

(案)

清涼飲料水評価書

ホウ素

2011年2月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目次

<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 化学名、原子量	5
3. 物理化学的性状	5
4. 現行規制等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	6
2. 国際機関等の評価	30
3. 曝露状況	33
III. 食品健康影響評価	34
<略号>	39
<参照>	40

＜審議の経緯＞

2003年 7月 1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のホウ素の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年 7月 18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 10月 25日	第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2010年 12月 16日	第9回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年 1月 31日	第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年 2月 21日	第11回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一
(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)	
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）	
長尾 拓	長尾 拓	
野村一正	野村一正	
畑江敬子	畑江敬子	
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	
村田容常	村田容常	

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

***：2009年7月9日から

****：2011年1月13日から

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

1
2
3 清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ホウ素の食品健康影響評価を行
4 った。

5 評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ 等）、亜急性毒性
6 試験（マウス、ラット、イヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット、
7 イヌ）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、イヌ、ウサギ）及び遺伝毒性試験等
8 の成績である。

9 実験動物においては、ホウ素は精巣毒性及び発生毒性を示すことが報告されている。
10 また、実験動物を用いた研究で発がん性を支持する証拠は得られておらず、遺伝毒性
11 はない。

12 ヒトにおけるホウ素の健康影響に関する情報には、症例報告及び職業曝露又は飲料
13 水からの摂取についての疫学調査等がある。症例報告では、ホウ素は主として曝露部
14 位（胃腸、皮膚）に障害を起こすことが報告されている。疫学調査では、労働環境又
15 は飲料水からホウ素に高濃度曝露された男性を対象として生殖影響が調べられてお
16 り、男女比率への影響を示唆するようなデータも存在するが、ホウ素の生殖影響を明
17 確に示す結果は得られていない。

18 以上のことから、ホウ素については耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切
19 であると判断した。

20 ホウ素の TDI については、ラットの発生毒性試験における胎児の骨格変異が認め
21 られた試験データから、無毒性量（NOAEL）は 9.6 mg/kg 体重/日（ホウ素として）
22 となり、不確実係数〇〇を適用して、〇〇 mg/kg 体重/日となった。

23
24 以上、ホウ素の TDI を〇〇mg/kg 体重/日（ホウ素として）と設定した。
25

1 **I. 評価対象物質の概要**

2 ホウ素は、「ほう素」や「硼素」などの表記を用いることがあるが、本評価書では
3 「ホウ素」を用いることとする。

4
5 **1. 起源・用途**

6 自然水中に含まれることはまれであるが、火山地帯の地下水、温泉にはメタホウ酸
7 の形で含まれることがあり、また金属表面処理剤、ガラス、エナメル工業などで使用
8 されるので、工場排水から自然水に混入することがある（厚生労働省 2003）。

9
10 **2. 化学名、原子量**

11 IUPAC

12 和名：ホウ素

13 英名：boron

14 CAS No. : 7440-42-8

15 原子記号：B

16 原子量：10.81

17
18 **3. 物理化学的性状**

19 天然には、ホウ酸又はホウ酸塩として存在する（Lide 2008）。

20

名称	ホウ素	ホウ酸	ホウ砂（ホウ酸ナトリウム 10 水和物）
分子式（分子量）	B（10.81）	H ₃ BO ₃ （61.83）	Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O （381.37）
物理的性状	黒色の斜方晶	無色の三斜晶	白色の単斜晶
沸点（℃）	4000℃	—	—
融点（℃）	2075℃	170.9℃	75℃（分解）
比重（水=1）	2.34	1.5	1.73（20℃）
水溶解度 g/100 g（25℃）	不溶	5.80	3.17

21
22 **4. 現行規制等**

23 **（1）法令の規制値等**

24 水質基準値（mg/L）：1.0（ホウ素の量に関して）

25 環境基準値（mg/L）：1（海域については適用しない）

26 その他の基準

27 水道施設の技術的基準（mg/L）：1.0（海水等を原水とする場合）

28 薬品基準（mg/L）：0.1（ホウ素の量に関して）

29 資機材基準（mg/L）：0.1（ホウ素の量に関して）

1 給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) : 0.1 (ホウ素の量に関して) (水栓そ
2 の他の末端の給水用具)

3 1.0 (ホウ素の量に関して) (末端以
4 外の給水用具及び給水管)

5 食品衛生法 : 食品、添加物等の規格基準 (清涼飲料水の製造基準 ; ミネラル
6 ウォーター類の原水) (mg/L) : 30 (ホウ酸として ; ホウ素換算 5.2)

7
8 **(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値**

9 WHO (mg/L) : 0.5

10 EU (mg/L) : 1.0

11 米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : なし

12 欧州大気質ガイドライン : なし

13 その他基準 :

14 Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L) ; 5 (ホウ素として)

15
16
17 **II. 安全性に係る知見の概要**

18 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、
19 米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、独立行政法人製品
20 評価技術基盤機構及び財団法人化学物質評価研究機構の評価書等を基に、毒性に関す
21 る主な科学的知見を整理した (WHO 2003、WHO 2004、WHO 2006、WHO 2008、
22 EPA 2004a、EPA 2004b、EPA 2008、ATSDR 2010、製品評価技術基盤機構 2008、
23 IARC、JECFA 1961)。

24 なお、本評価書IIの1及び2においては、ホウ素化合物の重量から換算したホウ素
25 元素としての重量を mg B と表記した。

26
27 **1. 毒性に関する科学的知見**

28 **(1) 体内動態**

29 **① 吸収**

30 ホウ酸及びホウ砂に曝露されたヒト又は実験動物では、血液、組織、尿中のホ
31 ウ素濃度の上昇、あるいは全身性中毒症状が認められることから、ホウ酸及びホ
32 ウ砂が消化管及び気道から吸収されることが示されている (WHO 2003)。

33 傷のない皮膚からの吸収はほとんどないが、傷のある皮膚からはかなりの量が
34 吸収される (WHO 2003)。

35
36 **② 分布**

37 Fischer 344 (F344) ラット (雄) にホウ酸 (61 mg B/kg 体重 ; ATSDR 換算)
38 を7日間又は28日間混餌投与し、ホウ素の体内分布を調べた試験がある。7日間
39 投与試験では、対照群での各組織での濃度は副腎を除き 4 µg/g 以下であったが、
40 投与群では、投与1日後で血漿及び脂肪組織を除く脳、肝臓、腎臓、筋肉及び生

1 殖組織等の軟組織のホウ素濃度は2~20倍に上昇していた。血漿及び軟組織のホ
 2 ウ素濃度は3~4日で定常状態(12~30 µg/g)に達したが、骨では7日間の投与
 3 期間を通して増加し続け、非曝露に対し約40倍である40~50 µg/gとなった。こ
 4 れは血漿中濃度の2~3倍で、体内で最も高く、一方、脂肪組織中では、血漿中
 5 濃度の20%であった(Ku et al. 1991)。

6 また、ラットにホウ酸(9,000 ppm)を7日間又は28日間混餌投与した後に投
 7 与を中止し、組織中のホウ素濃度を測定した試験がある。ホウ酸投与を中止する
 8 と、骨中のホウ酸濃度は急速に減少し、9週間後には大幅に回復した。その後の
 9 5ヶ月間も徐々に減少したが、完全な回復には至らず、非曝露時の3倍程度まで
 10 の回復であった(Moseman 1994)。28日間投与試験でも血液及び軟組織中のホ
 11 ウ素濃度は4日で定常状態(10~19 µg/g)に達していた。また、血液中のホウ素
 12 はほぼ全量が血漿中に存在していた(Moseman 1994、Treinen and Chapin
 13 1991)。

14 ③ 代謝

15 ホウ素は体内では代謝されない。体内ではホウ酸として存在し、これが尿中で
 16 検出される唯一の形態である(ATSDR 2010)。

17 ④ 排泄

18 男性ボランティアにホウ酸水溶液を経口又は静脈投与した試験で、尿中の回収
 19 率は経口投与96時間後で94%、静脈投与120時間後で99%であり、半減期は両
 20 者とも24時間以内であった。経口投与のホウ酸はほぼ完全に消化管から吸収さ
 21 れ(Jansen et al. 1984)、また投与経路に関わらず90%以上が尿から排泄される
 22 ことが示された(Jansen et al. 1984)。

23 公表されている文献データを評価した結果、ヒトの場合、種々の経路(経口、
 24 静脈注射)により摂取されたホウ素の吸収率は64~98%、排泄率は67~98%の
 25 範囲であり、ラットの場合も同様であった。また、投与量と血中ホウ素濃度の関
 26 係を整理し算出したクリアランスは、ラットで163 mL/kg 体重/時、ヒトで41
 27 mL/kg 体重/時であり、両者のクリアランスの比は4であった。妊娠ラットのク
 28 リアランスは397 mg/kg 体重/時であった(U.S. Borax 2000)。また、36人の健
 29 康な女性の糸球体濾過速度(GFR)の平均値は、妊娠初期では145±23 mL/分、
 30 妊娠後期では144±32 mL/分であった。(Dourson 1998、WHO 2003)。

31 妊婦のホウ素の腎クリアランスは、妊婦15人のデータから1.02 mL/kg 体重/
 32 分(66.1 mL/時)と算出された(U.S. Borax ; EPA 2008 から引用)。

33 妊娠ラットに0.05~5 mg B/kg 体重/日を強制投与した試験では、妊娠、非妊娠
 34 ラットの血中濃度の半減期はそれぞれ3.2、2.9時間、クリアランスはそれぞれ
 35 3.2~3.4、3.0~3.2 mL/kg 体重/分であり、妊娠による腎クリアランスへの影響は
 36 認められなかったとの報告もある(Vaziri et al. 2001)。

37 また、WHOは、ラットとヒトにおけるクリアランスの比3~4は耐容一日摂取
 38 量(TDI)算出の際に用いる種差の不確実係数10のうち、トキシコキネティクス
 39
 40

要素のデフォルト値 ($10^{0.5} \approx 3.2$) (IPCS 1994) に近いことを指摘している (WHO 2003)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

ホウ酸又はホウ砂のマウス及びラットにおける経口半数致死量 (LD_{50}) は、400-700 mg B/kg 体重と報告されている (Pfeiffer et al. 1945、Weir and Fisher 1972)。

モルモット、イヌ、ウサギ及びネコでは、経口 LD_{50} は 250-350 mg B/kg 体重と報告されている (Pfeiffer et al. 1945、Verbitskaya 1975)。

ホウ酸及びホウ砂を高用量で単回経口投与された動物の急性中毒症状として、抑鬱状態、運動失調、痙攣、死亡が観察された。また、腎の変性及び精巣萎縮も認められた (Larsen 1988)。

② 亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるホウ酸 (0、1,200、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm : 雄 0、34、70、141、281、563 mg B/kg 体重/日、雌 0、47、97、194、388、776 mg B/kg 体重/日 ; EPA 換算) の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

20,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の増加、前胃の過角化及び有棘細胞増生が認められた。5,000 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で精細管の変性又は萎縮が認められた。すべてのホウ酸投与群において軽度の脾臓の髓外造血亢進が見られた (NTP 1987、Dieter 1994)。

EPA は本試験での最小毒性量 (LOAEL) を脾臓の髓外造血亢進に基づき雄 : 34 mg B/kg 体重/日、雌 : 47 mg B/kg 体重/日とし、無毒性量 (NOAEL) は求められないとしている (EPA 2008)。

表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	20,000 ppm (雄 : 563mg B/kg 体重/日、 雌 : 776mg B/kg 体重/日)	死亡率増加 (8/10) 前胃の過角化及び棘細胞増生	死亡率増加 (6/10) 前胃の過角化及び有棘細胞増生
	10,000 ppm (雄 : 281mg B/kg 体重/日、 雌 : 388mg B/kg 体重/日)	死亡例 (1/10)	
	5,000 ppm (雄 : 141mg B/kg 体重/日、 雌 : 194mg B/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制 精細管の変性又は萎縮	体重増加抑制
	1,200 ppm (雄 : 34mg B/kg 体重/日、 雌 : 47mg B/kg 体重/日) 以上	軽度の脾臓の髓外造血亢進	軽度の脾臓の髓外造血亢進

b. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley (SD) ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるホウ酸（0、52.5、175、525、1,750、5,250 ppm : 0、3.9、13、38、124、500 mg B/kg 体重/日 ; EPA 換算）又はホウ砂（ホウ素として 0、52.5、175、525、1,750、5,250 ppm : 0、4.0、14、42、125、455 mg B/kg 体重/日 ; EPA 換算）の 90 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

ホウ酸投与試験については、最高用量群では動物全数が 3~6 週間以内に死亡した。1,750 ppm 投与群の雌雄で浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制、体重減少、肝臓及び脾臓等の相対重量又は絶対重量の減少が認められた。また、雄の精巣の完全萎縮、腎臓、副腎等の重量減少及び副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大及び雌の卵巣の重量減少が認められた。

