

5.8.1 ヒキガエルの肢の形質転換異常のいくつかのタイプは、ビタミン A によって引き起こされる。これらは肢全体の総抑制(奇肢症)から前肢または後肢のいずれかまたは両者の部分発生(中間肢異形成症)、前肢または後肢のいずれかまたは両者の指の減少または無指、前肢または後肢または両者の長骨の欠如(アザラン肢症)または後肢の複製(多指症)まで幅広い。全ての肢異常は、ビタミン A 処理後のインドヒキガエル *B. melanostictus* の尾部切断のオタマジャクシの発育肢で認められた。

インドヒキガエル (*B. melanostictus*) のオタマジャクシを用い、オタマジャクシの尾部の中間を切断後、ビタミン A を 24, 48 および 72 時間暴露させた。肢全体の総抑制(奇肢症)から前肢または後肢のいずれかまたは両者の部分発生(中間肢異形成症)、前肢または後肢のいずれかまたは両者の指の減少または無指、前肢または後肢または両者の長骨の欠如(アザラン肢症)または後肢の複製(多指症)まで認められた。³⁹⁾ (Das, 2000)

5.8.2 カエル (*P. maculatus*) のオタマジャクシを用い、尾部および後肢の大腿の中間を切断後、パルミチン酸ビタミン A の高用量(30 および 20IU/mL)をオタマジャクシに長期間(12 時間)投与した。異所性骨盤帯の同時発生が尾部の切断部分から後肢にわたって認められ、また初期に同じオタマジャクシに再生化した後肢の複製が認められた。さらに、二重の異所性骨盤帯の発生が一例報告された。これらは濃度に依存していた。⁴⁰⁾ (Pati et al., 2003)

以下、6-7については該当文献なし。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

8.1 (症例報告) 1 日用量としてビタミン A 80000IU 及びビタミン D 6000IU を約 100 日間投与した 7 ヶ月齢の男児の症例報告。来院時に食欲不振、イライラ、皮膚掻痒、運動減退等の通常の既知症状に加えて、著しい頭蓋軟化症を伴った慢性の水頭症が見られた。ビタミン A, D の投薬中止によりこれらの症状は軽減した。頭蓋軟化症への進展及び過骨症の変化については、頭蓋軟化症は水頭症の存在の結果生じたものであり、レントゲンでの骨の変化は骨折と骨膜の出血によるものと解された。⁴¹⁾ (Drablos & Slordahl, 1959)

8.2 (症例報告) 生後 4 日後以降 Trivisol を毎日 8.4mL、最初の 1 ヶ月は Similac powder, 1:2 を、その後は Varamel, 1:1 を与え、総計 1 日 71500 単位のビタミン A を投与し続けた結果、生後 2 ヶ月齢で症状(大泉門の膨張)が現れ、4 ヶ月齢の時ビタミン A 過剰症と診断された。頭蓋内圧の上昇、吐き気、イライラ、眠気を伴った泉門の膨張、鎖骨の過骨化、臍の皮下膨張、部分的脱毛症が見られた。これらの症状は服用を中止することにより急速に回復したが、頭骨の病変は残った。⁴²⁾ (Woodard et al., 1961)

8.3 (症例報告) 2 歳 10 ヶ月の男児で、生後間もなくから標準量のビタミン A を常用して

いたが、7,8 ヶ月頃から膿痂疹様あるいはストロフィルス様発疹を頻回生じるようになり、くる病の傾向もあるとのことで同剤を漸増して 1 歳から 1 歳半頃まではビタミン A として 90000 単位/day、その後の約 1 年間と少しは 150000 単位/day、最後の約 2 ヶ月間は 250000 単位/day を投与した。本剤にはビタミン A の 1/10 量のビタミン D も含まれている。生後間もなくから入院時に至る 34 ヶ月間に約 1 億単位に及ぶ極めて大量のビタミン A を摂取したことになる(同時にビタミン D も比較的大量を服用)。入院時の所見としては、レントゲンによる骨の変化、血中ビタミン A の上昇、皮膚症状、四肢疼痛及び膝関節部腫脹、圧痛、肝脾腫大、ALP の上昇が見られた。しかし、これらの症状は本剤の服薬中止により速やかに回復した。⁴³⁾ (大久保, 1961)

8.4 (症例報告) 18 歳の女性で、耳鼻科でビタミン A palmitate (Arovit) の処方を受け (300000IU/day)、約 1 年間服用した。来院 4 ヶ月前から食欲不振、体重低下を来し(ストレスによるらしい)、2 ヶ月前からは頭皮等の脱毛、乾燥、頭垢、皮膚の乾燥、かゆみ、口周辺の鱗屑、口唇裂に悩むようになり、5 週間前に服薬を中止した。脱毛の主訴で来院した。その後これらの症状は速やかに消失し、頭部の脱毛も 3 ヶ月半後には完全に回復した。⁴⁴⁾ (Raaschou-Nielsen, 1961)

8.5 サプリメントとしてのビタミン A 摂取と血中レチノール(ビタミン A 量)、橈骨の骨量、骨折歴との関連を、閉経後の女性(55-80 歳)246 名で検討した。検討に当っては年齢、喫煙歴、エストロゲン及びチアジド系降圧剤使用の有無等の背景因子に有意差のないよう考慮して解析した。246 名の内 36%以上がビタミン A サプリメントを使用しており、8%は 2000レチノール相当/day の大量を摂取していた。その結果、サプリメント摂取群と非摂取群との間には、血中レチノールは前者で 1.69 ± 0.52 、後者で $1.55 \pm 0.52 \text{ mmol/L}$ と両者間で有意差が認められたが ($P < 0.03$)、橈骨の骨量には有意差は見られなかった(前者: 0.610 ± 0.11 、後者: $0.637 \pm 0.12 \text{ mg/cm}^2$)。⁴⁵⁾ (Sowers & Wallace, 1990)

引用文献

- 1) Herold M, Cahn J, Gomont P. Toxicology of vitamin A acid. Acta Derm Venereol (Stockh) 1975; 74(Suppl): 29-32.
- 2) Oliviera JA, Silva-Netto CR, Sala MA, Lopes RA, Maia G. Experimental hypervitaminosis A in the rat. 14. Morphological and morphometric study of changes in the esophageal epithelium. Rev Odontol Univ Sao Paulo 1990; 4: 200-5.
- 3) Shintaku T, Murata T, Yamaguchi K, Makita T. Hepatic histology of a vitamin A overdose in mouse liver. J Electron Microsc (Tokyo) 1998; 47: 263-7.
- 4) Macapinlac MP, Olson JA. A lethal hypervitaminosis A syndrome in young monkey (*Macacus Fascicularis*) following a single intramuscular dose of a water-miscible preparation containing vitamin A, D₂ and E. Int J Vitam Nutr Res 1981; 51: 331-41.
- 5) Dobson KJ. Osteodystrophy associated with hypervitaminosis A in growing pigs.

