protocols, ≤ 4 hours	1.0%	Positive irritant for about 50% of volunteers	York et al. (1995)
Human, intact skin of back and forearm	Filter disc with 70 µl solution, 3, 15 and 60 min exposure	0.5 and 1%	Irritating (mainly erythema).	Dykes et al. (1995)
Human, volar side of forearm	Filter disc with 40 µl solution, 24 h exposure	1, 2 and 4%	Normal-reacting and hyper reactive subjects	Seidenari et al. (1995)

NaOHのヒトでの皮膚刺激性の有害性を確認するために、0.5%のNaOHについてパッチテストを複数の研究室で行い、結果を研究室間で比較した (Griffiths et al., 1997)。Webriilパッドを詰めた25 mmのPlain Hill Top Chamberを用い、処置部の刺激性反応を暴露開始後24、48及び72時間に4段階評価法で評価した。0.5%NaOHでは55%の被験者に刺激性が認められた。

暴露時間を15、30及び60分とした0.5%のNaOHによるヒト皮膚刺激性試験が実施されている (York et al., 1996)。パッチ除去後24、48及び72時間に処置部位を観察した。最長の60分の

処置で61%の被験者（33人中20人）で皮膚刺激性反応が陽性であった。

4種類のパッチシステム、すなわちFinn chamber、Hill Top patch、Van der Bend chamber及びWebril patchを用いて1%のNaOHの皮膚刺激性を確認した（York et al., 1995）。Webril及びHill topパッチで最も大きな反応が惹起された。Webril及びHill topパッチを用いた被験者のそれぞれ14人中11人及び14人中5人で30分後に陽性反応が認められた。Finn及びVan der Bend chamberではそれぞれ14人中5人及び14人中7人が4時間後に陽性反応を示し、これらのシステムの使用では反応性の減弱が認められた。

NaOHに対する皮膚反応を志願者において臨床得点法（clinical scoring method）及び2種類の非観血式機器による方法、すなわち紅斑計測器を用いた紅斑の評価及びレーザードップラー装置を用いた毛細管血流量の測定で検討した（Dykes et al., 1995）。

0.5及び1% NaOH溶液を背中の皮膚に3, 15及び60分間処置し、パッチ除去直後及び1, 24及び48時間に評価した。処置時間の長さ按比例して紅斑が増加し、パッチ除去後1, 24及び48時間でも増加した。背中の皮膚と前腕の皮膚の比較では背中の感受性が高かった。

34人の志願者において異なる濃度による24時間パッチテスト及び暴露時間を10分とした短時間パッチテストでNaOHによる刺激性を検討した（Seidenari et al., 1995）。4%のNaOHを用いた24時間パッチテストではカテゴリ-2の分類であり、志願者に正常な反応（34人中25人）及び過敏反応（34人中9人）が認められた。過敏反応を示した志願者では高度な炎症反応、皮膚反射性の減少及び経表皮水分損失率の増加が認められた。

Council Directive 67/548/EECのAnnex Iの19th ATP（1993年から）によれば、NaOHが腐食性を示す濃度の限界は2%と考えられている。直近のATP（29th; 2004年4月）でもそれに変更はない。したがって、腐食性を示す濃度の限界として2%をリスク判定に使用する。

4.1.2.3.2 眼

動物実験

NaOH溶液の眼刺激性に関する有効な試験をTable 4.12にまとめた。その有効性の判断は報告書の内容が十分か、通常受け入れられている科学的原則に適合しているかに基づいた。

Stauffland Albinoウサギの左眼の下側結膜嚢にNaOH溶液0.1 mLを滴下した（Morgan et al., 1987）。厚度計を装着したスリットランプ生体顕微鏡を用いて21日間炎症の有無について両眼を観察し、角膜の厚さを測定した。EPAの判定基準に従って、0.001M（0.004%）、0.01M（0.04%）及び0.05M（0.2%）のNaOHは刺激性なし、0.1M（0.4%）は中程度の刺激性、0.3M（1.2%）は腐食性と判定した。