ホウ砂投与試験については、ホウ酸投与と同様に、最高用量群での全数死亡、1,750 ppm 投与群での精巣の完全萎縮等が認められた (Weir and Fisher 1972)。

EPA は精巣の完全萎縮を基に、本試験の LOAEL を 1,750 ppm (124~125 mg B/kg 体重/日)、NOAEL を 525 ppm (38~42 mg B/kg 体重/日) としている (EPA 2008)。

表 2 ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	5,250 ppm (500 mg B/kg 体重/日)	死亡 (10/10)	死亡 (10/10)
	1,750 ppm (124 mg B/kg 体重/日)	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰囊萎縮、体重増加抑制、体重減少、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣の重量減少 精巣の完全萎縮 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制、体重減少、肝臓、脾臓、卵巣の重量減少
	525 ppm (38 mg B/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
ホウ砂	5,250 ppm (455 mg B/kg 体重/日)	死亡 (10/10)	死亡 (10/10)
	1,750 ppm (125 mg B/kg 体重/日) 以下	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰囊萎縮、体重増加抑制、体重減少、脳、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の重量減少 精巣の完全萎縮 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重減少、肝臓、脾臓、副腎、卵巣の重量減少 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大

試験物質	投与群	雄	雌
	525 ppm (42 mg B/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (雌雄、各投与群 5 匹) におけるホウ酸 (ホウ素として 0、17.5、175、1,750 ppm : 雄 0、0.33、3.9、30.4 mg B/kg 体重/日、雌 0、0.24、2.5、21.8 mg B/kg 体重/日 ; EPA 換算) 又はホウ砂 (ホウ素として 0、17.5、175、1,750 ppm : 雄 0、0.33、3.9、30.4 mg B/kg 体重/日、雌 0、0.24、2.5、21.8 mg B/kg 体重/日 ; EPA 換算) の 90 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

ホウ酸投与群において、病理組織検査では、175 ppm 以下の投与群では精巣の異常所見は見られなかったが、1,750 ppm 投与群では重度の精巣萎縮が認められた。また、雄に甲状腺の相対重量の減少、雌に肝臓相対重量の増加が認められた。

ホウ砂投与群においては、175 ppm 以下の投与群では精巣の異常所見は見られなかったが 1,750 ppm 投与群の雄に重度の精巣萎縮、甲状腺相対重量の減少、雌に脳相対重量の減少、また雌雄にヘマトクリット (Ht) 値及びヘモグロビン (Hb) 濃度の減少が認められた。ホウ酸、ホウ砂のいずれの投与群においてもその他一般状態又は組織病理検査における毒性所見は報告されていない (Weir and Fischer 1972)。

EPA は本試験の LOAEL を 1,750 ppm (21.8~30.4 mg B/kg 体重/日)、NOAEL を 175 ppm (2.5~3.9 mg B/kg 体重/日) としている。しかし、精巣毒性の用量-反応直線は非常に急勾配であることが他の動物試験での NOAEL と LOAEL から明らかであり、本試験での NOAEL と LOAEL の 10 倍の相違は、正しい用量-反応関係を示すものではないことが示唆されると指摘している (EPA 2008)。

表 3 イヌ 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	1,750 ppm (雄 : 30.4 mg B/kg 体重、 雌 : 21.8 mg B/kg 体重)	重度の精巣萎縮 甲状腺相対重量減少	肝臓相対重量減少
	175 ppm (雄 : 3.9 mg B/kg 体重、 雌 : 2.5 mg B/kg 体重) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
ホウ砂	1,750 ppm (雄 : 30.4 mg B/kg 体重、 雌 : 21.8 mg B/kg 体重)	死亡 (1/5) 重度の精巣萎縮 甲状腺相対重量減少 Ht 値及び Hb 濃度減少 (2/5)	脳相対重量減少 Ht 値及び Hb 濃度減少 (3/5)
	175 ppm (雄 : 3.9 mg B/kg 体重、 雌 : 2.5 mg B/kg 体重) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるホウ酸（0、2,500、5,000 ppm : 0、48、96 mg B/kg 体重/日；著者らによる換算）の2年間（103週間）混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

高低両用量群において、雄に死亡率の増加が認められた。5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。病理組織学的所見として両用量群の雄で精巣の萎縮、高用量群の雄で精巣間細胞の過形成が認められた。精巣の萎縮は、精細管からの精原細胞、一次・二次精母細胞、精細胞、精子の消失と、それに伴うセルトリ細胞のみからなる精細管の出現・増加などにより判断された。また、ホウ酸投与による腫瘍発生頻度の上昇は認められなかった（NTP 1987、Dieter 1994）。

NTP（米国国家毒性プログラム）は、本試験での雌雄 B6C3F₁ マウスへの 2,500、5,000 ppm（48、96 mg B/kg 体重/日）のホウ酸投与に関し「発がん性の証拠はない」と結論している（NTP 1987、Dieter 1994）。

表4 マウス2年間慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	5,000 ppm (96 mg B/kg 体重/日)	体重増加抑制 精巣間細胞の過形成	体重増加抑制
	2,500 ppm (48 mg B/kg 体重/日) 以上	死亡率の増加 精巣の萎縮	毒性所見なし

b. 2年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 35 匹）におけるホウ酸及びホウ砂（ホウ素として 0、117、350、1,170 ppm : 0、5.9、17.5、58.5 mg B/kg 体重/日；EPA 換算）の2年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

ホウ酸投与試験では 1,170 ppm 投与群の雌雄で、被毛の粗剛、尾の鱗状化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹及び落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制、雄で精巣の絶対及び相対重量の減少、精上皮及び精細管の萎縮が、雌で Ht 値及び Hb 濃度の減少が認められた。117、350 ppm 投与群では、一般症状、行動、成長、摂餌、血液学的検査、血清生化学的検査、組織学的検査結果のいずれにおいても統計学的に有意な影響は認められなかった。

ホウ砂投与でも 1,170 ppm 投与群の雌雄にホウ酸投与と同様の一般症状及び Ht 値及び Hb 濃度の低下、雄に精巣異常が認められた。117、350 ppm 投与群では、ホウ酸同様、有意な影響は認められなかった（Weir and Fisher 1972）。

著者らは、本試験等から、ラットに対する慢性毒性及び生殖毒性の NOEL をホウ素として 350 ppm（18 mg B/kg 体重/日；EPA 換算）としている。

EPA は本試験の NOAEL を 17.5 mg B/kg 体重/日、LOAEL を 58.5 mg B/kg 体重/日（EPA 2008）、独立行政法人製品評価技術基盤機構及び財団法人化学物質

1 評価研究機構の評価書（製品評価技術基盤機構 2008）では NOAEL を 17.5 mg
2 B/kg 体重/日と判断している。

3 本試験について NTP は、ホウ酸はラットに対し発がん性がないことを示す適
4 切なデータがあると結論付けている（NTP 1987）が、EPA は病理組織検査が行
5 われた組織は限られており、腫瘍に関する所見の記載もないことから、発がん性
6 試験としてデザインされたものではない（EPA 2008）としている。

7
8
9

表 5 ラット 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	被毛の粗剛、尾の鱗状化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹及び落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 精巢の絶対及び相対重量減少 精上皮及び精細管の萎縮	被毛の粗剛、尾の鱗状化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹及び落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 Ht 値及び Hb 濃度の減少
	350 ppm (17.5 mg B/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
ホウ砂	1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹及び落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 Ht 値及び Hb 濃度の減少 精巢の絶対及び相対重量低下 精上皮及び精細管の萎縮	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹及び落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 Ht 値及び Hb 濃度の減少
	350 ppm (17.5 mg B/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

10
11
12
13
14
15
16
17
18

c. 2 年間慢性毒性試験（イヌ）及び 38 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 4 匹）におけるホウ酸又はホウ砂（ホウ素として 0、58、117、350 ppm : 0、1.5、2.9、8.8 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。いずれの投与群においても投与に関連した変化は見られなかった（表 6）（Weir 1972）。

表 6 イヌ 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	350 ppm (8.8 mg B/kg 体重/日) 以下	投与に関連した変化なし	投与に関連した変化なし
ホウ砂	350 ppm (8.8 mg B/kg 体重/日) 以下	投与に関連した変化なし	投与に関連した変化なし

19

上記試験の追加試験として、ビーグル犬（雌雄、各投与群 4 匹）におけるホウ酸又はホウ砂（ホウ素として 1,170 ppm : 29 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算）の 38 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

本試験では、26 週で 2 匹、38 週で 1 匹、38 週の投与後 25 日間の回復期間後に 1 匹の剖検が行われた。26 週時点で、ホウ酸投与群に重度の精巣萎縮及び精子形成不全、ホウ砂投与群に重度の精巣萎縮及び精子形成不全が認められた。投与後に 25 日間の回復期間を設けたホウ酸及びホウ砂投与各 1 匹のうち 1 匹（いずれの投与か記載なし）に精巣病変の回復が認められた（Weir and Fisher 1972、Weir 1967 ; EPA 2004 から引用）。なお、雌に関する所見の記載はない。

著者らはこの試験の NOEL をホウ素濃度 350 ppm (8.8 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算) であるとしている。

WHO は、本試験に関し動物数が少ないうえに数が不揃いのため（剖検を行った 3 時点においていずれも 1 又は 2 匹）、統計解析には不十分であるとしている（WHO 2003）。

表 7 イヌ 38 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	26 週 重度の精巣萎縮、 精子形成不全	(記載なし)
ホウ砂	1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	26 週 重度の精巣萎縮、 精子形成不全	(記載なし)
ホウ酸 又は ホウ砂	1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	38 週投与後 25 日回復期間 精巣病変の回復	(記載なし)

WHO は、上記の一連の試験は、優良試験所基準（GLP）の施行以前のものであるため、試験に対する信頼性は十分でなく、次の理由からリスク評価に含めるには適当でないと指摘している（WHO 2004）。すなわち、(1) 供試動物の数が少なくかつ不揃いであること、(2) 対照群に種々の病変が現れておりバックグラウンドが多様なため、処理による影響を明確にできないこと、(3) GLP 施行前であったこと、(4) 最近の科学的に質の高い研究で、同様のホウ素摂取レベルのケース（Ku et al. 1993[II (2) ④ d. 生殖毒性試験]、Price et al. 1996[II (2) ④ h. 発生毒性試験]）での新しい知見が得られていること等である。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 三世代生殖発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群雄 8 匹、雌 16 匹）におけるホウ酸又はホウ砂（ホウ素として 0、117、350、1,170 ppm : 0、5.9、17.5、58.5 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算）の三世代混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見

1 を表 10 に示す。

2 その結果、ホウ酸及びホウ砂投与のいずれも、1,170 ppm 投与群は不妊であり、
3 雄では、精巣萎縮及び無精子、雌では排卵減少が認められた。また、この投与群
4 の雌を対照群の雄と交配させたところ妊娠は認められなかった。一方、117、350
5 ppm 投与群ではホウ素投与による生殖・授乳、児動物の体重・外観への悪影響は
6 認められなかった。

7 著者らは、この試験の NOEL はホウ素濃度 350 ppm (17.5 mg B/kg 体重/日 ;
8 WHO 換算) であるとしている (Weir and Fisher 1972)。

9 また、WHO は、本試験の NOAEL を 17.5 mg B/kg 体重/日としている (WHO
10 2003)。

11
12
13 表 10 ラット三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	精巣萎縮及び無精子	排卵減少 不妊(対照群の雄と交配させた場合)
	350 ppm (17.5 mg B/kg 体重/日) 以下	生殖・発生に関する毒 性所見なし	生殖・発生に関する毒性所見なし
ホウ砂	1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	精巣萎縮及び無精子	排卵減少 不妊(対照群の雄と交配させた場合)
	350 ppm (17.5 mg B/kg 体重/日) 以下	生殖・発生に関する毒 性所見なし	生殖・発生に関する毒性所見なし

14
15
16 b. 生殖毒性試験 (ラット)

17 SD ラット (雄、各投与群 8 匹、110~112 日齢) におけるホウ酸 (0、250、500、
18 1,000、2000 mg/kg 体重 : 0、44、87、175、350 mg B/kg 体重 ; WHO 換算) の
19 生殖毒性試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

20 ホウ酸は 2 回に分けて 1 日のみ経口投与し、投与後 14 日に剖検した。精巣及
21 び精巣上体の病理組織検査の結果、175 及び 350 mg B/kg 体重投与群で、排精障
22 害、精巣上体での精子形態異常及び精巣上体頭部での精子数減少が認められた。

23 著者らはこの試験の NOEL は、500 mg/kg 体重 (87 mg B/kg 体重 ; WHO 換
24 算) としている (Linder et al. 1990)。

