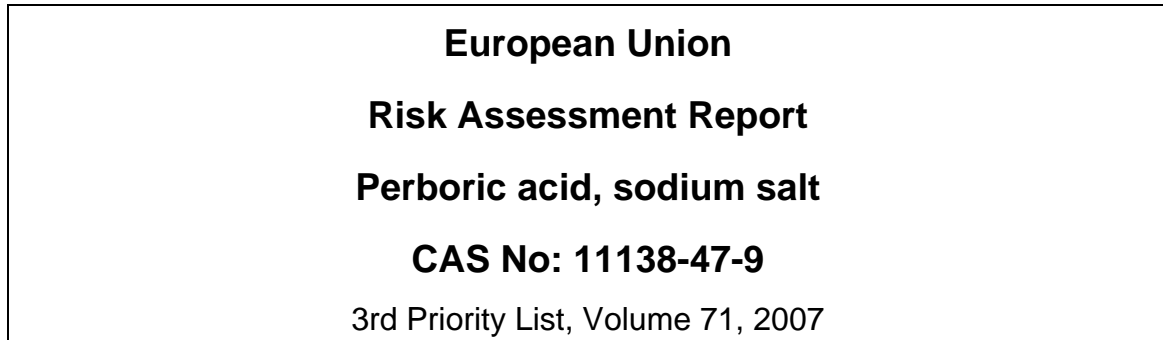
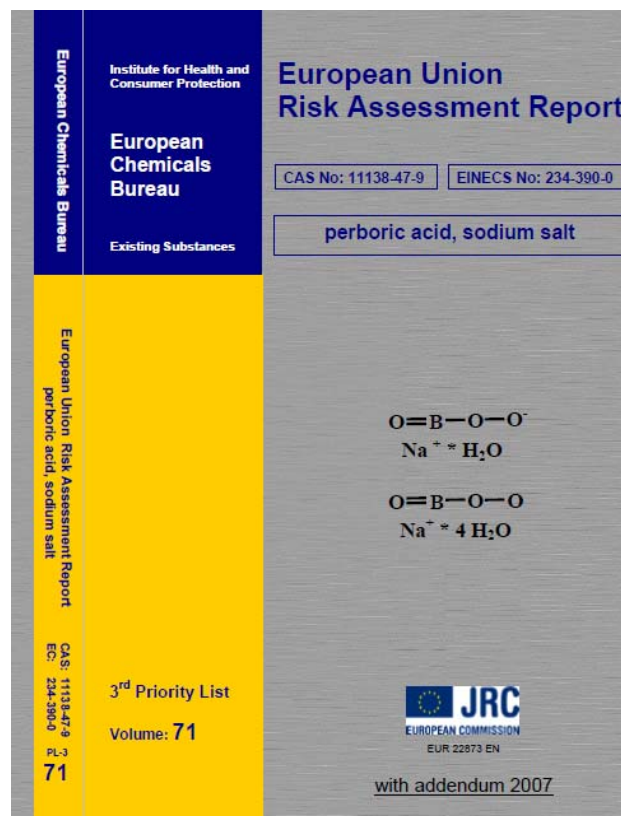


部分翻訳



欧州連合  
リスク評価書 (Volume 71, 2007)  
過ホウ酸ナトリウム



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部  
2010年3月

本部分訳文書は、Perboric acid, sodium salt (CAS No: 11138-47-9, 過ホウ酸ナトリウム) に関する EU Risk Assessment Report (Vol. 71, 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/REPORT/perboricacidsodiumsaltreport301.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/perboricacidsodiumsaltreport301.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

試験は過ホウ酸ナトリウム四水和物と過ホウ酸ナトリウム一水和物の両方について行なわれている。ただし、一部の評価指標に関してはデータベースが不十分なため、分解産物であるホウ酸塩と過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (4.1.2.1 項参照) について追加の情報がないか必要に応じて確認し、あれば独立した小見出し「分解産物に関する追加情報」に記載した。ただし、ホウ酸塩と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> のトキシコキネティクスは、それ自体が被験物質として適用された場合と過ホウ酸ナトリウムから生じた場合では異なる点に留意する必要がある。したがって、本項では有害性の特定や過ホウ酸ナトリウムのデータの妥当性確認には両分解産物に関する情報を使用するが、量的なリスク評価の目的では使用しない。

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝および分布

過ホウ酸ナトリウムの吸入経路での吸収に関する情報はない。また、経皮吸収についての量的データもない。経口吸収については以下の試験から判断することができる。

**Bocosept** 口腔洗浄液からの口腔粘膜または消化管を介した過ホウ酸ナトリウム一水和物の吸収について、ヒトにおける試験で検討した (Edwall et al., 1979)。1回の口腔洗浄では、過ホウ酸ナトリウム一水和物 1.2 g と重酒石酸ナトリウム 0.5 g の入った Bocosept 1 包を少量の水に溶解し、口腔内をすすいでから吐き出す。