Table 4.12 *In vivo* eye irritation tests with NaOH

Species	Protocol	Concentrations	Result	Reference
Rabbits	Dose of 0.1 ml in lower conjunctival sac of left eye	0.004; 0.04; 0.2; 0.4 and 1.2%	0.004-0.2: non-irritant 0.4%: mild irritation 1.2% corrosive	Morgan et al. (1987)
Rabbits	Dose of 0.1 ml, washed (after 30 s) and unwashed eyes	0.1; 0.3; 1.0 and 3.0%	0.1 and 0.3%: no conjunctivitis nor iritis 1.0 and 3.0%: conjunctivitis and iritis	Murphy et al. (1982)
Rabbits	OECD Guideline 405	1 and 2%	1%: Not irritating 2%: Irritating	Jacobs (1992)

その反応の強さは暴露の量、濃度、時間及び方法に影響された。アルカリ性化合物は融解壊死を惹起し、そのために組織に浸透する (Murphy et al., 1982)。ウサギの眼に100 μ Lの1.0及び3.0%のNaOHを滴下したとき結膜炎が認められて7日間持続したが、0.1及び0.3%では認められなかった。

OECDガイドライン405に基づいて実施したNew Zealand White Albinoウサギを用いた眼刺激性試験において、1%のNaOHには眼に刺激性はなく、2%では刺激性ありと判定された (Jacobs, 1992)。この試験では100 μ Lの溶液を下側結膜嚢に滴下し、ECの判定基準で評価した。結膜炎及び角膜混濁の平均スコアから2%溶液は刺激性ありと判定された。

4.1.2.3.3 気道

ヒトにおける試験

NaOHの吸入暴露による作用を検討した信頼できる実験はない。ACGIH (2001) 及びOEHHA (1999) の調査報告書の中で気道に対する刺激性について述べられている (Patty's (1949)、Hervin and Cohen (1973) 及びNIOSH (1974 and 1976))。1949年に発行された最初の‘Patty’s’版では、1~40 mg/m^3 の空气中腐食性ミストの刺激作用を求めた結果に基づき、空气中で2 mg/m^3 の濃度が“著しくしかし過剰ではない刺激を惹起する濃度”と考えられた。Hervin and Cohen (1973) では、空气中NaOH濃度が0.005~0.7 mg/m^3 であった場所でクリーニング作業に従事していた労働者が鼻、喉又は眼の灼熱感/発赤を示したことについて述べている。しかし、Stoddard溶媒を含む溶媒が780 mg/m^3 もの高い濃度で含まれていた。NIOSH (1974、1976) は、NaOHの吸入暴露後の急性症状として鼻及び喉の刺激性、胸痛及び息切れを報告している。しかし、そのデータは暴露量と作用の関係が不適切であるとNIOSHは考えている。

Ott et al (1977) は2か所の製造区域でNaOHに暴露された労働者について検討している。その区域のNaOHの時間加重平均 (TWA) レベルは0.5 mg/m^3 (製造区域1) 及び0.5~2 mg/m^3

(製造区域2) と推定された (測定データ及び自覚的反応に基づく)。中等度 (一過性) の呼吸器刺激の発作のためにある医療機関を訪問した患者の数は、 0.5 mg/m^3 及び $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^3$ のNaOHについて年間100人あたり0.4及び0人であった。中強度 (すなわち客観的な傷害) な呼吸器刺激の発作のために訪問した患者の数は、 0.5 mg/m^3 及び $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^3$ のNaOHについて年間100人あたり0.1及び0.2人であった。