- Aust Vet J 1969; 45: 570-3.
- 6) Kurikova LV, Pechenina MI. On the toxic effect of excessive doses of vitamin A and its combination with tocopherol on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondrias. *Formakol Toksikol* 1968; 31: 733-5.
 - 7) Lamano Carvalho TL, Lopes RA, Azoubel R, Ferreira AL, Morphometric study of testicle alterations in rats submitted to hypervitaminosis A. *Int J Vitam Nutr Res* 1978; 48:307-15.
 - 8) Lamano Carvalho TL, Lopes RA, Azoubel R, Ferreira AL, Morphometric study of the reversibility testicle alterations in rats submitted to hypervitaminosis A. *Int J Vitam Nutr Res* 1978; 48:316-24.
 - 9) Petenusci SO, Silva-Netto CR, Lopes RA, Camargo LA, Saad WA. Change in sodium and potassium excretion and urinary volume in rats submitted to hypervitaminosis A. *Arch Int Physiol Biochem* 92; 327-31.
 - 10) Bosakowski T, Levin AA, Edgcomb JH. Studies on the testicular effects of vitamin A palmitate in the Sprague-Dawley rat. *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 767-73.
 - 11) Alarcon OM, Burguera JL, Burguera M, Silva TM, Ferrer LF, Romero TJ. Effects of acute overdose of vitamin A on the hepatic content of K, Na, Mg, Fe, Cu, and Zn, in rats. *Arch Latinoam Nutr* 1994; 44: 249-51.
 - 12) Tannock IF, Suit HD, Marshall N. Vitamin A and the radiation response of experimental tumors: an immune-mediated effect. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 731-41.
 - 13) Hixon EJ, Denine EP. Comparative subacute toxicity of all-*trans*- and 13-*cis*-retinoic acid in Swiss mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 29-40.
 - 14) Cho DY, Frey RA, Guffy MM, Leipold HW. Hypervitamin A in the dog. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1597-1603.
 - 15) Wolke RE, Nielsen SW, Rousseau JE Jr. Bone lesions of hypervitaminosis A in the pig. *Am J Vet Res* 1968; 29: 1009-24.
 - 16) Blair R, Burton BA, Doige CE, Halstead AC, Newsome FE. Tolerance of weanling pigs for dietary vitamin A and D. *Int J Vitam Nutr Res* 1989; 59: 329-32.
 - 17) Tang KN, Rowland GN, Veltmann JR Jr. Vitamin A toxicity: comparative changes in bone of the broiler and leghorn chicks. *Avian Dis* 1985; 29: 416-29.
 - 18) Pick JB, Evans CA. Growth inhibition and occurrence of cleft palates due to hypervitaminosis A. *Experientia* 1981; 37: 1189-91.
 - 19) Cheng LL, Wilkie D. Mitochondrial activity and cytotoxicity of vitamin A (retinol) in yeast and human cell cultures. *Biochem Pharmacol* 1991; 42:1237-40.
 - 20) Klamt F, Dal-Pizzol F, Roehrs R, de Oliveira RB, Dalmolin R, Henriques JA, de

- Andrades HH, de Paula Ramos AL, Saffi J, Moreira JC. Genotoxicity, recombinogenicity and cellular preneoplastic transformation induced by vitamin A supplementation. *Mutat Res* 2003; 539: 117-25.
- 21) Nolen GA. Variations in teratogenic response to hypervitaminosis A in three strains of the albino rats. *Food Cosmet Toxicol* 1969; 7: 209-14.
- 22) Yarrington CT Jr, Stivers FE. Laryngogenic effects of vitamin A in the rat embryo. *Laryngoscope* 1974; 84: 1310-5.
- 23) Terashima Y, Nogami H. Dyschondrosteosis produced in the rat fetus by excessive vitamin A. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 0: 217-26.
- 24) Morriss GM, Steele CE. The effect of excess vitamin A on the development of rat embryos in culture. *J Embryol Exp Morphol* 1974; 32: 505-14.
- 25) Savoie LL, Lupien P-J. Preliminary toxicological investigations of 3-Hydroxy-3-methylglutaric acid (HMG). I: Study of acute toxicity and of teratogenic activity in rats and mice. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1284-6.
- 26) Vacca L, Hutchings DE. Effect of maternal vitamin A excess on S-100 in neonatal rat cerebellum: a preliminary study. *Dev Psychobiol* 1977; 10: 171-6.
- 27) Singh G, Singh S, Padmanabhan R. Malformation of the ear induced by hypervitaminosis A in rat fetuses. *Indian J Med Res* 1977; 66: 661-6.
- 28) Lorente CA, Miller SA. The effect of hypervitaminosis A on rat palatal development. *Teratology* 1978; 18: 277-84.
- 29) Steele CE, Trasler DG, New DAT. An in vivo/vitro evaluation of the teratogenic action of excess vitamin A. 1983; 28: 209-14.
- 30) Sabet S, Miland M. Teratogenic effects of hypervitaminosis A an experimental study. *J Egypt Public Health Assoc* 1980; 55: 97-103.
- 31) Kay ED. Craniofacial dysmorphogenesis following hypervitaminosis A in mice. *Teratology* 1987; 35: 105-17.
- 32) Pillans PI, Folb PI, Ponzi SF. The effects in vivo administration of teratogenic doses of vitamin A during the preimplantation period in the mouse. *Teratology* 1988; 37: 7-11.
- 33) Omoe K, Endo A. Susceptibility to teratogenicity of hypervitaminosis A in X-monosomy mice. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 547-50.
- 34) Robens JF. Teratogenic effects of hypervitaminosis A in the hamster and the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 16: 88-99.
- 35) Ferm VH, Ferm RR. Teratogenic interaction of hyperthermia and vitamin A. *Neonate* 1979; 36: 168-72.
- 36) Freytag TL, Liu SM, Rogers QR, Morris JG. Teratogenic effects of chronic ingestion