25 また、WHO は、本試験の NOAEL を 87 mg B/ kg 体重、LOAEL を 175 mg B/kg
26 体重としている (WHO 2003)。

27
28 表 13 ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
ホウ酸	175 mg B/kg 体重以上	排精障害、精巣上体での精子形態異常及び精巣上体頭部での精 子数減少
	87 mg B/kg 体重以下	毒性所見なし

c. 生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 18 匹）におけるホウ砂（ホウ素として 0、500、1,000、2,000 ppm : 0、25、50、100 mg B/kg 体重/日；著者らによる換算）の 30 又は 60 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

30 又は 60 日間、1,000 又は 2,000 ppm を投与した群で精巣上体重量の減少、精母細胞、精細胞及び精子の減少が用量依存的に認められ、60 日間、1,000 又は 2,000 ppm を投与した群で精巣重量の減少及び精細管径の減少が認められた。この形態変化と関連して、減数分裂後の生殖細胞のマーカであるヒアルロニダーゼ、ソルビトール脱水素酵素、乳酸脱水素酵素アイソザイム X の比活性低下と、減数分裂前の精原細胞に関連するグリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素、リンゴ酸脱水素酵素の比活性の上昇及び血漿中の卵胞刺激ホルモン濃度の上昇が用量依存的に認められた。

ホウ砂の投与後、雌と交配し受精能力を検査した。1,000 及び 2,000 ppm 投与群で受精能力の低下又は消失が認められた。受精能力は 2,000 ppm を 60 日投与した群を除きその後回復したが、最高投与群では 8 ヶ月後も回復せず、交尾行動は正常であったが、妊娠はしなかった（Lee et al. 1978）。

EPA は精巣への毒性に基づき、本試験の LOAEL を 50 mg B/kg 体重/日、NOAEL を 25 mg B/kg 体重/日としている（EPA 2008）。

表 14 ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	雄
ホウ砂	2,000 ppm (100 mg B/kg 体重/日)	30 日	精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の顕著な減少 受精能力の低下（投与後 6 週間は受精能力消失、その後も対照群の 25~50%）
		60 日	精巣、精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の完全な無形成 精細管径の減少 受精能力の消失（投与後 8 ヶ月間まで観察）
	1,000 ppm (50 mg B/kg 体重/日)	30 日	精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の減少 受精能力の低下（投与後 4 週間後には対照群の 80%程度に回復）
		60 日	精巣、精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の大部分の消失 精細管径の減少 受精能力の低下（投与後 5~6 週間後には対照群の 60~80%に回復）
	500 ppm (25mg B/kg 体重/日)	30 日	毒性所見なし
		60 日	毒性所見なし

d. 生殖毒性試験（ラット）

F344 ラット（雄、各投与群 6 匹）におけるホウ酸（0、3,000、4,500、6,000、9,000 ppm : 0、26、38、52、68 mg B/kg 体重/日；著者らによる換算）の 9 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

投与終了後最大 32 週間まで回復状態が観察された。3,000 及び 4,500 ppm 投与群では排精の抑制、6,000 及び 9,000 ppm 投与群では時間経過とともに排精抑制から精巣萎縮への進行が認められた。これらの病変発現には精巣中ホウ素濃度の閾値があり、排精抑制は 5.6 µg/g、精巣萎縮は 11.9 µg/g であった。投与期間を通して、精巣でのホウ素蓄積はなく、精巣中ホウ素濃度は血中ホウ素濃度を超えることはなかった。投与終了後には、すべての投与群において、血清及び精巣ホウ素濃度はバックグラウンドレベルまで回復した。4,500 ppm 投与群における排精の抑制は投与終了後 16 週までに回復したが、6,000 及び 9,000 ppm 投与群の精巣萎縮は投与終了後最大 32 週まで回復しなかった (Ku et al. 1993、Chapin et al. 1997)。

EPA は本試験の LOAEL を 26 mg B/kg 体重/日としている (EPA 2008)。

表 15 ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄	
		所見	精巣中ホウ素濃度 (9 週間後)
ホウ酸	9,000 ppm (68 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制 (2 週～) 精巣の萎縮 (5 週～) 精巣の完全な萎縮 (6 週) 精巣萎縮は投与終了後 32 週でも回復せず	15.1 µg/g
	6,000 ppm (52 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制 (2 週～) 精巣の萎縮 (7 週～) 精巣の完全な萎縮 (9 週) 精巣萎縮は投与終了後 32 週でも回復せず	11.9 µg/g
	4,500 ppm (38 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制 (2 週～) 排精抑制は投与終了後 16 週で回復	8.8 µg/g
	3,000 ppm (26 mg B/kg 体重/日)	軽度の排精抑制 (5 週～)	5.6 µg/g

e. 生殖毒性試験（ラット）

精巣病変の進行を調べる目的で、F344 ラット（雄）にホウ酸（9,000 ppm : 61 mg B/kg 体重/日；著者らによる換算）を混餌投与し、投与開始後 4～28 日の間に剖検する試験が行われた。剖検は、各回、投与群 6 匹、対照群 4 匹について実施した。各投与期間で認められた毒性所見を表 16 に示す。

顕微鏡観察では、投与 4 日では異常は認められなかったが、投与 7 日後では投与群の半数、投与 10 日後では全数に排精抑制が認められ、28 日ではすべてのラットの精細管における精母細胞及び精子細胞の減少が認められた。血清テストス

1 テロン濃度は4日以降に減少が認められた (Treinen and Chapin 1991)。
 2
 3

表 16 ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	雄
ホウ酸	9,000 ppm (61 mg B/kg 体重/日)	4 日	顕微鏡観察で異常所見なし
		4 日以降	血清テストステロン濃度減少
		7 日	排精抑制 (3/6)
		10 日	排精抑制 (6/6)
		28 日	排精抑制 精細管における精母細胞及び精子細胞の減少

4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22

f. 発生毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雌、各投与群 28~29 匹) におけるホウ酸 (0, 0.1, 0.2, 0.4% : 0, 248, 452, 1,003 mg/kg 体重/日 : 0, 43, 79, 175 mg B/kg 体重/日 ; 著者らによる換算) の妊娠 0~17 日の混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

母動物では 0.4% 投与群で体重の増加抑制、腎臓相対重量の増加が認められた。児動物では 0.2% 以上の投与群で胎児体重の減少、0.4% 投与群で吸収胚の発生頻度及び一腹あたりの奇形発生頻度の増加が認められた。奇形は主に第 13 肋骨の短縮であった。一方、第 1 腰椎での痕跡状過剰肋骨又は腰肋の発生 (解剖的変異) は逆に減少していた。

著者らは、本試験において母動物毒性に関する NOAEL は把握できないが、発生毒性に関する NOAEL は 248 mg/kg 体重/日 (43 mg B/kg 体重/日) としている (Heindel et al. 1992)。

WHO は、本試験の発生毒性に対する LOAEL を 79 mg B/kg 体重/日、NOAEL を 43 mg B/kg 体重/日としている (WHO 2003)。

表 19 マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	0.4% (175 mg B/kg 体重/日)	妊娠 0~17 日	体重の増加抑制、腎臓相対重量の増加	吸収胚の発生頻度増加 一腹あたりの奇形発生頻度の増加 (奇形は主に第 13 肋骨の短縮)
	0.2% (79 mg B/kg 体重/日) 以上		—	胎児体重の減少
	0.1% (43 mg B/kg 体重/日) 以上		軽度の腎臓障害 (用量依存性の尿細管の拡張/再生)	毒性所見なし

23
 24
 25

g. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 29 匹）におけるホウ酸（0、0.1、0.2、0.4% : 0、78、163、330 mg/kg 体重/日 : 0、14、29、58 mg B/kg 体重/日 ; 著者らによる換算）の妊娠 0~20 日の混餌投与試験が行われた。また、追加群（各投与群 14 匹）としてホウ酸（0、0.8% : 0、539 mg/kg 体重/日 : 0、94 mg B/kg 体重/日 ; 著者らによる換算）を妊娠 6~15 日に混餌投与した（用量設定試験において妊娠 0 日からの 0.8% 投与は胎児死亡率が極めて高かったため、着床前胚損失及び胚死亡率を減少させるべく妊娠 6~15 日間にのみ投与）。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

母動物については、0.2%以上の投与群で肝臓と腎臓の相対重量増加、0.4%以上の投与群で体重増加抑制、0.8%投与群で摂餌量減少と腎臓絶対重量の増加が認められた。

児動物については、0.2%以上の投与群では、一腹あたりの奇形胎児発生頻度及び 1 例以上の奇形胎児を生じた腹数の割合が増加した。最も多く見られた奇形は側脳室の拡張及び第 13 肋骨の無形成又は短縮であり、その他、眼、中枢神経系（CNS）、心血管系及び中軸骨格の異常など広範にわたっていた。0.8%投与群では胎児死亡率の増加が見られた。

著者らはこの試験での母動物毒性の NOAEL は 14 mg B/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL は把握できないが、母動物毒性を示さない用量で発生毒性が発現されるとしている（Heindel et al. 1992）。

WHO は、母動物毒性を示さない発生毒性に対する LOAEL を 14 mg B/kg 体重/日としている（WHO 2003）。

表 20 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	0.8% (94 mg B/kg 体重/日)	妊娠 6~15 日	摂餌量減少 腎臓絶対重量の増加	胎児死亡率の増加
	0.4% (58 mg B/kg 体重/日) 以上	妊娠 0~20 日	体重増加抑制	—
	0.2% (29 mg B/kg 体重/日) 以上		肝臓と腎臓の相対重量増加	一腹あたりの奇形胎児の発生頻度増加 1 例以上の奇形胎児を生じた腹数の割合増加
	0.1% (14 mg B/kg 体重/日)		毒性所見なし	毒性所見なし

h. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各投与群 60 匹）におけるホウ酸（0、250、500、750、1,000、2,000 ppm : 0、19、36~37、55~56、76~74、143~145 mg/kg 体重/日 ; 著者らによる換算 : 0、3.3、6.3、9.6、12.9、25.0 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算）の

1 妊娠 0～20 日の混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 21
2 に示す。

3 母動物の約半数は妊娠 20 日に剖検し残りは出産後 21 日目に検査した。児動物
4 は生後 21 日目に検査した。母動物では、2,000 ppm 投与群の妊娠 20 日目にのみ
5 腎臓の相対重量の増加が認められた。胎児では、1,000 及び 2,000 ppm 投与群で
6 体重が減少し、第 13 肋骨の短縮及び波状肋骨の発生頻度上昇が認められた。生
7 後 21 日目の児動物では、体重減少及び波状肋骨はいずれの投与群にも認められ
8 なかったが、第 13 肋骨の短縮が 2,000 ppm 投与群で認められた。

9 著者らは、出生前後の発生毒性の NOAEL について、出生前 750 ppm (9.6 mg
10 B/kg 体重/日)、出生後 1,000 ppm (12.9 mg B/kg 体重/日) としている (Price et
11 al. 1996)。

12 なお、WHO 飲料水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2003、WHO 2004) 及び我
13 が国の水質基準見直しの際の評価 (厚生労働省 2003) においても、本試験の
14 NOAEL を著者らと同じく 750 ppm (9.6 mg B/kg 体重/日) として、リスク評価
15 に用いている。

16 また、EPA は、出生前の発生毒性の NOAEL を 9.6 mg B/kg 体重/日、LOAEL
17 を 12.9 mg B/kg 体重/日としているが、本試験と上記 m. 発生毒性試験のデータ
18 を併せて Allen らにより解析された 5%影響に対するベンチマーク用量の 95%信
19 頼下限値 (BMDL₀₅) 10.3 mg B/kg 体重/日 (Allen et al. 1996) を用いて参照用
20 量 (RfD) を算出している (EPA 2004a、EPA 2004b、EPA 2008)。

21
22 表 21 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	胎児 (妊娠 20 日目)	児動物 (生後 21 日目)
ホウ酸	2,000 ppm (25.0 mg B/kg 体重/日)	妊娠 0～20 日	腎臓の相対重量 増加 (妊娠 20 日目 のみ)	体重減少 第 13 肋骨の短縮 及び波状肋骨の発 生頻度上昇	第 13 肋骨の短縮 の発生頻度上昇
	1,000 ppm (12.9 mg B/kg 体重/日)		—	体重減少 第 13 肋骨の短縮 及び波状肋骨の発 生頻度上昇	—
	750 ppm (9.6 mg B/kg 体重/日) 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

23
24
25 i. 発生毒性試験 (ウサギ)

26 New Zealand White (NZW) ウサギ (雌、各投与群 18～23 匹) にホウ酸 (0、
27 62.5、125、250 mg/kg 体重/日 : 0、11、22、44 mg B/kg 体重/日 ; 著者らによ
28 る換算) を妊娠 6～19 日に強制経口投与し、妊娠 30 日に検査する発生毒性試験
29 が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