3か所のアルミナ精錬所の2404人の従業員に関する横断調査が1996年に行われた (Fritschi et al., 2001)。対象者に呼吸器の症状の有無及びその症状と作業の関連性に関する質問をした。また、肺活量の測定も行い、作業に関する十分な経歴も収集した。対象者の40%以上がその当てもNaOHの腐食性ミストに暴露されていた。腐食性ミストについてはその精錬所における通常の衛生状態モニタリングが行われていて、それは特定の場所に固定したモニタリングであり、労働者の作業区域に近い場所に設置されたサンプリングヘッドによる15分間のサンプリングであった。労働者の作業がモニターしている区域を出入りするものであったために、その収集した試料からこの労働者の暴露に関する情報は得られなかった。腐食性ミストに対する暴露パターンがある特定の作業については合理的に予測することが可能であったために、腐食性ミストに対するピーク暴露を評価するのに半定量的な測定法を用いることにした。各精錬所において衛生士がどの作業で腐食性ミストのピークに暴露されるかを推定し、利用可能なデータを使用してその作業を3つのグループ、すなわち低い ($< 0.05 \text{ mg/m}^3$)、中低度 ($0.05 \sim 1.0 \text{ mg/m}^3$) 又は高い ($> 1.0 \text{ mg/m}^3$) のいずれかに分類した。調査時に実施されていた作業における最高ピーク暴露に基づいて、それぞれの対象者を分類した。そのピーク暴露の持続時間及び頻度の影響については分析できなかった。衛生士は対象者の以前の業務には配慮しなかった。それは以前の業務における腐食性ミストに対する暴露を自信を持って正確に推定できなかったためである。腐食性ミストに対する暴露が最も高かったグループの対象者では仕事に関連した喘鳴 (有病率 = 1.8 ; 95%; CI: 1.0~3.1) 及び鼻炎 (有病率 = 1.6; 95% ; CI: 1.1~2.4) の有病率が増加したが、肺の機能に明らかな変化は認められなかった。最も高いグループ ($> 1.0 \text{ mg/m}^3$) の精錬所のピークレベルは 2 mg/m^3 という推奨されている天井値 (TLV値) よりも低かったことに著者は注目している。さらに、以前に製造業務に従事していたことがある労働者に限定して解析してもこの結果は変わらなかった。

気道刺激性のリスク判定に関してOtt et al. (1977) 及びFritschi et al. (2001) の試験が最も有用で信頼できると考えられる。Ott et al. (1977) の試験結果は医療機関への訪問に基づくものであり、Fritschi et al. (2001) の試験結果はアンケートに基づくものである。気道刺激を患ったすべての労働者が実際に医療機関を訪問したとは思われないために、そのアンケートは労働者における気道刺激の代表的な状況を表していると思われる。したがって、Fritschi et al. (2001) の試験による 1.0 mg/m^3 の濃度が気道に対する局所作用のNOAELと考えられる。

4.1.2.3.4 刺激性/腐食性の要約

Council Directive 67/548/EECのAnnex I の19th ATP (1993から) によれば、NaOHの腐食性を示す濃度限界は2%と考えられる。直近のATP (29th; 2004年4月)まではこれは変更されていない。したがって、リスク判定にはこの2%という濃度をNaOHの腐食性を示す濃度限界として使用する。

ヒトにおけるデータによれば、0.5~4%という濃度は刺激性を生ずる濃度である。2つの異なる試験で0.5%の濃度でそれぞれ55及び61%の志願者に刺激性反応が認められた。

労働者に関する試験によれば、1.0 mg/m³までの濃度では気道に刺激を生じないと考えられている。

動物における利用可能なデータでは眼に対する刺激性にはわずかな違いがある。刺激性を示さない濃度は0.2~1.0%であり、腐食性を示す濃度は1.2%である。

4.1.2.4 感作性

Park et al. (1995) が皮膚感作性について報告している。男性志願者の背中に0.063~1.0%のNaOHを塗布し(感作)、7日後に0.125%のNaOHで惹起した。刺激性反応はNaOHの濃度によく比例した。しかし、以前にパッチテストを行った部位で再度惹起しても反応が増強することはなかった。この試験に基づけばNaOHは皮膚感作能をもっていないといえる。さらに、NaOHは広くそして長い間使用されてきたにもかかわらずヒトでの皮膚感作性は報告されていないことから、NaOHは皮膚感作能をもっていないと考えられる。