- of high levels of vitamin A in cats. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2003; 87: 42-51.
- 37) Hendrickx AG, Peterson P, Hartmann D, Hummler H. Vitamin A teratogenicity and risk assessment in the macaque retinoid model. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 311-23.
- 38) Gonzalez Compta X, Domenech Mateu JM. Malformations induced by vitamin A administered in the young chick blastoderm. *Bull Assoc Anat* 1994; 78: 9-13.
- 39) Das P, Mohanty-Hejmadi P. Vitamin A mediated limb deformities in the common Indian toad, *Bufo melanostictus* (Schneider). *Indian J Exp Biol* 2000; 38: 258-64.
- 40) Pati A, Dutta SK, Mahapatra PK. Simultaneous induction of ectopic pelvic zone and duplication of regenerated limbs in tadpoles of *Polypedates macylatus* by vitamin A. 2003; 41:1424-30.
- 41) Drablos A, Slordahl J. Chronic Vitamin A Poisoning. *Acta Paediatrica*, 1959; 48: 507-13
- 42) Woodard WK, Miller LJ, Legant O. Acute and chronic hypervitaminosis A in a 4-month-old infant. *J. Pediatrics* 1961; 59(2): 260-4
- 43) 大久保雄二郎 慢性ビタミン A 過剰症—症例並びに動物実験— 小児科紀要 1961; 7: 373-81
- 44) Raaschou-Nielsen W. Chronic Intoxication with Vitamin A in Adults. With Report of a Case. *Dermatologica* 1961; 123: 293-300
- 45) Sowers MFR, Wallace RB. Retinol, Supplemental Vitamin A and Bone Status. 1990; 43(7): 693-9

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月16日	新規作成(検索式: MEDLINE/PubMed: vitamin A /ae, Toxnet: vitamin A/ae)

和名: ベヘニルアルコール

英名: Behenyl Alcohol

No.: 819

コード: 109250

CAS 登録番号: 661-19-8

別名: 1-Docosanol、n-Docosyl alcohol

収載公定書

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基(1999)・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 20mg/g、舌下適用 20mg/g

1 単回投与試験

該当文献なし。

2 反復投与試験

2.1 ラット

2.1.1 CD 系ラットを用い、ベヘニルアルコールを 0, 10, 100, 1000mg/kg/日を約 26 週間胃管で投与した。臨床徴候に異常は認められず、肉眼的、組織病理学的にも異常は認められなかった。無影響量 (NOAEL) は、この試験で用いた最高量の 1000mg/kg である。¹⁾ (Iglesias et al., 2002)

2.2 イヌ

2.2.1 ビーグル犬を用い、ベヘニルアルコールを 0, 20, 200, 2000mg/kg/日を 27 週間胃管で投与した。2000mg/kg 投与群に蒼白便がみられたが、組織病理学的変化は認められなかった。無影響量 (NOAEL) は、この試験で用いた最高量の 2000mg/kg である。¹⁾ (Iglesias et al., 2002)

3 遺伝毒性

3.1 ネズミチフス菌による復帰突然変異試験法、チャイニーズ・ハムスターの V79 細胞による染色体異常試験、NMRI 系マウスによる小核試験で遺伝毒性を調べた。ネズミチフス菌復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、プレートあたりの復帰変異体数の増加は認められなかった。チャイニーズ・ハムスターの V79 細胞による染色体異常試験では、変異コロニーの数または染色体の形態異常に有意な増加は認められなかった。NMRI 系マウスによる小核試験では、インビトロで骨髄の多染性赤血球小核の出現頻度の上昇は認められなかった。¹⁾ (Iglesias et al., 2002)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 Sprague-Dawley 系ラット雌雄を用い、ベヘニルアルコール 0, 10, 100, または 1000mg/kg を雄は交配 71 日前から屠殺時まで、雌は交配 15 日前から妊娠 17 日目まで、胃管で投与したが、受胎能、繁殖に及ぼす影響は認められなかった。²⁾ (Iglesias et al., 2002)

5.2 ウサギ

5.2.1 New Zealand white ウサギにベヘニルアルコール 0, 125, 500, 2000mg/kg を妊娠 6 日目から 19 日目まで胃管で投与した。2000mg/kg 投与群に蒼白便がみられたが、母体毒性、胎児毒性は認められなかった。²⁾ (Iglesias et al., 2002)

以下、6-8については該当文献なし。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Iglesias G, Hlywka JJ, Berg JE, Khalil MH, Pope LE, Tamarkin D, The toxicity of behenyl alcohol. I. Genotoxicity and subchronic toxicity in rats and dogs. Regul Toxicol Pharmacol 2002;36:69-79.
- 2) Iglesias G, Hlywka JJ, Berg JE, Khalil MH, Pope LE, Tamarkin D, The toxicity of behenyl alcohol. II. Reproduction studies in rats and rabbits. Regul Toxicol Pharmacol 2002;36:80-85.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 12 月 16 日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed: behenyl alcohol /ae)

和名：ベヘン酸

英名：Behenic Acid

No.: 820

コード：122107

CAS 登録番号：112-85-6

別名：Docosanoic acid、ベヘニン酸(100762)

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基(1999)(ベヘニン酸)・粧配規
外原規 USP/NF EP FDA

最大使用量：一般外用剤 105mg/g

GRAS(69, 2001)

JECFA の評価

記載なし

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌毒性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激毒性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 10 月 28 日	新規作成(検索式; PubMed: "behenic acid" and (to[sh] or ae[sh]), TOXNET: BEHENIC ACID)

和名:ペルーバルサム

英名: Peru Balsam

No.: 822

コード:105114

CAS登録番号:

別名: Balsam of Peru

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF EP(5) FDA

最大使用量:

直腸膣尿道適用 384mg、一般外用剤 125.2mg

該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌毒性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激毒性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年10月28日	新規作成(検索式; PubMed: "peru balsam"、TOXNET: PERU BALSAM)