30 母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重の減少、妊娠子宮

重量の減少、黄体数の減少及び膣出血が認められた。胎児については、250 mg/kg 体重/日投与群で出生前死亡率の上昇、生存胎児のない妊娠母動物数の増加、妊娠 30 日における一腹あたり生存児数の減少、一腹あたりの生存奇形胎児数の増加が認められた。奇形は主に心室中隔欠損を主とする心血管系障害であった。62.5、125 mg/kg 体重/日投与群では母動物、児動物とも異常所見は認められなかった。

著者らは母動物毒性及び発生毒性を基に NOAEL 125 mg/kg 体重/日 (22 mg B/kg 体重/日；著者らによる換算) としている (Price et al. 1996)。

WHO は、母動物毒性及び発生毒性を基に NOAEL 22 mg B/kg 体重/日としている。

EPA は、母動物毒性及び発生毒性を基に LOAEL 43.7 mg B/kg 体重/日、NOAEL 21.9 mg B/kg 体重/日としている。

表 22 ウサギ発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	250 mg/kg 体重/日 (44 mg B/kg 体重/日)	妊娠 6 ~ 19 日	摂餌量の減少、体重の減少、妊娠子宮重量の減少、黄体数の減少及び膣出血	出生前死亡率の上昇 生存胎児のない妊娠母動物数の増加 妊娠 30 日における一腹あたりの生存児数の減少 一腹あたりの生存奇形胎児数の増加
	125 mg/kg 体重/日 (22 mg B/kg 体重/日) 以下		毒性所見なし	毒性所見なし

〔参考〕

a. マウス発生毒性試験における投与時期と奇形発生との関係

実験動物でホウ素による胎児の肋骨形成異常が知られているが、ホウ素投与時期と奇形発生との関係（発生の有無、発生部位など）を調べるために、ホウ酸を種々の妊娠日齢の CD-1 妊娠マウスに経口投与し、妊娠 17 日に胎児の一般状態及び骨格の検査を行った結果が報告されている。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

ホウ酸 (500、750 mg/kg 体重/日：87.5、131 mg B/kg 体重) を妊娠 6~10 日 (1 回/日) に投与した場合、第 13 肋骨の短縮が全ての投与群で認められた。400 mg/kg 体重 (70 mg B/kg 体重) を妊娠 6~10 日 (2 回/日) に投与すると肋骨の癒合及び／又は分岐、及び肋骨の無発生が多数認められ、また頸肋の増加も認められた。400 mg/kg 体重を妊娠 6~10 日のうち 1 日のみ 2 回投与した場合、妊娠 7 日投与群で頸椎の骨化／頸肋の発生頻度が増加し、妊娠 8 日投与群で肋骨の無発生が増加した。妊娠 8 日に 750 mg/kg 体重を 2 回投与すると、種々の胸部骨格異常が増加した。

肋骨異常を生じさせる最初の部分的な変化とそれが影響していく過程を明らかにするには、作用機序に関する研究が必要であるが、著者らは妊娠 8 日における

1 胚の肋骨無発生に対する感受性から、ホウ酸は、囊胚形成や前体節中胚葉の形成、
 2 あるいはこの領域でのパターンニングのような初期過程に影響を与える可能性が示
 3 唆されるとしている (Cherrington and Chernoff 2002)。
 4
 5

表 23 マウス発生毒性試験

試験物質	動物数	妊娠日齢	投与量	胎児 (妊娠 17 日)	
ホウ酸	10 匹/群	6~10	750 mg/kg 体重/日 (131 mg B/kg 体重/日) 1 回/日	第 13 肋骨の短縮 大腿骨の短縮	
			500 mg/kg 体重/日 (87.5 mg B/kg 体重/日) 1 回/日	第 13 肋骨の短縮	
	16 匹/群	6~10	400 mg/kg 体重/回 (70 mg B/kg 体重/回) 2 回/日	体重減少 大腿骨の短縮 頰椎の骨化/頰肋の発生頻度増加 肋骨の無発生、肋骨の短縮、過剰肋骨 発生頻度の減少、肋骨の癒合及び/又は 分岐発生頻度の増加	
			6	400 mg/kg 体重/回 (70 mg B/kg 体重/回) 2 回	体重減少
			7		体重減少 大腿骨の短縮 頰椎の骨化/頰肋の発生頻度増加
			8		体重減少 大腿骨の短縮 肋骨の無発生
			9		体重減少 (骨格異常に関して対照群がなく、統計処理せず)
			10		体重減少 (骨格異常に関して対照群がなく、統計処理せず)
	10 匹/群	8	750 mg/kg 体重/回 (131 mg B/kg 体重/回) 2 回	体重減少 肋骨の癒合、無発生 その他、胸椎、腰椎での骨格異常	

6
 7 **b. マウスでの奇形発生のメカニズム**

8 ホウ素による奇形発生のメカニズムとして、酵素阻害に着目した試験がある。
 9 妊娠 8 日目のマウス (20 匹) に、奇形を誘発する量であるホウ酸 1,000 mg/kg
 10 体重 (175 mg B/kg 体重) を腹腔内投与し、10 匹について投与 1、3、4 時間後
 11 に胚を分析し、残りは妊娠 18 日目に剖検を行った。

12 剖検ではホウ酸投与群胎児の 68% に中軸骨格の異常が認められた。胚の分析で
 13 は、時間依存的なヒストンの過アセチル化が認められ、過アセチル化ヒストンは
 14 大部分が胚中葉節に分布していた。また、ホウ酸はヒストンデアセチラーゼ
 15 (HDAC) 活性を阻害することが確認された。

16 著者らはホウ酸が HDAC 活性を阻害し、かつ、組織特異的に作用していること
 17 ことから、これが奇形の直接原因であるとしている (Di Renzo et al. 2007)。

1
2 **c. ラットでの奇形発生のメカニズム**

3 ホウ酸曝露を受けた妊娠ラットの胎児に見られる脊椎骨格異常の発生メカニズ
4 ムについて、遺伝子レベルの試験がある。

5 ホウ酸 (500 mg/kg 体重 : 87.5 mg B/kg 体重) を妊娠 9 日目に 2 回強制経口投
6 与された SD ラットの胎児 (妊娠 13.5 日齢) においては、脊椎発生に関与する
7 hox 遺伝子の発現パターンが乱れ、最も前方の脊椎発生に関与する hoxc6 及び
8 hoxa6 遺伝子の発現の境界が頭部側にシフトしていた。この遺伝子の発現の乱れ
9 が胎児期にホウ酸曝露されたラット胎児に認められる奇形 (頸椎数が 7 から 6 に
10 減少) に関与している可能性が指摘されている (Wéry et al. 2003)。

11
12 **d. ラットの骨強度への影響**

13 ホウ素摂取が骨の強度に与える影響を調べた試験がある。ラット (雌雄) にお
14 けるホウ酸 (0、200、1,000、3,000、9,000 ppm : 0、1.8、8.8、26、79 mg B/kg
15 体重/日) の 1~12 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見
16 を表 24 に示す。

17 200 ppm 以上投与群の雄に脊椎の圧縮強度 (降伏荷重、破壊荷重、降伏応力、
18 破壊応力) の 5~10%の上昇が認められた。雌にも同様な傾向が認められた。著
19 者らは、骨強度の上昇が著者らの実施した生殖毒性試験での NOAEL 2,000 ppm
20 (未発表) よりもかなり低い用量で認められていることを指摘している (Chapin
21 et al. 1997)。

22
23 **表 24 ラットの骨強度への影響**

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	9,000 ppm (79 mg B/kg 体重/日)	大腿骨曲げ強度 (破壊応力) の低下	—
	3,000 ppm (2.6 mg B/kg 体重/日)	—	脊椎圧縮強度 (破壊荷重、破壊 応力) の上昇
	1,000 ppm (8.8 mg B/kg 体重/日)	—	脊椎圧縮強度 (破壊荷重、弾性 係数) の上昇
	200 ppm 以上 (1.8 mg B/kg 体重/日)	脊椎圧縮強度 (降伏荷重、破 壊荷重、降伏応力、破壊応力) の上昇	毒性所見なし

24
25 **e. ラットでのホウ素と高温の複合下での発生毒性試験**

26 ホウ酸投与や高温が中軸骨格の発生に影響を与えることが知られているが、両
27 者が複合した場合について試験が行われた。

28 妊娠 10 日のラットにホウ酸 (0、250、500 mg/kg 体重) を強制投与した後、
29 水浴させ、37°Cで 30 分間 (温度の対照)、又は直腸温が 41、42°Cに到達後 5 分
30 間保持することにより高温曝露とした。複合による児動物の骨格異常への影響は、
31 胸椎、前仙椎の欠損に関しては相乗的 (ホウ酸投与と高温の相互作用がある) で
32 あり、分節化に関しては相加的であった (Harrouk et al. 2005)。

f. ラットでのエストロゲン作用

ホウ素の生殖毒性と関連して、エストロゲン様作用についての試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 25 に示す。

卵巣摘出 SD ラット（各投与群 8 匹）にホウ酸（4、25、75 mg/kg 体重/日）を 3 日間投与（投与量合計は 2.1、13.1、39.4 mg B/kg 体重）した子宮肥大試験において、75 mg/kg 体重/日投与群で子宮相対重量及び子宮内膜上皮での増殖細胞核抗原陽性細胞の増加が認められた。また、4 mg/kg 体重/日以上投与群において、子宮の内膜上皮細胞の高さの増加、エストロゲン受容体密度の減少が認められたが、血清中エストラジオール濃度の変化は見られず、MCF-7 ヒト乳癌培養細胞の増殖を促進しなかった。

著者らは、ホウ酸は *in vivo* でエストロゲン様作用を示したとしている（Wang et al. 2008）。

表 25 ラットのエストロゲン作用

試験物質	投与群	雌
ホウ酸	75 mg/kg 体重/日×3 日 (計 39.4 mg B/kg 体重)	子宮相対重量の増加、子宮の粘膜上皮細胞の高さの増加、増殖細胞核抗原の増加、エストロゲン受容体密度の減少
	4 mg/kg 体重/日×3 日 (計 2.1 mg B/kg 体重)以上	子宮の粘膜上皮細胞の高さの増加、エストロゲン受容体密度の減少

⑤ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

ホウ酸を用いた試験では、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験 (NTP 1987、Benson et al. 1984)、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (NTP 1987) 及びチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (NTP 1987) は S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった。ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験 (S9 無添加) で陽性とのトルコからの論文 (Arslan et al. 2008) があるが、NTP で実施された CHO 細胞を用いた染色体異常試験は、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった。

ホウ砂を用いた試験では、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が S9 添加の有無にかかわらず陰性であった (Benson et al. 1984)。

マウス胚細胞、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞及びヒト包皮線維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (S9 無添加) は、いずれの細胞においても陰性であった (Landolph 1985)。マウス胚細胞を用いた細胞形質転換試験 (S9 無添加) も陰性であった (Landolph 1985)。

in vitro 試験結果を表 26 に示す。

1

表 26 ホウ素の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝 活性 有	代謝 活性 無	
ホウ酸	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Benson et al. 1984
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	—	—	NTP 1987
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	—	—	NTP 1987
	染色体異常試験	CHO 細胞	—	—	NTP 1987
		ヒト末梢リンパ球	ND	+	Arslan 2008
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	—	—	NTP 1987
ヒト末梢リンパ球		ND	—	Arslan 2008	
ホウ砂	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Benson et al. 1984
	遺伝子突然変異試験	C3H/10T1/2 マウス胚線維 芽細胞 (ウアバイン耐性突 然変異)	ND	—	Landolph 1985
		チャイニーズハムスター V79 細胞 (8-アザグアニン 耐性突然変異)	ND	—	Landolph 1985
		ヒト包皮線維芽細胞 (ウア バイン耐性突然変異)	ND	—	Landolph 1985
	形質転換試験	C3H/10T1/2 マウス胚線維 芽細胞	ND	—	Landolph 1985

2

+：陽性、—：陰性、ND：データなし

3

4

b. *in vivo* 試験

5

マウスにホウ酸 (900~3,500 mg/kg 体重) を 2 日間投与した後の骨髄細胞に
おける小核試験は陰性であった (O’Loughlin 1991 ; EPA2004b から引用)。結
果を表 27 に示す。

6

7

8

9

表 27 ホウ素の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類	対象	試験結果	著者名、発行年
ホウ酸	小核試験	マウス骨髄細胞	—	O’ Loughlin 1991

10

+：陽性、—：陰性、ND：データなし

11

12

13

(3) ヒトへの影響

14

ホウ素のヒトへの影響に関する情報として、偶発的又は中期的な摂取による症
例報告とその解析及びホウ素の職業曝露又は飲料水からの摂取について、特に生
殖毒性に着目した疫学調査がある。