4.1.2.5 反復投与毒性

4.1.2.5.1 動物実験

吸入投与

ラットを用いた反復吸入毒性の2試験が利用可能である(Dluhos et al. (1969) 及びVyskocil et al. (1966))。しかし、設定した暴露濃度の報告がない。Dluhos et al. (1969) の実験では、ラットに40%溶液からエアロゾル化した濃度不明のNaOHを1回30分、1日2回、2.5ヶ月間暴露している。動物の耐用性が悪かったために3週間後に暴露を10日間中断した。肺の検査では細胞増殖及びうっ血を伴う肺胞壁の肥厚が認められた。気管支上皮の潰瘍及び扁平化及びリンパ節様組織の増殖も報告されている。孤発性の腫瘍が10匹中3匹に認められているが詳細は記載されていない。Vyskocil et al. (1966) の実験では、40%NaOH溶液から発生させたエアロゾル(濃度の記載なし)に1週間に2回、1ヶ月間吸入暴露した。この実験では27匹のラットすべてが主に気管支肺炎により死亡している。20%のNaOH溶液から発生させたエアロゾルへの暴露では肺胞隔壁の拡張及び崩壊が認められた。10%溶液から発生させたエ

アロゾルへの暴露では変化は認められなかったが、5%溶液の場合は気管支拡張及び粘膜変性が認められた。このことはこの実験における用量-反応性の低さを示している。

経皮投与

動物を用いたNaOHの経皮による反復投与毒性試験で利用できるデータはない。

経口投与

Merne et al. (2001) が実施した実験のみが利用可能であり、その中でアルカリ性の全身（器官）及び局所（口腔粘膜）への影響が検討されている。Ca(OH)₂又はNaOHを添加したpHが11.2又は12の飲料水をラット（n=36）に52週間投与した。採取した組織について病理組織学的検査を行い、口腔粘膜の生検試料をpankeratin、CK19、CK5、CK4、PCNA、ICAM-1、CD44、CD68、S-100、HSP 60、HSP70及びHSP90に対する免疫組織化学的検査（IHC）に用いた。実験終了時の処置群の体重は対照群よりも低かった（29%まで）が、摂餌量及び摂水量は同等であった。このことはアルカリ性溶液の投与の影響は全身性であることを示している。最も低い体重はpHが最も高い飲料水を投与したラットで投与開始時（6週齢）からみられている。口腔粘膜及びその他の組織でアルカリ性溶液投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。アルカリ性溶液の投与は同等なPCNAの発現で示されたような口腔上皮細胞の増殖に影響しなかった。アルカリ性溶液、とくにCa(OH)₂を投与したラットの口腔粘膜におけるHSP70タンパク発現の上昇は防御反応を示すものかもしれない。細胞接着分子-1（ICAM-1）の陽性反応がpH 11.2のCa(OH)₂で処置したラット12匹中6匹で消失し、CD44発現の消失がpH 12のアルカリ性溶液を投与した両方の群の6匹中3匹で認められた。この結果はラットの口腔粘膜がアルカリ性の高い飲料水に抵抗性があることを示している。体重への影響は、NaOHが胃の中の酸性を中和し、消化及び吸収を減少させたためと考えられる。

4.1.2.5.2 ヒトにおける試験

吸入暴露

63歳の男性がNaOHのミストに20年間毎日暴露され、それがその男性に認められた閉塞性気道疾患の原因と考えられた（Rubin et al., 1992）。暴露は重大なものであったが数値で示すことはできず、そのためにデータの価値としては限られたものでしかない。

経皮暴露

NaOHの経皮による反復暴露試験でヒトについて利用できるデータはない。

経口暴露

ヒトのナトリウムに対する反復暴露のハザードは高血圧の予防及びコントロールに関するナトリウムの効果に焦点が当てられている。Fodor et al. (1999) が食事による塩の推奨され

る摂取量について公表している。2.0～3.0 gを食事から摂取することは中程度の制限摂取と報告されている。正常な摂取は3.1～6.0 gであり、1日6 g以上の摂取は過剰摂取と考えられている。