歯肉炎患者 2 例と健康被験者 2 例が 1 回ずつ口腔洗浄を行なった。試験前の平均血中ホウ素濃度は 0.04 µg/mL であった。口腔洗浄終了 2 分後、ホウ素濃度は 0.06 µg/mL となり、その後次第に増加して 2 時間後には最高値 0.14 µg/mL に達した。最高濃度を示した被験者では 0.2 µg/mL であった。口腔洗浄 24 時間後の平均濃度は 0.07 µg/mL であった。患者と健康被験者の血中ホウ素濃度には差はみられなかった。適用量の 97% (94~101%) が吐き出された。残る 3%は過ホウ酸ナトリウム 36 mg に相当する。

別の試験では、患者 5 人に 7 日間、毎日朝晩 Bocosept で口腔洗浄してもらい、反復暴露後の吸収と排泄を検討した。試験前の平均血中ホウ素濃度は 0.07 µg/mL であった。暴露期間中の平均濃度は 0.15 µg/mL から 0.20 µg/mL の範囲にあった。暴露期間終了 2 日後には、平均血中ホウ素濃度は背景値に戻っていた。暴露終了 4 日後には尿中ホウ素濃度も一定（おそらく背景値）となった。ただし、血液とは異なり、尿中ホウ素濃度の初期値や背景値は示されていない。暴露終了 4 日後までの尿中への平均総ホウ素排泄量は 47.5 mg であり、適用された過ホウ酸ナトリウムの総量の 2.8%に相当していた。吐き出されない分（適用量の 3%、前段落参照）がすべて尿中に出現することから、口腔粘膜か消化管において 100%の吸収が起きると結論できる。

上記の反復適用試験と同じ試験条件下で 51 mg（Bocosept 1 回分の約 3%）を嚥下したときの血中および尿中濃度は、口腔内洗浄後に得られた値と同様であった。したがって、主たる吸収経路は消化管である。

血中ホウ素濃度は、すべての試験において、単回口腔洗浄後および長期の適用後ともに 1～2 日以内に初期値に戻った。これらの濃度推移と、長期投与後わずか 24 時間で血中ホウ素濃度がプラトーに達するという観察結果から、血中半減期は 5～10 時間と推定された。

過ホウ酸ナトリウムの体内分布に関する情報はない。

また、過ホウ酸ナトリウムの代謝に関するデータもない。

1.3 項で述べたように、室温では過ホウ酸と、その分解産物であるホウ酸および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は平衡状態にある。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が酵素によってさらに分解されると平衡は分解産物の方向に動き、過ホウ酸ナトリウムはさらに分解される。

肺ではカタラーゼの存在により、かなり効率的な分解が起きると推測される。

経口経路の場合、ガスの発生によると考えられる泡沫の産生と胃腸の膨満（Degussa, 1987; Dufour et al., 1971; Interlox, 1987a）がみられることから、胃では塩酸存在下でホウ酸（1.3 項参照）と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が非常に効率的に生成され、後者はさらにカタラーゼによって水と酸素に分解されると考えられる。また、全身的な毒性影響のすべてではないにしてもその一部は分解産物によって引き起こされることが、毒性プロファイルからも推測できる。例えば、胃に対する急性影響（4.1.2.2 項の「動物における試験」参照）は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> と共通であるし（EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003）、摂餌量の減少、血液系に対する影響、および発生に対する影響はホウ酸塩と共通している（ECETOC, 1995; WHO, 1998a）。それで

も、少なくとも過ホウ酸の一部はそれ自体として組織中に存在する可能性を否定できない。

経皮暴露後の接触部位での分解はより非効率的であろう。しかし、血中のカタラーゼ活性が高い（EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003）ため、血中で分解が起きるに違いない。

過ホウ酸ナトリウムのそれ以後の体内分布に関するデータはない。

#### 分解産物の試験で得られた追加情報

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の経皮吸収はごくわずかと考えられる。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>と、その分解産物である水および酸素は、全身に均一に分布すると推測され、器官や脂肪組織への蓄積はないと予想される（EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003）。

ホウ素化合物はヒトの消化管から容易に（90%超）吸収される（Dourson et al., 1998; Sutherland et al., 1998）。

一方、ヒトにおける各種ホウ素化合物（ホウ酸、ホウ砂、八ホウ酸二ナトリウム四水和物）の経皮吸収率（尿中の過剰ホウ素排泄量として測定）は非常に低く、ヒトの被験者背部に各ホウ素化合物を5%または10%溶液（2 μL/cm<sup>2</sup>）として24時間適用したとき、その後6日間で適用量のわずか0.122～0.226%が吸収されるに過ぎない。ホウ素化合物適用前に皮膚をラウリル硫酸ナトリウムで損傷しても吸収率は顕著には増加しない（Wester et al., 1998）。