和名: ホウ酸

英名: Boric Acid

No.: 831

コード: 001584

CAS 登録番号: 10043-35-3

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(28/23) ■EP(5) ■FDA

最大使用量:

経皮 18mg/g、眼科用剤 20mg/mL、耳鼻科用剤 20mg/mL

1 単回投与毒性

1.1 マウス及びラット

投与経路	動物	化合物 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	ホウ素 ^a LD ₅₀ (mg/kg 体重)	引用文献
経口	マウス	3450	603	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
	ラット	2660	465	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
	ラット	3160	550 ^b	Weir & Fisher (1972) ²⁾
	ラット	3450	600 ^b	Weir & Fisher (1972) ²⁾
	ラット	4080	710 ^b	Weir & Fisher (1972) ²⁾
	ラット	5140	899	Smyth et al. (1969) ³⁾
皮下	マウス	1740 ^c	304	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
	マウス	2070	362	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
	モルモット	1200	210	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
静脈内	マウス	1780	311	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
	ラット	1330	232	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾

^a 特に記載がない場合以外は、ホウ素化合物 mg/kg の投与量にホウ素/ホウ素化合物の分子量比を掛け合わせて計算した。

^b 試験者による報告

^c 水酸化ナトリウムで pH7.4 に調整した液

1.2 鶏

1.2.1 1日齢のプロイラーチキンを 9.3m² の床に 0, 0.9, 3.6, 7.2 kg のホウ素をまいた檻に入れた。15 日後、平均体重は、0, 3.6, 7.2 kg のホウ素群でそれぞれ 340.7 g, 278.1 g, 213.2 g であった (P < or = 0.05)。0 及び 7.2kg 群の飼料要求率は、それぞれ 1.68 と

2.29 であった($P < or = 0.05$)。次の試験で、2500 または 5000 ppm のホウ酸を 2 週間摂取させた後の体重はそれぞれ 254.8 g と 149.6 g であった。コントロール群のチキンの体重は平均 285.0 g ($P < or = 0.05$) であった。5000 ppm 群の飼料要求率は 1.70 であり、コントロール群では 1.45 ($P < or = 0.05$) であった。用量依存的な羽毛異常がホウ酸摂取チキンでみられた。明らかな組織学的変化はみられなかった。ホウ酸をまいて暴露させた結果として、居住性、体重増加、飼料要求率に有害な変化はみられなかった。⁴⁾ (Dufour L. et al.)

2 反復投与毒性

化合物	種	投与量 (mg ホウ素/kg 体重/日)	投与法	投与期間	影響	引用文献	
1	ホウ酸	マウス	雄:0, 34, 70, 141, 281, 563 雌 ^b :0, 47, 97, 194, 388, 776	食餌	13 週	563 及び 776 mg/kg 群では、雄雌ともに死亡率が 60%以上であった。; 281 mg/kg 群の雄では、10%であった。 141 mg/kg では、雄に精巣細管の異常及び減少がみられ、雄と雌に体重増加の低下がみられた。全ての群において脾臓の骨髓外造血、563 及び 776 mg/kg 群で胃の角化亢進、肥厚がみられた。	NTP (1987) ⁵⁾
2	ホウ酸	マウス	0, 48, 96	食餌	103 週	高用量の雄で 32 週後に、また高用量の雌で 52 週後に体重の減少 (10-17%) がみられた。臨床的毒性の徴候は認められなかった。精巣萎縮と間質細胞の肥厚が両投与量群の雄にみられた。雄において脾臓リンパ球減少が用量依存的に上昇していた。非腫瘍性の病変の有意な発生は認められなかった。	NTP (1987) ⁵⁾
3	ホウ酸	ラット	0, 22.7, 57° 以上	飲水	30 日	低用量では成長の抑制は認められなかったが、57 mg/kg 以上の群では成長が遅延した。血液学的影響及び組織学的変化は認められなかった。	Pfeiffer et al. (1945) ¹⁾
4	ホウ砂	ラット	0, 0.056, 0.28, 2.8, 28 ^d	飲水	<198 日	脾臓の体重に対する重量が雌の全ての投与量群において 98 日後に減少した。雄では 198 日目に脾臓の体重に対する重量が増加した。詳細は記載なし。組織学的には正常であった。	Wang et al. (1984) ⁶⁾
5	ホウ酸	ラット	0.95, 3.65, 5.2, 9.9 ^e	食餌	8 週	5.2 及び 9.9 mg/kg 群で体重が減少した。その他の毒性発生用量については評価されていない。	Forbes & Mitchell (1957) ⁷⁾
6	ホウ砂 又は ホウ酸	ラット	0, 2.6, 8.8, 26.3, 87.5, 262.5 ^e	食餌	90 日	高用量群の死亡率は 100%であった。87.5 及び 26.3 mg/kg 群で精巣萎縮がみられた。87.5 mg/kg 群で体重、肝臓、腎臓、脾臓、精巣の重量が減少した。低用量における重量変化は、一貫性がなかった。	Weir & Fisher (1972) ²⁾

7	ホウ砂又はホウ酸	ラット	0, 5.9, 17.5, 58.5e	食餌	2年	58.5 mg/kg 群で両化合物ともに成長を抑制した。58.5 mg/kg 群で精巣重量及び精巣の体重に対する重量比率が減少し、脳の体重に対する重量比及び甲状腺の体重に対する重量比が上昇した。また、精巣上皮の萎縮及び細管サイズの減少がみられた。低用量群では影響はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) ²⁾
8	ホウ砂又はホウ酸	ウサギ	31	経口	5日/週 × 4ヶ月	SGOT 及び SGPT、LDH、ADL の一時的な上昇がみられ、カタラーゼとアミラーゼが減少した。	Verbitskaya (1975) ⁸⁾

^a ホウ素化合物 mg /kg の投与量にホウ素/ホウ素化合物の分子量比を掛け合わせて計算した。

^b 投与4週目において雄 161g/kg 群、雌 222g/kg 群の摂餌量を基に見積もった。

^c 著者の報告による 0.12-0.14 ml/g 群の飲水量を基に計算した。

^d 体重を 0.35 kg と仮定したとき1日の飲水量が 19.5 ml であると報告されていることを基に計算した。

^e ラットで体重 0.35 kg の場合、1日の飲水量が 0.049L、または摂餌ファクターがラットで 0.05、イヌで 0.025、またはマウスの体重が 0.03 kg で1日の飲水量が 0.0057L であると仮定して計算した。

3 遺伝毒性

3.1 *Salmonella typhimurium* を用いてラットまたはハムスターの S9 フラクション存在下及び非存在下で突然変異原性を調べたところホウ酸には突然変異原性は認められなかった。(Haworth et al., 1983⁹⁾; Benson et al., 1984¹⁰⁾; NTP, 1987⁵⁾)

3.2 また、マウスリンパ球 L5178Y/TK+/ ω 細胞を用いてラット肝臓 S9 の存在下及び非存在下でも突然変異原性は認められなかった。(NTP, 1987⁵⁾; McGregor et al., 1988¹¹⁾).