15

16

17

1 **① 症例報告**

2 **a. ホウ酸による致死事例**

3 ホウ酸の最小致死量は、経口で 640 mg/kg 体重、経皮で 8,600 mg/kg 体重、静
4 脈注射で 29 mg/kg 体重であり、成人はホウ酸の総量 5~20 g で、乳児は 5 g 未
5 満で、死亡するとの報告がある (Stokinger 1981)。

6 なお、Litovitz らは、一般に引用されている致死の可能性のあるホウ酸摂取量
7 は、乳児では総量 3~6 g、成人では 15~20 g であるが、ここには単回摂取と慢
8 性的な摂取との混同があると述べている (Litovits et al. 1988)。

9
10 **b. 乳児の経口摂取事例**

11 生後 6~16 週の乳児 7 人がホウ砂と蜂蜜の混合物で被覆したおしゃぶりを 4~
12 10 週間使用し、ホウ砂として 12~90 g を摂取 (平均 1 日摂取量は概算値で、18
13 ~56 mg B/kg 体重/日 ; WHO 換算) した事例では、けいれん、易刺激性及び胃
14 腸障害が見られた (O'Sullivan and Taylor 1983)。

15
16 **c. 乳児の皮膚反復塗布事例**

17 ホウ酸を成分とするベビーパウダーを局所的に反復塗布された乳児の症例 4 件
18 では、皮膚病変 (全身の紅斑、臀部の表皮剥離及び落屑)、胃腸障害及び発作が見
19 られた (Goldbloom RA and Gold bloom A 1953)。

20
21 **d. ホウ酸中毒の症例解析**

22 ホウ酸中毒に関する 109 の症例を解析した報告がある。
23 報告症例の約 35% は 1 歳未満の小児に関するものであった。全症例中の死亡率
24 は 55.0% であったが 1 歳未満の小児については 70.2% であった。報告症例中、摂
25 取経路ごとの死亡率は、摂食が 53% (27/51)、ホウ酸による胃洗浄が 75% (3/4)、
26 火傷、傷及び皮膚発疹のホウ酸治療による経皮曝露が 68% (19/28)、その他の経
27 路が 42% (11/26) であった。80 人の患者の症状に関しては、胃腸障害が 73%、
28 中枢神経系への影響が 67% であった。皮膚病変は発症率が高く、全症例の 76%、
29 2 歳未満の小児症例の 88% に認められた。致死症例の肉眼的及び顕微鏡的病理所
30 見から、総じてホウ酸は投与部位や排泄部位及び濃度が最も高い器官 (脳、肝臓)
31 に、化学的刺激を与えたと判断された。中枢神経系に認められた所見は脳及び髄
32 膜の浮腫及び充血であった。その他に共通の所見として、肝臓の所見 (肝肥大、
33 うっ血、脂肪変性、肝細胞の腫脹及び顆粒状変性) が認められた (Gooldbloom RB
34 and Goldbloom A 1953)。

35
36 **e. 毒物センターに報告されたホウ酸摂取事例の解析 (1)**

37 1983 年~1984 年の間に米国コロラド州の毒物センターに報告されたホウ酸摂
38 取事例 364 件についての後向き調査報告がある。1983 年の摂取事例 276 件につ
39 いて発症率は記録されていないが、症状として嘔吐、下痢及び腹痛が見られた。
40 1984 年の報告例のうち 72 例の医療記録が完備されているが、その 79% は無症候

1 であり、20%は軽い症状（自然に収まる悪心、嘔吐、下痢及び腹痛）であった。
 2 2歳児の死亡が1例あったが、これは恐らく、99%のホウ酸を含有する殺虫剤を
 3 繰り返し摂取したことが原因と見られている（Linden et al. 1986）。

4
 5 **f. 毒物センターに報告されたホウ酸摂取事例の解析（2）**

6 1984～1985年に米国の2つの地域毒物センターに報告された784件のホウ酸
 7 摂取事例について後向き調査が行われた。事例は2例を除きすべて単回摂取であ
 8 った。また、80.2%は6歳未満の小児のケースであった。事例中、重度の毒性症
 9 状は認められず、88.3%は無症候であった。症状の多くは嘔吐、腹痛、下痢であ
 10 り、その他嗜眠、発疹、頭痛、めまいなどが見られた。ホウ酸摂取事例での平均
 11 摂取量は全事例1.4g、無症候事例0.9g（10mg～88.8g）、発症事例3.2g（100
 12 mg～55.5g）であった。6歳未満の小児21人（内15人は2歳未満）及び成人8
 13 人は潜在的致死量として報告されている量（小児：3g、成人：15g）以上を摂取
 14 したが、致死的影響の証拠は得られなかった（Litovitz et al. 1988）。

15
 16 これらの事例に関しWHOは、上述のc.及びd.の症例報告（Goldbloom RB and
 17 Goldbloom A 1953）とは異なり、ホウ素のヒトに対する経口毒性は以前に考えら
 18 れていたよりも弱いことを示唆しているとし、全体として、臨床症状を引き起こ
 19 すホウ酸の平均用量はなお不明確であるが、恐らくLitovitz（Litovitz et al. 1988）
 20 が報告した100mg～55.5g（上記f.）の範囲にあると思われるコメントしてい
 21 る（WHO 2003）。

22
 23
 24 **② 疫学調査等**

25 生殖・発生への影響及び発がん又は発がん抑制についての疫学調査が行われて
 26 いる。また、ホウ素欠乏がヒトに及ぼす影響を観察した低ホウ素摂食試験がある。

27
 28 **a. 生殖能への影響（トルコ）**

29 ホウ素を産出する地域におけるホウ素曝露と生殖能に関する調査が行われた。
 30 曝露については、飲料水からの曝露、ホウ砂等の採掘及び後処理における職業曝
 31 露及びその両者による曝露が考慮された。飲料水中ホウ素濃度は高濃度地域では
 32 2～29 mg/L、低濃度地域では0.03～0.4 mg/Lであった。職場でのホウ素濃度は
 33 10 mg/m³以下であった。聞き取り調査では既婚の成人（主に男性）を対象に本
 34 人、親、子の三世代について、児の有無・人数・性別などが聴取された。ホウ素
 35 を産出せず、かつ飲料水中ホウ素濃度が低い地域が対照として調査され、またト
 36 ルコ全国での不妊率も調査された（不妊とは、調査地域の生活慣習を考慮し、結
 37 婚2年以内に児の誕生又は妊娠がないことと定義されている）。

38 不妊率に関しては、飲料水中ホウ素濃度の異なる地域間、職業曝露の有無、世
 39 代間、親族間、調査群と対照群のいずれにおいても有意差はなかった。子供の性
 40 別に関して、男児／女児比率が高曝露地域では1以下であるのに対し、対照とし

1 た非曝露地域では 1.37 と大きな差があったが、この点については更に検討が必要
 2 としている。著者らは不妊率に有意差がないことから、本調査で用いた用量範囲
 3 のホウ素曝露はヒトの生殖能に影響を与えないと結論している (Sayli et al.
 4 1998a、Sayli 1998b、Sayli 2001、Sayli 2003)。
 5

6 **b. 男性生殖能への影響 (フランス)**

7 北フランスの 3 地域での飲料水中ホウ素濃度と男性の血中ホウ素濃度及び健康
 8 影響の指標として出生率、死亡率、児の男女比の関係について調査が行われた。
 9 各地域の飲料水中のホウ素濃度は、0.00~0.09 mg B/L、0.10~0.29 mg B/L 及び
 10 0.30 mg B/L 以上 (最高値は 1 mg B/L 近辺) であった。0.30 mg B/L 以上の地域
 11 で出生率の増加及び死亡率の減少が見られた。なお、同地域で血中ホウ素濃度の
 12 わずかな上昇及び新生児における女児比率のわずかな上昇が見られたが、有意差
 13 はなかった。いずれにせよ、本調査で用いたホウ素濃度の範囲 (1 mg B/L 以下)
 14 では、健康への悪影響は認められなかった (Yazbeck et al. 2005)。
 15

16 **c. 男性生殖能への影響 (米国)**

17 カリフォルニアでホウ砂の採掘、製造に従事する男性労働者の生殖能について
 18 調査が行われた。生殖能は調査対象群での出生数と、米国全体のデータから期待
 19 される出生数 (結婚年齢、結婚歴等を調整) との比である標準化出生率 (SBR)
 20 により評価された。SBR は調査群全体のほか、曝露量の大小、経時推移の観点か
 21 ら解析されたが、いずれも 100 以上¹であり、ホウ素曝露による生殖能への悪影
 22 響は認められないと結論された。なお、新生児の男女比は米国の平均とは逆転し、
 23 女児の比率が高かったが、曝露量との相関はなかった (Whorton et al. 1994)。
 24

25 ATSDR は本報告について、調査計画に厳密さがなく、定量的な曝露データに
 26 欠け、対照群が設定されていないため、限定的な研究であるとしている (ATSDR
 27 2010)。
 28

29 **d. 男性生殖能への影響 (中国)**

30 ホウ素鉱採掘と処理を行う鉱業所における 936 人の男性作業者を対象に、251
 31 人の男性を対照群として生殖の健全性についての調査が行われた。職業曝露によ
 32 るホウ素摂取は調査対象群では 0.06~51 mg B/日であり、対照群では 0.005~
 33 0.016 mg B/日であった。ホウ素関連地域での表層水中ホウ素濃度は 2~3.8 mg
 34 B/L、井水中では 1.2~25.1 mg B/L、土壌中では最大 1,195 mg B/kg に達してい
 35 したが、対照群地域のホウ素濃度は表層水、井戸水中とも 0.67 mg B/L 以下、土壌
 36 中では最大 82 mg B/kg であった。人口統計や生活様式では両者は大差ないが、
 37 両群とも喫煙者の比率が 64%以上と大きかった。調査対象群において、妊娠の遅
 38 れ (子供を欲してから 1 年以内の妊娠がないことと定義) の増加と、平均生児出
 生数の減少が見られたが、喫煙、アルコール消費量、教育及び人種を補正すると

¹ 単位は明記されていないが、記載されている数値から%単位と判断される。

1 統計的に有意ではなく、また、男児出生率が低かったものの統計的に有意ではな
2 かった (Chang et al. 2006)。

3 EPA は、この調査は信頼性に欠けるとし、その理由として喫煙者又は副流煙曝
4 露者の比率が大きいこと、記憶違いの可能性、人工流産の比率が高いこと (対照
5 群の方が高い) 及び一人っ子政策を挙げている (EPA 2008)。

6 e. Y:X 染色体比率 (中国)

7
8 いくつかの疫学調査で、高濃度ホウ素曝露群では男児出生率が低下する傾向が
9 認められているが、父親由来の可能性が考えられた。そこで、中国のホウ素鉱山
10 又は製造所があり環境中ホウ素濃度の高い地域において、ホウ素関連の労働者(曝
11 露群)と非ホウ素関連の居住者(地域対照群)及び低ホウ素濃度地域の居住者(対
12 照群)の3群について、ホウ素曝露と精液中の Y:X 染色体比率の関係が調査され
13 た。粉塵、食品及び水からの推定ホウ素曝露量は曝露群、地域対照群、対照群そ
14 れぞれ 41.2、4.3、2.3 mg B/日であり、曝露群は対照群に比べ有意に高かった。
15 Y:X 染色体の比率は血中、精液中及び尿中ホウ素濃度とそれぞれ相関していた。
16 また、調査群間でこの比率は有意に異なっており、曝露群では明らかに Y:X 染色
17 体の比率が低下していた (Robbins et al. 2008)。

18 f. ヒト胎児への影響 (フランス)

19
20 ラットなどの動物試験でホウ素の発生毒性(胎児への影響)が知られているが、
21 ヒト胎児への影響についてはこれまで知見がなかった。最近、胎児への影響を見
22 る指標として、無機元素に対する親和性が知られている造血系の酵素である δ-ア
23 ミノレブリン酸デヒドラターゼ (ALA-D) 及びイオン膜輸送制御に関する酵素で
24 あるカルシウムポンプ及び Na⁺K⁺-ATP アーゼを調べ、ホウ素曝露との関係を調
25 査した報告がある。パリ郊外の病院で出生した正常な新生児 197 人を対象とし、
26 ホウ素曝露の指標として胎盤中のホウ素濃度を測定すると共に、臍帯血中の
27 ALA-D 活性、赤血球膜懸濁液の Na⁺K⁺-ATP アーゼ活性とカルシウムポンプ活性
28 を測定した。鉛の影響(胎盤及び臍帯血中の鉛濃度を測定)、その他種々の交絡因
29 子を調整後の統計検定の結果、胎盤中のホウ素濃度と ALA-D 活性の間には負の
30 相関関係が有意に認められたが、Na⁺K⁺-ATP アーゼ活性及びカルシウムポンプ
31 活性はホウ素曝露とは無関係であった (Huel et al. 2004)。