4.1.2.5.3 反復投与毒性の要旨

2つの吸入毒性試験でNaOHの反復暴露による気道への局所作用が報告されているが、暴露濃度が明記されていないためにN(L)OAELの設定には不適切である。

ラットに飲料水で経口投与した実験では成長に及ぼす影響が認められたが、それはNaOHが胃の酸性を中和することによる消化及び吸収の減少によるものと説明されている。したがって、この実験結果はリスク判定に使用できない。さらに、ヒトにおけるナトリウムの長期摂取の有害性は十分に解析されているために、この実験の有用性が疑問視される。また、高濃度のNaOHによる経口投与試験では腐食性又は刺激性が認められていて、低濃度の場合には胃の中で非常に低いpHの胃酸によって中和される。さらに、当然のことながら、その通常の取扱い及び使用の状況ではNaOHの経口暴露は無視できる。

4.1.2.6 変異原性

4.1.2.6.1 *In vitro*試験

NaOHの変異原性が*S. typhimurium*のTA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100株を用いたAmes試験及び*E. coli*のWP2, WP67及びCM871株を用いたDNA修復試験で検討されている (De Flora et al., 1984)。この実験結果からNaOHは非遺伝毒性物質に分類されている。

NaOHの染色体異常誘発作用がチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) K1細胞を用いた染色体異常試験で検討されている (Morita et al., 1989)。0、4、8及び16 mMのNaOHでは染色体異常誘発作用は認められなかった。そのNaOH溶液の最初のpH値はそれぞれ7.4、9.1、9.7及び10.6に相当するものであった。ラット肝S9存在下でNaOHをCHO-K1細胞とインキュベーションしたとき、S9の染色体異常誘発活性が増加、又はS9の分解による新たな染色体異常誘発物質の生成が認められた。したがって、非生理的pHにおける実験では偽陽性の結果が得られることがあり、このことはNaOHの作用は方法論的なものであり、現実の条件下での遺伝毒性の評価には妥当ではない。

4.1.2.6.2 *In vivo*試験

有効な*in vivo*遺伝毒性試験はない。

15 mMのNaOHを用いたマウス骨髄小核試験が10 mg/kg体重の用量で行われ、小核の有意な増加は認められなかった (Aaron et al., 1989)。処置群 (雌雄各5匹) に対して30、48及び72時間に被験物質を単回腹腔内投与した。Swiss系マウスの卵母細胞を異数性誘発作用の評価

に用いた (Brook et al., 1985)。マウスに0.3~0.4 mLの0.01 M NaOHを腹腔内投与し、その後12時間に染色体標本を作成した。NaOHは対照物質として使用されたものである。試験した40週齢まで対照群に不分離の所見は認められなかった。

4.1.2.6.3 変異原性の要旨

*In vitro*及び*in vivo*の両遺伝毒性試験とも変異原性は示さなかった。さらに、NaOHは通常の取扱い及び使用条件下では全身的に利用されるとは思われない。そのために、さらなる実験を行う必要はないと考えられる。

4.1.2.7 がん原性

*In vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験でNaOHは変異原性を示さなかった。NaOHは通常の取扱い及び使用条件下では全身的に利用されるとは思われないために、がん原性が発現するとは考えられない。さらに、局所がん原性のリスクを評価するのに適切な試験法もない。

4.1.2.8 生殖発生毒性試験

動物におけるNaOHの経口、経皮又は吸入暴露による有効な生殖毒性試験及び発生毒性試験はない。

ヒトに対するナトリウムの有害性は十分に解析されている (例えばFodor et al., 1999) ために、ラットを用いたNaOHの生殖発生毒性試験を行うのは有用ではない。また、高濃度では腐食性又は刺激性を示し、低濃度では非常に低いpHの胃酸によって胃で中和されるために、経口投与による生殖発生毒性試験を行うことも有用ではない。さらに、通常の取扱い及び使用条件下ではNaOHの経口摂取は無視できるために、経口投与による生殖発生毒性試験は適切ではない。

NaOHは通常の取扱い及び使用条件下では全身的に利用されるとは思われないために、この化合物は胎児に分布することはなく、雌雄の生殖器にも分布することはないといえる。そのために、生殖毒性及び発生毒性に関する特別な試験を行う必要はないと結論できる。