3.3 *Salmonella* を用いてラット肝 S9 存在下及び非存在下で突然変異原性を調べたところホウ砂には突然変異原性は認められなかった。(Benson et al., 1984¹⁰⁾).

3.4 精製ホウ砂、天然ホウ砂及び kermite ore は V79 チャイニーズハムスター細胞、C3H/10T1/2 マウス胚芽線維芽細胞または diploid human foreskin fibroblasts で突然変異原性はみられなかった。(Landolph, 1985¹²⁾)

3.5 ホウ酸は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で染色体異常または染色体交換は引き起こさなかった。(NTP, 1987⁵⁾)

4 癌原性

4.1 B6C3F₁ マウスへの2年間の投与試験において、癌原性の徴候は認められなかった。(NTP, 1987⁵⁾; Dieter, 1994¹³⁾)

4.2 ラットでの試験で、全ての組織を検査したが、ホウ酸に関連した癌原性の徴候は認められなかった。(Weir & Fisher, 1972²⁾)

4.3 US EPA は、ヒトでのデータがないこと、及びこれら2つの動物試験のデータを基に、ホウ素は Group D の化学物質(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している。(US EPA, 1994¹⁴⁾)

5 生殖発生毒性

化合物	種	用量 ^a (mg ホウ素/kg 体重/日)	投与方法	投与期間	影響	Reference
ホウ酸	CD-1 マウス	雄:0, 19.2, 104.5, 220.2 雌:0, 31.8, 147.9, 290.2	Di et	27 週	どの高用量群のペアも授精しなかった。中間投与量では、胎仔数/1ペア数、生存新生仔数/胎仔数、生存新生仔の%、生存新生仔体重の有意な減少がみられた。中間投与量では授精率インデックスは減少した。高用量の雄雌で摂餌量及び飲水量が増加したにもかかわらず、体重増加が低下した。他殖交配では、ホウ酸は雄の生殖器官系に一番に影響した。220.2mg/kg 投与では、雄の生殖器官重量が有意に減少し、精子の運動性、濃度、形態が変化した。高用量群では、低用量F1マウスの授精率に影響はみられなかったが、雄にわずかな精子濃度の減少が、雌に子宮重量及び腎臓と副腎重量の増加及び発情周期の短縮がみられた。F2 生存新生仔体重は減少した。	Fail et al. (1990 ¹⁵⁾ , 1991 ¹⁶⁾)
ホウ酸	SD ラット	0, 350	Gavage	2-57 日	精子放出の抑制、精子形態の有害変化。57 日で回復	Linder et al. (1990) ¹⁷⁾
ホウ酸	ラット	0, 60.9 ^b	Di et	4-28 日	体重増加の低下、7日目からの精子形成の抑制、28日目における細精管の萎縮 4日目からの血清テストステロン低下がみられた。肝臓、腎臓への組織学的影響はみられなかった。	Treinen & Chapin (1991) ¹⁸⁾
ホウ酸	F-344 ラット	0, 26, 38, 52, 68	Feed	週に1度 63 日間	26 mg/kg 群で、中等度の精子放出抑制がみられ、38 mg/kg 群では重度の精子放出抑制がみられた。52 及び 68 mg/kg 群で精巣萎縮亢進がみられ、これらにより引き起こされた他の変化がみられた。	Ku et al. (1993a) ¹⁹⁾
ホウ酸	ラット	175	Water	15 日	細精管の精子細胞において、細胞質の空胞化及び肉芽形成、核クロマチン欠損がみられた。精管直径の短縮、胚芽細胞の欠損がみられた。	Silaev et al. (1977) ²⁰⁾
ホウ砂またはホウ酸	ラット	0, 5.9, 17.5, 58.5 ^c	Di et	Multi-generation	58.5 mg/kg 群で不妊、精子欠損、精巣萎縮、排卵減少がみられた。低用量群では影響はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) ²⁾
ホウ砂またはホウ酸	イヌ	0, 0.44, 4.4, 44 ^c	Di et	90 日	44 mg/kg 群で雄1匹が死亡した。甲状腺及び睾丸の体重に対する重量比が減少した。44 mg/kg 群の雄で重篤な精巣萎縮がみられた。0.44 mg/kg 群で脾臓の体重に対する重量比が減少した。雌の	Weir & Fisher (1972) ²⁾