32 g. 催奇形性 (ハンガリー)

33
34 ホウ酸の催奇形性を評価するため、先天性異常を持つ幼児 22,843 人及び対照
35 幼児 38,151 人について、妊娠中に膾治療に用いられたホウ酸の影響が調査され
36 た。母親のホウ酸使用率は両群でそれぞれ 0.19%、0.14%であった。解析の結果、
37 先天異常発生のリスクは、妊娠初期のホウ酸使用により 2.8 倍に増加していた。
38 著者らは、妊娠期のホウ酸治療が弱い催奇形性を有する可能性は否定できないと
39 している (Acs et al. 2006)。

1 h. 子宮頸癌検査における異常所見発見率、口腔細胞での小核発現頻度（トルコ）

2 ホウ素濃度が高い地域及び低い地域に居住する女性（それぞれ 472 人、587 人）
 3 を対象に、子宮頸癌検査における細胞学的有害所見の発見確率及び口腔細胞での
 4 小核発現頻度の調査が行われた。ホウ素濃度が高い地域では飲料水用原水中のホ
 5 ウ素濃度は 1.20～20.75 mg B/L であり、尿中濃度から求めたホウ素摂取量は平
 6 均 8.41 mg B/日（2.17～25.0 mg B/日）であった。ホウ素濃度が低い地域では飲
 7 料水用原水中のホウ素濃度は 0.07～0.56 mg B/L、尿中濃度から求めたホウ素摂
 8 取量は 1.26 mg B/日（0.02～5.32 mg B/日）であった。子宮頸癌検査で意義不明
 9 な異型扁平上皮などの異常の診断例はホウ素濃度が低い地域居住者には 16 例認
 10 められたがホウ素濃度が高い地域居住者にはなく、その差は有意であった。口腔
 11 細胞の小核発現頻度に両群で有意な差異はなかった（Korkmaz et al. 2007）。

12
 13 i. 前立腺癌防止効果（米国）

14 テキサス州の地下水中ホウ素濃度と前立腺癌発症率及び死亡率との関係が調査
 15 された。地下水中のホウ素濃度測定値から推定したホウ素摂取量は 0.6～12.0 mg
 16 B/日であり、食事からの摂取量は 1.4 mg B/日であった。解析の結果、地下水中
 17 ホウ素濃度と、前立腺癌発症率の減少及び死亡率の減少に相関が見られた
 18 （Barranco et al. 2007）。

19
 20 j. 前立腺癌防止効果（米国）

21 ワシントン州在住の 50～76 歳の男性 37,382 名を対象とした疫学調査が行われ
 22 た。アンケート調査による食事、飲料水、ビタミン剤などからのホウ素摂取量を
 23 ベースデータとし、その後の 2 年間での前立腺癌発症例 832 件の解析を行った。
 24 この結果、ホウ素摂取量と前立腺癌発症リスクには相関が認められなかった
 25 （Gonzalez et al. 2007）。

26
 27 k. 低ホウ素摂食実験

28 ホウ素欠乏に関する 45 歳以上の男性、閉経後の女性及びエストロゲン治療を
 29 受けている閉経後の女性を対象とした一連の研究が行われた。ホウ素の欠乏によ
 30 りカルシウム、銅、グルコース、トリグリセリド、エストロゲンの血中濃度、ス
 31 ーパーオキシサイドディスムターゼ活性、尿中のカルシウム、マグネシウム濃度な
 32 どに変化が認められた。著者は、ホウ素の生化学的な機能はまだ解明されていな
 33 いものの、ホウ素はカルシウムの代謝や利用に関して栄養上重要な役割を担って
 34 いることは明らかであるとし、食事における必須元素である可能性を示唆してい
 35 るとしている（Nielsen 1989、Nielsen 1994、Nielsen 1987、Nielsen 1990、
 36 Nielsen1991、Nielsen 1992、Penland 1994）。

2. 国際機関等の評価（表 28）

(1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

評価されていない。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) (1961)

ホウ酸及びホウ砂についての評価が行われているが、一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版及び第 3 版根拠文書 (2003、2004)

ラットの発生毒性試験 (Price et al. 1996) における胎児体重の減少に基づき、NOAEL は 9.6 mg/kg 体重/日と設定された。

トキシコキネティクスに関する種差は、主にクリアランスと関連している。しかし、ラットに関する十分な動態学的研究がなく、多くのデータの信頼性が十分でないため、種差に関する不確実係数は 10 とされた。

トキシコキネティクスに関する個人差も主にクリアランスの変動と関連する。NOAEL の基となる影響は発生に関するものであるため、妊娠中の女性が検討の対象となる。複数の研究から得られた個々のデータを合算すると、36 人の健康な女性の GFR の平均値は、妊娠初期では 145 ± 23 mL/分、妊娠後期では 144 ± 32 mL/分であった。集団の約 95% での変動を対象とすると、平均値の上下 2σ の範囲に母集団の約 95% が属するので、平均 GFR (144 mL/分) を平均よりも 2σ 小さい GFR ($144 - 32 \times 2 = 80$ mL/分) で割ると、個人差に関するトキシコキネティクスの比は 1.8 ($144/80 = 1.8$) となる。トキシコキネティクスの個人差 1.8 にトキシコダイナミクスの不確実係数のデフォルト値 3.2 をかけて、個人差に関する不確実係数は 6 ($1.8 \times 3.2 = 5.7$) とされた。

不確実係数 60 (種差 10、個体差 6) を適用して TDI は 0.16 mg/kg 体重/日と算出された。

[参考 1]

TDI の飲料水からの寄与率を 10% とし、体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定して、ガイドライン値は 0.5 mg/L としているが、この値は原水のホウ素濃度が高い地域では現状の技術での達成が困難であるとの理由で、暫定値とされている。

[参考 2]

2009 年に公表された第 4 版 WHO 飲料水水質ガイドラインのための根拠文書においては、胎児体重の減少、第 13 肋骨の欠損又は短縮、第 1 腰肋の変異をエンドポイントとして Allen らにより算出された BMD L_{05} 10.3 mg B/kg 体重/日 (Allen et al. 1996[P34 (4) ①経口 RfD]) を基に不確実係数 60 を適用して TDI 0.20 mg B/kg 体重/日が算出されている。

1 (4) EPA/IRIS (2004a、2004b、2008)

2 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース
3 (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、
4 発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経
5 口曝露によるリスクについての情報を提供している。

7 ① 経口 RfD

臨界影響	用量* (BMDL ₀₅)	不確実係数 (UF)	参照用量 (RfD)
胎児体重減少 (発生影響) (妊娠ラットのホウ酸混餌投与 試験 (Price et al. 1996、Heindel et al. 1992))	10.3 mg B/kg 体重/日	66	0.2 mg B/kg 体重/日

9 * ホウ酸からホウ素への用量換算：分子量比 (10.81/61.84=0.1748) を乗じた。
10 ホウ砂からホウ素への用量換算：分子量比 (4×10.81/381.3=0.1134) を乗じた。

11
12 BMDL₀₅ の算出について、Allen らの研究では、エンドポイントとして胎児体
13 重の減少、第 13 肋骨の欠損又は短縮、第 1 腰肋の変異が選択され、種々の用量-
14 反応関係の関数モデルの検討が行われた。また、2 つの試験データはそれぞれ単
15 独での検討及び両者のデータを統合しての検討が行われた。

16 この結果、胎児体重の減少をエンドポイントとした BMD が最も低く、RfD 算
17 出の根拠として最適と判断された。なお、胎児体重は一腹あたり平均胎児体重が
18 用いられ、対照群に対する平均体重の 5%減少がベンチマークレスポンス (Allen
19 et al. 1996 ではベンチマークエフェクトと表記されている。) として設定されて
20 いる。

21 得られた BMDL₀₅ はホウ素換算で 10.3 mg B/kg 体重/日であり、Price らの試
22 験 (Price et al. 1996) で示された NOAEL 9.6 mg B/kg 体重/日と近似した値で
23 あった。

24 著者らは、これら 2 つの試験データは同一の実験室で、同一の実験デザインで
25 行われたものであるが、両者を統合して用いることにより、単独で算出するより
26 も正確かつ精度の高い BMD が算出されたと述べている (Allen et al. 1996)。

27 不確実係数は、トキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスに関するデー
28 タから導出された。

29 種差及び個人差の不確実係数は、それぞれトキシコキネティクス成分とトキシ
30 コダイナミクス成分に分割される。それぞれの成分のデフォルト値はいずれも
31 10^{0.5} (=3.16) と設定されている。

32 ホウ素は代謝されずほぼ完全に尿中に排泄されるので、腎臓でのホウ素のクリ
33 アランスは、ラットとヒトにおける分布を考慮して、トキシコキネティクスの主
34 要因として使用できる。3 つのキネティクス研究で測定された妊娠ラットと妊
35 娠女性の平均ホウ素クリアランス、平均体重及び摂取したホウ素の吸収率から、

1 種差の不確実係数におけるトキシコキネティクス成分は 3.3 と算出された。

2 個人差におけるトキシコキネティクスの評価では、ホウ素クリアランスの代わ
3 りに GFR が用いられ、腎機能が低下した妊娠女性へのリスクを考慮することに
4 力点が置かれた。3 つの異なる研究で測定された妊娠女性の糸球体濾過速度の平
5 均値と標準偏差から、個人差の不確実係数におけるトキシコキネティクス成分は
6 おおよそ 2 と計算された。

7 トキシコダイナミクス成分については、デフォルト値を置き換える十分な根拠
8 となるホウ素についてのデータがないため、種差及び個人差にそれぞれ 3.16 のデ
9 フォルト値が当てはめられた。

10 以上より、不確実係数は、66 ($3.3 \times 3.16 \times 2 \times 3.16$) とされた。

13 ② 発がん性

14 EPA は、1999 年の発がん物質リスク評価改訂ガイドライン案 (EPA 1999) に
15 従うと、ホウ素のヒト発がん性を評価するには、データが不十分であるとしてい
16 る。

18 (5) 厚生労働省

19 我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下の通り。

20
21 平成 10 年の専門委員会においては、NOAEL 9.6 mg/kg/day から不確実係数 100
22 を用いて TDI 0.096 mg/kg/day としている。

24 ①評価値

25 海水淡水化を行っている場合に設定されるホウ素の評価値は、TDI 0.096
26 mg/kg/day から水道水の寄与率を 40%、体重 50 kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定
27 して、1 mg/L となる。

28 また、海水淡水化を行っていない地域においても、水道のホウ素濃度が 1 mg/L
29 以下であれば、ホウ素の平均摂取量は 1.92 mg (食事) + 2 mg (水) = 3.92 mg
30 ≤ 4.8 mg (TDI $\times 50$ kg) となり、安全は確保されると考えられる。

31 そのため、ホウ素の評価値は 1 mg/L とされた。

33 ②項目の位置づけ

34 水道水 (原水・浄水) での検出状況等の結果から、評価値 1 mg/L を越える原水・
35 浄水が検出されることから、水質基準とすることが適当である。なお、ホウ素に
36 ついては、問題となるのは、基本的に、海水淡水化、地質等の影響など、ホウ素
37 の影響を受ける地域であることに留意すべきである。

表 28 WHO 等によるホウ素の TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版(一次及び 二次追補包括版) (2008)	ラット妊娠 0~20 日混餌投与 試験における胎児体重減少 (Price et al. 1996)	9.6	60 10(種差)×6(個 体差)	160
EPA/IRIS (2004)	ラット妊娠 0~20 日混餌投与 試験における胎児体重減少 (Price et al. 1996、Heindel et al. 1992)	BMDL 10.8	66	200
水道水	ラット妊娠 0~20 日混餌投与 試験における胎児体重減少 (Price et al. 1996)	9.6	100 10(種差)×10 (個体差)	96

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

3. 曝露状況

平成20年度の水道統計におけるホウ素の検出状況(表29)から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値(1.0 mg/L)の100%超過の箇所が3箇所あったが、ほとんどが10%以下(4,991/5,161 地点)であった。

また、浄水においては、同様に水質基準値の100%超過の箇所が1箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,113/5,306 地点)であった。

表 29 水道水(原水・浄水)での検出状況

浄水 /原水 の別	水源 種別	測定 地点 数	基準値に対する度数分布表										
			10% 以下	10% 超過	20% 超過	30% 超過	40% 超過	50% 超過	60% 超過	70% 超過	80% 超過	90% 超過	100% 超過
			~0.1 mg/L	~0.2 mg/L	~0.3 mg/L	~0.4 mg/L	~0.5 mg/L	~0.6 mg/L	~0.7 mg/L	~0.8 mg/L	~0.9 mg/L	~1.0 mg/L	1.01~ mg/L
原水	全体	5,152	4,984	79	40	21	7	8	7	2	1	0	3
	表流水	1,014	985	15	7	4	1	1	0	0	0	0	1
	ダム湖沼	289	288	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	地下水	3,046	2,928	53	30	17	4	6	5	1	1	0	1
	その他	803	783	11	3	0	2	1	1	1	0	0	1
浄水	全体	5,300	5,107	93	33	32	13	8	10	1	0	2	1
	表流水	968	937	13	6	7	1	1	2	0	0	1	0
	ダム湖沼	276	271	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0
	地下水	2,822	2,707	65	15	16	8	4	4	1	0	1	1
	その他	1,234	1,192	14	10	8	4	3	3	0	0	0	0