					4.4 mg/kg 以下の群では臓器に変化はみられなかった。	
ホウ砂 または ホウ酸	イヌ	0, 1.5, 2.9, 8.8, 29°	Di et	2 年	29 mg/kg 群において 26 週目に重篤な精巣萎縮と精子形成停止がみられた。低用量群では、体重、臓器重量、形態学的及び組織学的パラメーターに変化はみられなかった。	Weir & Fisher (1972) ²⁾
ホウ酸	マウス	0, 43.4, 79.0, 175.3	Di et	妊娠 0-17 日	生存マウス及び妊娠マウスに影響はみられなかった。母マウスの 43.4 mg/kg 以上の群において中等度の腎障害を含む影響がみられた。また、母マウスの 175.3 mg/kg 群で飲水量増加、相対的腎臓重量の増加、体重増加の低下がホウ酸投与中にみられた。高用量群では、同胞児当たりの胚吸収率の有意な増加がみられた。胎仔の平均体重は、79.0 mg/kg 以上群で有意に減少していた。第 13 肋骨短縮または欠損を含む奇形及び腰肋の変形がみられた。175.3 mg/kg 群で奇形の有意な上昇がみられた。79.0 mg/kg 以下の群で、同胞仔における変異の割合が減少し、175.3 mg/kg 群では影響がみられなかった。	NTP (1989) ²¹⁾ ; Heindel et al. (1992) ²²⁾
ホウ酸	ラット	0, 13.6, 28.5, 57.7, 94.2	Di et	妊娠 0-20 日	高用量を 1 グループに妊娠 6-15 日目に投与した。生存または妊娠ラットに影響はみられなかった。28.5 mg/kg 以上の群の母親ラットに相対的肝臓及び腎臓重量の上昇がみられ、94.2 mg/kg 群で絶対的腎臓重量の上昇がみられた。57.7 mg/kg 以上群で体重増加の低下がみられた。低用量群で外部腰肋の減少(変異)、高用量群で第 13 肋骨の欠損又は短縮(奇形)がみられた。94.2 mg/kg 群で、出生前死亡率が増加した。胎仔重量は用量依存的に有意に減少した。28.5 mg/kg 以上の群で奇形が上昇し、94.2 mg/kg 群で変異が上昇した。	NTP (1990) ²³⁾ ; Heindel et al. (1992) ²²⁾
ホウ酸	ラット	Phase 1	Di et	妊娠 0-20 日 (gd)	13.3 及び 25 mg/kg 群において妊娠 20 日目に胎児重量が減少した。これらの群は対照群と比較して、妊娠 20 日目に第 13 肋骨又は波状肋骨の短縮が増加した。高用量群では、第 1 腰椎の外部肋骨発生における、生物学的に関連性があるが、統計学的に有意ではない低下がみられた。	Price et al. (1996a) ²⁴⁾
		Phase 2		出生 後 (pn) 0-21 日(妊 娠 0-20 日まで暴 露)	妊娠-21 日目においては胎仔重量の減少はみられなかった。妊娠 21 日目に 25.4 mg/kg 群で、同腹仔あたりの第 13 肋骨の短縮の仔の割合が増加した。波状肋骨または腰椎における外部肋骨は妊娠 21 日目にはみられなかった。	
ホウ酸	ウサギ	0, 10.9, 21.9,	Ga va ge	妊娠 6-19 日に	43.7 mg/kg 群における膣出欠以外にはホウ酸投与による臨床的な毒性の徴候はみられなかった。この投与量では 30 日目には生存胎仔はいなかつ	Price et al. (1998b) ²⁵⁾

		43.7	in water	暴露妊娠30日目に試験終了	た。ホウ酸投与中に摂餌量が低下した(43.7 mg/kg 群)が、25-30日目で増加した(21.9 及び 43.7 mg/kg 群)。体重及び体重の増加は、ホウ酸投与中に 43.7 mg/kg 群で減少したが、21.9 及び 43.7 mg/kg 群で補正体重は増加した。43.7 mg/kg 群で妊娠した子宮重量及び母ウサギ1匹あたりの黄体数が減少した。有意な発生学的な影響は、高用量群に限られていた。出生前死亡率は大きく上昇した。奇形も上昇し、主に心臓血管の欠陥のある胎仔の発生によるものであった。観察された骨格変異は、胸骨分節であった。胎仔重量は高用量群でわずかに減少した。	
--	--	------	----------	---------------	---	--

- a ホウ素化合物 mg /kg の投与量にホウ素/ホウ素化合物の分子量比を掛け合わせて計算した。
- b 著者による見積もり。
- c ラットで体重 0.35 kg の場合、1 日の飲水量が 0.049L、または摂餌ファクターがラットで 0.05、イヌで 0.025、またはマウスの体重が 0.03 kg で 1 日の飲水量が 0.0057L であると仮定して計算した。
- d 体重を 0.35 kg と仮定し、1 日の飲水量が 19.5 ml であると報告されていることを基に計算した。

6 局所刺激性

- 6.1 ホウ酸(5 ml, 10%水溶液, w/v)及びホウ砂(10 ml, 5%水溶液, w/v)は、搔破した皮膚に塗布後 24-72 時間後に軽微な皮膚刺激性があった。モルモットに塗布したとき、24 時間及び 72 時間後にホウ砂で軽微な、またホウ酸では中等度の皮膚刺激性がみられた。²⁶⁾ (Roudabush et al.1965)
- 6.2 ラットに 1 日 88 または 263 mg ホウ素/kg をホウ砂またはホウ酸として投与したとき、四肢と尾に充血及び皮膚落屑がみられた。²⁾ (Weir & Fisher, 1972).

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

- 8.1.1 グルコース試験中にグルコース溶液と間違えて 40g ホウ酸を摂取した 62 歳男性。18 時間の血液透析で 8.32g のホウ酸が排出され、利尿剤にて 8.6g が、また胃洗浄により少なくとも 9g を除去した。毒物大量摂取により嘔吐が発現した。最も重要な症状は、代謝性アシドーシス、14 時間の尿閉、正色素性貧血であった。腎臓損傷または他の影響はみられなかった。²⁷⁾ (Stolpmann R. et al., 1975)
- 8.1.2 44 歳黒人女性。自殺未遂後、急性ホウ酸中毒の典型的な症状が発現した。広範囲に渡る落屑を伴った全身紅斑があらわれた。²⁸⁾ (Schillinger BM. et al., 1982)
- 8.1.3 ホウ酸を高濃度処方薬の希釈のために使用し、生後 24 日と 14ヶ月の兄弟に摂取さ

せた。総摂取量は、それぞれ 2.6g と 1.95g であった。副作用症状は、興奮、下痢、会陰紅斑(小さいほうの子のみ)であった。最高ホウ酸血中濃度は、24 日児で 147 $\mu\text{g/ml}$ 、14ヶ月児で 56 $\mu\text{g/ml}$ であった。小さい子には、腹膜透析を行い、一方上の子には症状の治療のみを行った。血中ホウ酸半減期は、約 10 時間(24 日児)及び 8 時間であった。どちらの子供も重篤な副作用は発現せず、1ヶ月間の経過観察では無症状であった。²⁹⁾ (Baker MD et al., 1986)

8.1.4 菌痛のため処方された 3g のホウ酸と 300mg の塩酸シンコカインの混合物を 12ヶ月令の女の子が誤って摂取した。激しい嘔吐と咳が発現。興奮、振戦、痙攣発作及びせん妄がみられた。ジアゼパム、挿管、鎮静及び気管内挿管により治療した。またフロセミドと点滴により利尿を行った。最初の 24 時間以内に血液透析を2回行った。腎機能には影響がなかった。2日で完全に回復した。ホウ酸及び塩酸シンコカインの最高血中濃度は、摂取約 6 時間後でそれぞれ 26 $\mu\text{g/ml}$ and 71 ng/ml であった。ホウ酸の血漿半減期は 7.0 時間で2回の透析で 3.6 時間及び 4.4 時間に短縮された。ホウ酸の全身クリアランスは、21 ml/min から 41 及び 34 ml/min に増加した。ホウ酸の透析の *in vitro* クリアランスは、18 ml/min ともっと少ないことが判明している。腎毒性の徴候がない患者においても薬剤排泄を増大させるので、ホウ酸の中毒の治療において透析はとて有用であることを示唆している。³⁰⁾ (Egford M et al., 1988)

8.1.5 ホウ酸摂取の臨床転帰を確認するため、また血清ホウ酸濃度と臨床的症状の間の関連性を評価するために2つの毒性センターにおいてレトロスペクティブなレビューを行った。784 例を対照とした。2 例以外は急性摂取であった。重篤な症状の患者はおらず、88.3%が無症状であった。最も一般的な症状は、嘔吐、腹痛、下痢であった。倦怠感、頭痛、めまい、非定型性発疹がまれにみられた。血中ホウ酸濃度は、51 例で測定され、0 から 340 $\mu\text{g/ml}$ であった。7例では血中濃度が 70 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、4例は無症状のままであり、一方他の3例は嘔気または嘔吐がみられた。これらの 7 例のうち4例に透析を施行し、このうち 1 例のみに嘔吐がみられた。9例のデータを基に血中ホウ酸半減期は 13.4 時間(4.0 から 27.8 時間)と算出された。透析3例は透析前と透析後を比較すると有意に半減期が短縮されていた。これらの結果より、急性ホウ酸摂取はわずかな症状または無症状であり、積極的治療はほとんどの患者では必要ないことが示唆された。³¹⁾ (Litovitz TL et al., 1988)

8.1.6 26 歳女性が約 21g のホウ酸摂取による7時間後自殺後、嘔吐、痙攣、発熱、発疹及び意識不明の状態に搬送された。活性炭と下剤(MgSO_4)投与後に続きすぐに胃洗浄をおこなった。排尿を促すため利尿剤(フロセミド)を入れた点滴を行った。ホウ酸の血清濃度がとても高かったため、最初の 39 時間に2回の透析を行った。患者は治療に良好に反応し、入院後 12 日で続発症なく退院した。ホウ酸の血清及び尿中濃度は、修正 Miyamoto 法で適当な間隔で測定し、ホウ酸の体内動態を分析した。ホウ酸の血清及び尿中濃度は、治療開始時はそれぞれ 465 $\mu\text{g/ml}$ 及び 3.40 mg/ml であった。ホウ酸の半

減期は、13.46 時間であり、一方透析により 3.76 時間に短縮された。全身クリアランスは、0.99 l/h で透析により 3.53 l/h に増加した。血液透析による追加のホウ酸排泄量は約 5g と算出される。従来の治療よりも血液透析によりホウ酸の排出が 4 倍となったので、ホウ酸中毒の治療には血液透析はとても有用であることが示唆された。³²⁾ (Teshima D et al., 1992)

8.1.7 ホウ酸中毒による疾患の発生が 51 例で発現した。1990 年 2 月 11 日、患者らはパキスタン、イスラマバードでの国際振興のための US エージェンシーのカフェテリアでランチを食べた。ランチ摂取後、2 から 4 時間後に頭痛、重篤な筋肉痛が発現した。発熱、嘔気、嘔吐、目の充血、羞明も報告された。25 例 (49%) に顔面の熱傷様炎症が発現しその後落屑となった。1 例が脱水のため 1 日間の入院を要した。ランチ摂取後 72 時間すべての患者にみられた症状は、軽微な頭痛、倦怠感、皮膚剥離であった。症状が発現したこれらの患者はある一つの特定の料理 (ミネストローネスープ) を食べた可能性が高かった。同様の病状がホウ酸摂取後に発現すると記載されている。しかしながら、24 例からランチ後 3 日間採取した血清サンプルの分析の結果、ホウ素平均基礎濃度以上とはなっていなかった。しかしホウ素の半減期は短いため、これらのデータは患者が症状が発現した辞典でのホウ素濃度はもっと高かった可能性は除外できない。³³⁾ (Tangermann RH et al., 1992)

8.1.8 45 歳白人男性がホウ酸結晶を約 2 カップを水に溶かして摂取し自殺を図った。嘔気、嘔吐、緑様下痢、脱水がすぐに発現した。2 日後、患者は低血圧、代謝性アシドーシス、腎障害、全身性紅斑、表皮剥離で入院した。点滴、昇圧剤投与にもかかわらず、患者の状態は改善しなかった。その後頻拍性心房細動が発現し、洞拍動が改善しなかった。拍動は悪化し、患者は入院 17 時間後に死亡した。尿及び血中ホウ酸濃度は、ホウ酸摂取約 5 2 時間後でそれぞれ 160 と 42mg/dL であった。これらの結果は、血中ホウ素濃度としては 28 及び 7 mg/dL と同等である。死後の尿中ホウ素濃度は 29.4mg/dL であった。剖検では死因はホウ素中毒が報告されている。患者は 3 日間無処置で脱水と腎障害を有していたので、本症例は近年唯一報告されたホウ酸摂取による死亡例であり、代表例であろう。本性例は、適切な尿排泄ができず、脱水がホウ素毒性のリスクを高めたことが示唆された。³⁴⁾ (Restuccio A et al., 1992)

8.1.9 77 歳男性がしゃっくりを止めるために誤って 30g のホウ酸を単回経口摂取した。入院時、法と、下痢、しゃっくりがあった。検査データでは、急性腎障害と診断された。血液透析及びチャコール血液循環を施行した。ホウ酸の血清濃度は、治療により減少したが、患者は心不全のため死亡した。成人において単回経口摂取により発現した急性のホウ酸毒性の報告はまれである。本症例は 1920 年から成人では 4 例目のホウ酸の単回急性摂取による死亡例である。³⁵⁾ (Ishii Y et al., 1993)