Ⅲ. 食品健康影響評価

ホウ素については、ヒトにおける健康影響に関する情報として、症例報告及び職業曝露又は飲料水からの摂取についての疫学調査がある。症例報告では、ホウ素は主として曝露部位（胃腸、皮膚）に障害を起こすことが報告されている。疫学調査では、労働環境あるいは飲料水からホウ素に高濃度曝露された男性を対象として生殖影響が調べられており、児の男女比率への影響を示唆するようなデータも存在するが、ホウ素の生殖影響を明確に示す結果は得られていない。

実験動物においては、ホウ素は精巣毒性及び発生毒性を示すことが報告されている。特に、精巣毒性についてはマウス、ラット及びイヌにおいて報告されている。発がん性については、実験動物を用いた研究で発がん性を支持する証拠は得られておらず、IARC も評価を行っていない。また、遺伝毒性はないものと考えられる。

以上のことから、ホウ素のリスク評価においては、TDI を設定することが適切であると判断し、各種の実験動物による経口投与試験の中から感受性の高い影響に着目した。

各種の反復投与毒性試験においてホウ素として最も低い NOAEL が得られたビーグル犬の 90 日間混餌投与試験で精巣萎縮が認められたが、NOAEL 3.9 mg/kg 体重/日と LOAEL 30.4 mg/kg 体重/日の差が大きかった。そこで、ビーグル犬を用いた 2 年間の混餌投与試験が実施され、NOAEL 8.8 mg/kg 体重/日が得られたが、2 年間の試験では全投与群において毒性が認められなかったことから、この NOAEL を TDI 算出の根拠とはしなかった。

次に低い用量で影響が認められた指標はラットの妊娠 0～20 日混餌投与試験における胎児体重の減少及び胎児の骨格変異（第 13 肋骨の短縮及び波状肋骨の発生頻度増加）であり、LOAEL 12.9 mg/kg 体重/日、NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日であった。この試験は動物数も十分であり信頼性が高いと判断される。

以上の論点を踏まえ、ラットの妊娠 0～20 日混餌投与試験で観察された胎児体重減少及び胎児の骨格変異（第 13 肋骨の短縮及び波状肋骨の発生頻度増加）に基づき、NOAEL を 9.6 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。

（案 1）不確実係数の分割を実施しない場合

ホウ素の TDI は NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日を根拠に不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用して 96 μg/kg 体重/日と設定した。

（案 2）個体差の不確実係数を分割した場合

不確実係数の種差と個体差のうち、個体差に関するトキシコキネティクスについて、ヒトの腎臓からのホウ素クリアランスが糸球体濾過速度と同等であることから、妊婦の糸球体濾過速度に関するデータ（GFR：144±32 mL/分）を採用した。一般に集団の約 95%が集団の平均値の上下 2σ の範囲に入るとされているため、GFR を基に個体差の幅を算出したところ、1.8 となった（ $144/[144-32 \times 2]=1.8$ ）。このトキシコキ

1 ネットイクスに関する個体差 1.8 とトキシコダイナミクスに関する個体差のデフォルト
 2 値 3.2 を合わせると個体差に関する不確実係数は 6 ($1.8 \times 3.2 \div 6$) となる。したがっ
 3 て、種差に関する不確実係数 10、個体差に関する不確実係数 6 を適用して、不確実
 4 係数は 60 となる。

5 以上より、ホウ素の TDI は、NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日を根拠に不確実係数 60 (種
 6 差 10、個体差 6) を適用して 160 μ g/kg 体重/日と設定した。

7
 8 (案 3) 種差、個体差の不確実係数を分割した場合
 9

10 不確実係数の種差と個体差のうち、種差に関するトキシコキネティクスについて、
 11 妊娠ラットと妊婦のホウ素クリアランスの違いを求めたところ、3.3 となった。トキ
 12 シコダイナミクスのデータはないのでデフォルト値 2.5 を用いると、種差は 8.25 と
 13 なった。一方、個体差に関するトキシコキネティクスについて、ヒトの腎臓からのホ
 14 ウ素クリアランスが糸球体濾過速度と同等であることから、妊婦の糸球体濾過速度に
 15 関するデータ (GFR : 144 \pm 32 mL/分) を採用した。一般に集団の約 95%が集団の
 16 平均値の上下 2 σ の範囲に入るとされているため、GFR を基に個体差の幅を算出した
 17 ところ、1.8 となった ($144/[144-32 \times 2]=1.8$)。このトキシコキネティクスに関する
 18 個体差 1.8 とトキシコダイナミクスに関する個体差のデフォルト値 3.2 を合わせると
 19 個体差に関する不確実係数は 5.76 となる。したがって、種差に関する不確実係数 8.25、
 20 個体差に関する不確実係数 5.76 を適用して、不確実係数は 50 ($8.25 \times 5.76 = 47.52 \div$
 21 50) となる。

22 以上より、ホウ素の TDI は、NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日を根拠に不確実係数 50 (種
 23 差 8.25、個体差 5.76) を適用して 200 μ g/kg 体重/日と設定した。

24
 25 TDI ○○ μ g/kg 体重/日 (ホウ素として)

26 (TDI 設定根拠)	発生毒性試験
27 (動物種)	ラット
28 (期間)	妊娠 0~20 日
29 (投与方法)	混餌投与
30 (NOAEL 設定根拠所見)	胎児体重減少及び第 13 肋骨の短縮及び波状肋 31 骨の発生頻度上昇
32 (NOAEL)	9.6 mg/kg 体重/日
33 (不確実係数)	○○ (種差○、個体差○)

34
 35
 36 [参考]

37 ホウ素の水質基準値である濃度 1 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日あたり 2 L 摂
 38 水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、40 μ g/kg 体重/日と考えられる。この
 39 値は、TDI ○○ μ g/kg 体重/日の ○○ 分の 1 である。

1

表 30 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質 試験種	エンドポイント ()内の数値は、 ホウ素換算の投与量 (mg B/kg 体重/日)	NOAEL (mg B/kg 体 重/日)	LOAEL (mg B/kg 体 重/日)	備考
Ⅱ a.	マウス B6C3F ₁ 雌雄各 10	ホウ酸 13 週間 混餌投 与	軽度の脾臓の髓外造血 (雄 34、 雌 47)		34 (雄) 47 (雌) [E]	
Ⅱ b.	ラット SD 雌雄各 10	ホウ酸 90 日間 混餌投 与	一般状態変化 (浅速呼吸、眼の 炎症等)、体重減少、肝臓・脾臓 重量低下 (雌雄)、腎臓・副腎・ 精巣重量低下、精巣萎縮 (雄)、 卵巣重量低下 (雌) 等 (124)	38[E]	124[E]	
	ラット SD 雌雄各 10	ホウ砂 90 日間 混餌投 与	一般状態変化 (浅速呼吸、眼の 炎症等)、体重減少、肝臓・脾臓 重量低下 (雌雄)、脳・腎臓・精 巣重量低下・精巣萎縮 (雄)、副 腎・卵巣重量低下 (雌) 等 (125)	42[E]	125[E]	
Ⅱ c.	イヌ ビーグ ル 雌雄各 5	ホウ酸 90 日間 混餌投 与	肝臓相対重量減少 (雌) (21.8) 精巣萎縮、甲状腺相対重量減少 (雄) (30.4)	2.5 (雌) 3.9 (雄) [E]	21.8 (雌) 30.4 (雄) [E]	EPA は正しい用量・ 反応関係を示すも のではないことが 示唆されると指摘
	イヌ ビーグ ル 雌雄各 5	ホウ砂 90 日間 混餌投 与	精巣萎縮、甲状腺相対重量減少 (雄) (30.4)、脳相対重量減少 (雌) (21.8)、Ht 値及び Hb 濃 度減少 (雌雄) (21.8-30.4)			
Ⅲ a.	マウス B6C3F ₁ 雌雄 50	ホウ酸 2 年間混 餌投与	死亡率の増加、精巣の萎縮 (雄) (48)			NTP は本試験結果 に対し「ホウ酸 のマウスに対する 発がん性の証拠は ない」と結論
Ⅲ b.	ラット SD 雌雄各 35	ホウ酸 2 年間混 餌投与	一般状態変化 (被毛の粗剛、尾 の落屑化 等)、体重増加抑制 (雌 雄)、精巣の絶対及び相対重量低 下、精上皮及び精細管の萎縮 (雄)、Ht 値、Hb 濃度の低下 (雌) (58.5)	17.5 [A、E、 N]	58.5[E]	著者らは NOEL と 記載している。 NTP は「ホウ酸は ラットに対し発が ん性が無い」と評価 している。 EPA は、発がん性試 験としてデザイン された試験ではな いとしている。
	ラット SD 雌雄各 35	ホウ砂 2 年間混 餌投与	一般状態変化 (被毛の粗剛、尾 の落屑化 等)、体重増加抑制、 Ht 値、Hb 濃度の低下 (雌雄)、 精巣の絶対及び相対重量低下、 精上皮及び精細管の萎縮 (雄) (58.5)			
Ⅲ c.	イヌ ビーグ ル 雌雄各 4	ホウ酸 2 年間混 餌投与	(投与に関連した変化なし) (最大投与量 8.8 mg B/kg 体重/ 日)	8.8[A]		著者らは NOEL と 記載しており、2 年 間及び 38 週間混餌 投与試験を総合し ての判断。 2 年間及び 38 週間 混餌投与試験に関
	イヌ ビーグ ル 雌雄各 4	ホウ砂 2 年間混 餌投与	(投与に関連した変化なし) (最大投与量 8.8 mg B/kg 体重/ 日)			

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質 試験種	エンドポイント ()内の数値は、 ホウ素換算の投与量 (mg B/kg 体重/日)	NOAEL (mg B/kg 体 重/日)	LOAEL (mg B/kg 体 重/日)	備考
	イヌ ビーグル 雌雄各4	ホウ酸 38週間 混餌投与	重度の精巣萎縮、精子形成不全 (雄) (29)			し、WHO はリスク 評価に含めるのは 不適當としている。
	イヌ ビーグル 雌雄各4	ホウ砂 38週間 混餌投与	重度の精巣萎縮、精子形成不全 (雄) (29)			
生 a.	ラット SD 雄8、雌 16	ホウ酸 三世代 生殖発生 毒性試験	精巣萎縮及び無精子(雄)、排卵 減少、不妊(対照群の雄と交配 させた場合)(雌) (58.5)	17.5[A、 W]		著者らは NOEL と 記載している。
	ラット SD 雄8、雌 16	ホウ砂 三世代 生殖発生 毒性試験	精巣萎縮及び無精子(雄)、排卵 減少、不妊(対照群の雄と交配 させた場合)(雌) (58.5)			著者らは NOEL と 記載している。
生 b.	ラット SD 雄8	ホウ酸 単回、経 口投与	排精、精巣上体での精子形態及 び精囊頭での有害影響(175)	87[A、 W] (mg B/kg 体 重)	175[W] (mg B/kg 体 重)	著者らは NOEL と 記載している。
生 c.	ラット SD 雄18	ホウ砂 30又は 60日間 混餌投与	精巣及び精巣上体重量減少、精 母細胞、精細胞、精子の減少又 は消失、受精能力の低下(30、 60日:50)	25[E]	50[E]	
生 d.	ラット F344 雄6	ホウ酸 9週間混 餌投与	排精抑制(26)		26[E]	
生 e.	ラット F344 雄6	ホウ酸 4~28日 間混餌 投与	血清テストステロン濃度減少(4 日以降)、排精抑制(7日以降)、 精細管での精母細胞及び精子細 胞の減少(28日)(61)			
生 f.	マウス Swiss 妊娠動物 28-29	ホウ酸 妊娠 0-17日 混餌投与	児動物: 胎児体重の減少(79)	児動物 43[A、 W]	児動物 79[W]	
生 g.	ラット SD 妊娠動物 29 及び14	ホウ酸 妊娠 0-20日 又は 6-15日 混餌投与	母動物 肝臓と腎臓の相対重量増(29) 児動物 胎児体重減少(14)	母動物 14[A]	児動物 14[W]	