8.2 その他

8.2.1 酸化ホウ素は動物試験において呼吸器粘膜及び結膜を刺激することが示されてい

る。本試験は、ヒトにおいて酸化ホウ素とその水和物であるホウ酸の暴露が呼吸器と目に刺激をあたえるかどうかを検討するため行った。にこれらの物質を暴露した113例の労働者と214名の非暴露労働者に症状について質問をした。目への刺激、口、喉、鼻の渴き、喉の痛み、咳に統計学的に有意差がみられた。平均暴露量は4.1 mg/m³であった。

³⁶⁾ (Garabrant DH et al., 1984)

8.2.2 ロッキーマウンテン毒性薬物センターで1983年1月から1984年8月に報告を受けた10gから297gのホウ酸急性単回摂取後のホウ酸血中濃度は4例で上昇していた。全身的な症状はみられなかった。1983-4年で364例のホウ酸暴露症例が報告され、1例が恐らく慢性摂取により死亡した。嘔吐、嘔気、下痢、腹痛が多くみられた。全身的な症状は急性摂取ではみられなかった。364例中5例が血中濃度を測定しており、1例のみみが入院した。1984年に報告された治療記録が完全な72症例のうち79%が無症状であり、一方20%に軽微な消化管症状がみられた。2歳の子供1例が死亡したが、恐らく99%ホウ酸含有殺虫剤の繰返し摂取によるものと思われる。これらの所見から、ホウ酸の急性単回摂取から毒性の症状はあらわれないことが示された。血中ホウ酸濃度は、急性摂取後の臨床的症状とあまり関連していなかった。³⁷⁾ (Linden CH et al., 1986)

8.2.3 ホウ酸中のホウ素全身暴露(例えば摂取)は、可逆的な脱毛と関連している。皮膚ホウ素暴露により可逆的な脱毛となった2つの職場での3患者を診察した。頭皮脱毛は1例では全体的に2例では斑点状であった。脱毛はホウ素含有物質の除外または暴露の減少によりすべての患者が回復した。ホウ素の職業的局所暴露は可逆的な脱毛を引き起こす。³⁸⁾ (Beckett WS et al., 2001)

引用文献

- 1) Pfeiffer CC, Hallman LF, & Gersh I; J Am Med Assoc, 128: 266-274(1945).
- 2) Weir RJ & Fisher RS; Toxicol Appl Pharmacol, 23: 351-364(1972).
- 3) Smyth HF Jr et al.; Range finding toxicity data: List VII. Am Ind Hyg Assoc J, 30: 470-476(1969).
- 4) Dufour L et al.; Avian Dis. 36(4):1007-11(1992)
- 5) NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F₁ mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR No. 324).
- 6) Wang E. et al.; Zhonghua Yufangyixue Zazhi, 18(1): 20-22(1984)
- 7) Forbes RM & Mitchell HH; Arch Ind Health, 16:489-492(1957).
- 8) Verbitskaya GV; Gig i Sanit, 7: 49-53 (1975).
- 9) Haworth S et al.; Environ Mutagen, 1(Suppl): 3-142(1983).
- 10) Benson WH et al.; Environ Toxicol Chem, 3: 209-214(1984).
- 11) McGregor DB et al.; Environ Mol Mutagen, 12: 85-154(1988).

- 12) Landolph JR; Am J Ind Med, 7: 31-43(1985).
- 13) Dieter MP; Environ Health Perspect, 102(Suppl 7):93-97(1994).
- 14) US EPA (1994) Integrated risk information system--Online. Cincinnati, Ohio, US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office.
- 15) Fail PA et al.; Final report on the reproductive toxicity of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in CD-1 Swiss mice. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. 90-105) (1990).
- 16) Fail PA et al.; Fundam Appl Toxicol, E17: 225-239(1991).
- 17) Linder RE et al.; J Toxicol Environ Health, 31: 133-146(1990).
- 18) Treinen KA & Chapin RE; Toxicol Appl Pharmacol, 107: 325-335(1991).
- 19) Ku WW et al.; Reprod Toxicol, 7: 305-319(1993a).
- 20) Silaev AA et al.; Bull Exp Biol Med (USSR), 83: 588-591(1977).
- 21) NTP (1989) Final report on the developmental toxicity of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in CD-1-Swiss mice. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. 89-250).
- 22) Heindel Jj et al.; Fundam Appl Toxicol, 18: 266-277(1992).
- 23) NTP (1990) Final report on the developmental toxicity of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in Sprague-Dawley rats. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. 90-105).
- 24) Price CJ et al.; Fundam Appl Toxicol, 32: 179-193(1996a).
- 25) Price CJ et al.; Fundam Appl Toxicol, 34: 176-187(1996b).
- 26) Roudabush RL et al.; Toxicol Appl Pharmacol, 7: 559-565(1965).
- 27) Stolpmann R. et al.; Dtsch Med Wochenschr. 1975 Apr 18;100(16):899-901
- 28) Schillinger BM. et al.; J Am Acad Dermatol. 1982 Nov;7(5):667-73.
- 29) Baker MD et al.; Am J Emerg Med. 1986 Jul;4(4):358-61.
- 30) Egfjord M et al.; Hum Toxicol. 1988 Mar;7(2):175-8.
- 31) Litovitz TL et al.; Am J Emerg Med. 1988 May;6(3):209-13.
- 32) Teshima D et al.; J Pharmacobiodyn. 1992 Jun;15(6):287-94.
- 33) Tangermann RH et al.; Arch Environ Contam Toxicol. 1992 Jul;23(1):142-4.
- 34) Restuccio A et al.; Am J Emerg Med. 1992 Nov;10(6):545-7
- 35) Ishii Y et al.; J Toxicol Clin Toxicol. 1993;31(2):345-52
- 36) Garabrant DH et al. ; J Occup Med. 1984 Aug;26(8):584-6.
- 37) Linden CH et al.; J Toxicol Clin Toxicol. 1986;24(4):269-79.
- 38) Beckett WS et al.; J Am Acad Dermatol. 2001 Apr;44(4):599-602

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月1日	新規作成 検索式; ・MEDLINE/PubMed: (Boric acid /ad and Boric acid /to), Toxnet: (Boric acid) ・Environmental Health Criteria Monographs (EHCs): Boron (EHC204, 1998)