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質 試験種	エンドポイント ()内の数値は、 ホウ素換算の投与量 (mg B/kg 体重/日)	NOAEL (mg B/kg 体 重/日)	LOAEL (mg B/kg 体 重/日)	備考
生 h.	ラット SD 妊娠動物 60	ホウ酸 妊 娠 0-20 日 混 餌 投 与	児動物 (妊娠 20 日) : 体重減少、第 13 肋骨の短縮及び 波状肋骨の発生頻度上昇 (12.9) 児動物 (生後 21 日) : 第 13 肋骨の短縮及び波状肋骨 の発生頻度上昇 (25.3)	児動物 9.6 (出 生前) [A、W、 E] 12.9 (出 生後) [A]	児動物 12.9 (出 生前) [E]	WHO、EPA、日本・ 水道基準とも本試 験の NOAEL を採 用して評価を行っ ている。
生 i.	ウサギ NZW 妊娠動物 18-23	ホウ酸 妊 娠 6-19 日 強 制 経 口 投 与	母動物 : 摂餌量の減少、体重の減少、妊 娠子宮重量の減少、黄体数の減 少及び膣出血 (44) 児動物 : 出生前死亡率の上昇、生存胎児 のない妊娠母動物数の増加、妊 娠 30 日における一腹の生存児 数の減少、一腹あたりの生存奇 形胎児数の増加 (44)	母動物 22[A、 W] 21.9[E] 児動物 22[A、 W] 21.9[E]	母動物 43.7[E] 児動物 43.7[E]	

- 1 亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験
- 2 [A]：著者、[E]：US EPA、[N]：独立行政法人製品評価技術基盤機構及び財団法人化学物質評価研究
- 3 機構、[W]：WHO、無印：食品安全委員会
- 4

1	本評価書で使用した略号については次にならった	
2		
3		
4	ADI	一日摂取許容量
5	ALA-D	δ-アミノレブリン酸デヒドラターゼ
6	ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
7	BMDL	ベンチマークドースの95%信頼下限値
8	CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
9	CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
10	EPA	米国環境保護庁
11	F344	Fischer 344
12	GFR	糸球体濾過速度
13	GLP	優良試験所基準
14	Hb	ヘモグロビン
15	HDAC	ヒストンデアセチラーゼ
16	Ht	ヘマトクリット
17	IRIS	統合リスク情報システム
18	LD ₅₀	半数致死量
19	LOAEL	最小毒性量
20	NZW	New Zealand White
21	NOAEL	無毒性量
22	NOEL	無作用量
23	NTP	米国国家毒性プログラム
24	RfD	参照用量
25	SBR	標準化出生率
26	SD	Sprague Dawley
27	TDI	耐容一日摂取量
28		
29		
30		

1 <参照>

2

Acs N, Banhidy F, Czeizel AE : Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93:55-6

Allen BC, Strong PL, Price CJ, Hubbard SA, Datson, GP : Benchmark dose analysis of developmental toxicity in rats exposed to boric acid. *Fund Appl Toxicol.* 1996;32:194-204

Arslan M, Topaktas M, Rencuzogullari E : The effects of boric acid on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes. *Cytotechnology*, 2008;56:91-6

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) : Toxicological Profile for Boron, Nov. 2010

Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD : Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States) . *Cancer Causes Control.* 2007;18:71-7

Benson WH, Birge WJ, Dorrough HW : Absence of mutagenic activity of sodium borate (borax) and boric acid in the Salmonella preincubation test. *Environmental toxicology and chemistry*, 1984;3:209-214

Chang BL, Robbins WA, Wei F, Xun L, Wu G, Li N, et al : Boron workers in China. Exploring work and lifestyle factors related to boron exposure. *Am. Assoc. Occup. Health Nurses J.* 2006;54:435-443

Chapin R. Ku W. Kenny M. McCoy H. Gladen B. Wine R. et. al. : The Effects of Dietary Boron on Bones Strength in Rats: *Funddm. Appl.Toxicol.* 1997;35:201-215

Cherrington JW, Chernoff N : Period of vertebral column sensitivity to boric acid treatment in CD-1 mice in utero. *Reproductive Toxicology*, 2002;16:237-243

Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, Giavini E, Menegola E : Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid-related teratogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;220 (2) :178-85

Dieter MP : Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F₁ mice. Environmental health perspectives, 1994;102 (Suppl. 7) :93-97

Dourson M, Maier A, Meek B, Renwick A, Ghanian E, Poirier K : Boron tolerable intake: Re-evaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors. Biol Trace Elem Res. 1998;66:453-463

EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information System (IRIS) Boron and Compounds (CASRN 7440-42-8) . last revised Aug. 2004a

EPA : Drinking Water Health Advisory For Boron, May. 2008

EPA : Toxicological review of boron and compounds (CAS No. 7440-42-8) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) , June. 2004b

Goldbloom RB, Goldbloom A : Boric acid poisoning: Report of four cases and a review of 190 cases from the world literature. Journal of pediatrics, 1953;43:631-643

Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E : Boron intake and prostate cancer risk. Cancer Causes Control. 2007;18:1131-40

Harrouk WA, Wheeler KE, Kimmel GL, Hogan KA, Kimmel CA : Effects of hyperthermia and boric acid on skeletal development in rat embryos. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74:268-76

Heindel JJ, Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE, Schwetz BA : Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. Fundamental and applied toxicology, 1992;18:266-277

Huel G, Yazbeck C, Burnel D, Missy P, Kloppmann W : Environmental boron exposure and activity of δ -amino-levulinic acid dehydratase (ALA-D) in a newborn population. Toxicological Sciences, 2004;80:304-309

IARC (International Agency for Research on Cancer) :Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.

(ホウ素については評価されていないことを下記 URL にて確認。
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>)

IPCS (International Programme on Chemical Safety) : Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. (Environmental Health Criteria 170) , 1994

Jansen JA, Anderson J, Schou JS : Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. Arch Toxicol. 1984b;55:64-67

Jansen JA, Schou JS, Aggerback B : Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. Food Chem Toxicol. 1984a; 22:49-53 (ATSDR 2010 から引用)

JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) : Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Boric acid, Borax (Latest evaluation 1961)

Boric acid http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_226.htm

Borax http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_225.htm

Ku WW, Chapin RE, Moseman RF, Brink RE, Pierce KD, Adams KY : Tissue disposition of boron in male Fischer rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;111:145-151

Korkmaz M, Uzgorn E, Bakirdere S, Aydin F, Ataman OY : Effects of Dietary Boron on Cervical Cytopathology and on Micronucleus Frequency in Exfoliated Buccal Cells. Environ. Toxicol. 2007;22:17-25

Ku WW, Chapin RE, Wine RN, Gladen BC : Testicular toxicity of boric acid (BA) : relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. Reproductive toxicology, 1993;7:305-319

Landolph JR : Cytotoxicity and negligible genotoxicity of borax and borax ores to cultured mammalian cells. American journal of industrial medicine, 1985;7:31-43

Larsen LA : Boron. In: Seiler & Sigel eds. Handbook on toxicity of inorganic compounds. NewYork, NY. Marcel Dekker, 1988;pp.129-141

Lee IP, Sherins RJ, Dixon RL : Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. Toxicology and applied pharmacology, 1978;45:577-590

Lide, D.R, (ed) : CRC Handbook of Chemistry and Physics 88th Edition, CRC Press, Boca Raton,FL. 2008

Linden CH, Hall AH, Kulig KW, Rumack BH : Acute ingestion of boric acid. Journal of toxicology. Clinical toxicology, 1986;24:269-279

Linder RE, Strader LF, Rehnberg GL : Effect of acute exposure to boric acid on the male reproductive system of the rat. Journal of toxicology and environmental health, 1990;31:133-146

Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF : Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. American journal of emergency medicine, 1988;31:209-213

Moseman RF : Chemical disposition of boron in animals and humans. Environ Health Perspect. 1994;102:113-117

Nielsen FH, Gallaher SK, Johnson LK, Nielsen EJ : Boron enhances and mimics some effects of oestrogen therapy in postmenopausal women. Journal of trace elements in experimental medicine, 1992;5:237-246

Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR : Effect of dietary boron on mineral, oestrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. The FASEB journal, 1987;1:394-397

Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK : Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. Journal of trace elements in experimental medicine, 1990;3:45-54

Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ : Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin concentrations in humans. Journal of trace elements in experimental medicine, 1991;4:211-223

Nielsen FH : Biochemical and physiological consequences of boron deprivation in humans. Environmental health perspectives, 1994;102 (Suppl. 7) :59-63

Nielsen FH : Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In: Aulse M et al., eds. Proceedings of the 10th international trace element symposium. Vol. 4. Jena, Friedrich-Schiller-Universität, 1989;pp. 1106-1111

- NTP (National Toxicology Program) : Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS no. 10043-35-3) in B6C3F₁ mice (food studies) (NTP Technical Report Series No. 324) , 1987
- O'Sullivan K, Taylor M : Chronic boric acid poisoning in infants. Archives of diseases in childhood, 1983;58:737-739
- O'Loughlin, KG : Bone marrow erythrocyte micronucleus assay of boric acid in Swiss-Webster mice. 1991 [Unpublished study]. Submitted by U.S. Borax Corp. MRID No. 42038904 (as cited in US EPA, 2004) (EPA 2004b から引用)
- Penland JG : Dietary boron, brain function and cognitive performance. Environmental health perspectives, 1994;102 (Suppl. 7) :65-72
- Pfeiffer CC, Hallman LF, Gersh I : Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns. Journal of the American Medical Association, 1945;128:266-274
- Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwetz BA : The developmental toxicity of boric acid in rabbits. Fundamental and applied toxicology, 1996;34:176-187
- Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ : Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. Fundamental and applied toxicology, 1996;32:179-193
- Robbins WA, Wei F, Elashoff DA, Wu G, Xun L, Jia J : Y:X sperm ratio in boron-exposed men. J Androl. 2008;Jan-Feb;29 (1) :115-21
- Sayli BS, Tuccar E, Elhan AH : An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Reprod Toxicol. 1998a; 12 (3) :297-304
- Sayli BS : An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Evidence that boron has no effect on human reproduction. Biol Trace Elem Res. 1998b;66:409-422
- Sayli BS : Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Biol. Trace Element Res. 2001;81:255-267
- Sayli BS : Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. Biol Trace Elem Res. 2003; 93:19-29

- Schroeder HA, Mitchener M : Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr.* 1975;105:453-458
- Stokinger HE : Boron. In: Clayton & Clayton eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Vol. 2B. Toxicology, 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1981;pp. 2978-3005
- Treinen KA, Chapin RE : Development of testicular lesions in F344 rats after treatment with boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;107:325-335
- U.S. Borax. : UCI Boric acid clearance study reports and associated data: rat and human studies, 2000 (EPA 2004b から引用)
- U.S. EPA. (1999) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Revised Draft. Risk Assessment Forum, Washington, DC. July 1999.
<http://www.epa.gov/cancerguidelines/draft-guidelines-carcinogen-ra-1999.htm>
- Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, MV Pahl, ME Andersen, PL Strong, et al. : The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. *Toxicol Sci.* 2001;60:257-263
- Verbitskaya GV : Experimental and field investigations concerning the hygienic evaluation of boron-containing drinking water. *Gigiena i Sanitariya*, 1975;7:49-53 (in Russian with English abstract)
- Wang Y, Zhao Y, Chen X : Experimental Study on the Estrogen-Like Effect of Boric Acid. *Biol Trace Elem Res.* 2008;121:160-170
- Weir RJ, Fisher RS : Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 1972;23:351-364
- Weir, R.J. : 38-Week Dietary Feeding – Dogs with 20 MULE TEAM® Borax (Sodium tetraborate decahydrate) . Hazelton Laboratories, Inc., Vienna, VA. February 28, 1967 (EPA 2008 から引用)
- Wéry N, Narotsky MG, Pacico N, Kavlock RJ, Picard JJ, Gofflot F : Defects in cervical vertebrae in boric acid-exposed rat embryos are associated with anterior shifts of hox gene expression domains. *Birth Defects Research (Part A)* , 2003;67: 59-67

WHO (World Health Organization) : Air Quality Guidelines for Europe, Second edition, 2000

WHO : Boron in drinking-water, Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality, 2003

WHO : Boron in drinking-water, Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality, 2009

WHO : Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition, vol.1, 2006

WHO : Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition, 2008

WHO : Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004

Whorton MD, Haas JL, Trent L, Wong O : Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment. *Occup. Environ. Med.* 1994; 51:761-767

Yazbeck C, Kloppmann W, Cottier R, Sahuquillo J, Debotte G, Huel G : Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France. *Environ. Geochem. Health.* 2005;27:419-427

厚生労働省 : 水質基準の見直しにおける検討概要。平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員 (2003)

日本水道協会: 水道統計平成 20 年度版 2010

独立行政法人 製品評価技術基盤機構、財団法人 化学物質評価研究機構 : 化学物質の初期リスク評価書 No.127 ホウ素及びその化合物, 2008 年 12 月