ホウ酸は体液全体に均一に分布するが、他の組織と比べて脂肪組織で濃度が低く、骨で濃度が高い（WHO, 1998a）。

ホウ素を微量必須元素とすることが提案されている。ただし、現在あるデータからは食事における必要量は確立されていない（Sutherland et al., 1998）。ヒトにおける試験では、組織中のホウ素濃度を比較的一定に保つ恒常性メカニズムが腎臓にあることが示された。予備的なデータによれば、組織中のホウ素の状態によって生殖ホルモン分泌と骨代謝が影響を受ける可能性があるとし唆されている（Sutherland et al., 1998）。

ホウ素化合物は、経口投与後、主に非解離性のホウ酸として尿中に完全に排出される（Dourson et al., 1998; ECETOC, 1995; Usuda et al., 1988; WHO, 1998a）。クリアランスはヒトよりラットで約4倍以上高い（Dourson et al., 1998）。

## 結論

ヒトにおける試験から、経口吸収は100%と判断できる。リスク評価では過ホウ酸ナトリウム水和物類の経口吸収と吸入経路による吸収は100%とみなされる。

経皮暴露後の過ホウ酸ナトリウムの吸収に関しては、信頼できる定量的データがない。口腔粘膜からの吸収率は低いようである。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の経皮吸収もごくわずかである。さらに、詳細な検討の結果、他のホウ素化合物の経皮吸収率も非常に低いことが明らかになった。したがって、リスク評価では経皮吸収は1%とみなされる。

過ホウ酸ナトリウムを嚥下した場合、ヒトの血漿中では2時間後に最高値に達する。血漿中の半減期は約6～10時間である。

経口適用後、過ホウ酸ナトリウムはホウ酸とH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に分解し、ホウ酸として尿から排泄されると考えられる。

過ホウ酸ナトリウム（およびその分解産物）の体内分布に関するデータはないが、他のホウ素化合物に関する検討から、骨でホウ素濃度の上昇が起きる可能性が考えられる。

### 4.1.2.2 急性毒性

#### 動物における試験

過ホウ酸ナトリウムの急性毒性試験結果を **Table 4.14**（次ページ以降参照）に示す。現行のガイドラインに従って実施されている試験はごく少ない（Degussa, 1987; Interlox, 1987 a,b）が、Momma et al. (1986) の論文と DuPont (1987) の報告書は質が高い。他の大多数の試験は情報を欠いていて表の記載はかなり不完全であるが、ある程度の裏付けとなる根拠や追加情報は得られる。

#### 経口

過ホウ酸ナトリウムの経口50%致死量（LD<sub>50</sub>）は低く、ラットで1,700～2,700 mg/kg 体重である（Degussa, 1966, 1987; Dufour et al., 1971; Interlox, 1987a）。雌は雄より感受性が高く（Degussa, 1987; Dufour et al., 1971; Interlox, 1987a; Momma, 1986）、例えば、過ホウ酸ナトリウム一水和物の雌ラットにおけるLD<sub>50</sub>は1,700 mg/kg 体重、雄ラットでは2,100 mg/kg 体重であった（Interlox, 1987a）。また、水溶液の濃度が高くなればなるほど、低濃度の溶液より

も毒性が高くなる (Procter & Gamble, 1965)。

一水和物の LD<sub>50</sub> は 1,800 mg/kg 体重 (雌雄ラット合算) であり (Interox, 1987a)、その急性毒性は、四水和物 (LD<sub>50</sub> 2,567 mg/kg 体重) より高かった (Degussa, 1987)。一水和物の毒性の高さは、塩の水分含有量の低さと合致している。ホウ素量として考えれば、両化合物間にはごくわずかの差しかなく、これらの試験における LD<sub>50</sub> は、一水和物の場合でホウ素 194 mg/kg 体重、四水和物でホウ素 180 mg/kg 体重である。

症状としては流涎、嗜眠、眼瞼下垂、赤色鼻汁、運動失調、虚脱、腹部膨満、下痢がみられた。死亡時の剖検では、肺、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、脳に少数の異常が認められた (Degussa, 1987; Dufour et al., 1971; Interox, 1987a; Momma, 1986)。すべての動物にみられた代表的な所見は、胃の充血または壊死であった。胃に対する影響は、投与後 10 または 14 日以内に消失した (Defour et al., 1971)。

Table 4.14 Results from studies on acute toxicity of sodium perborate

Compound	Species Strain Nr per Group, Sex	Protocol Application	LD <sub>50</sub> [mg/kg bw]	Dose [mg/kg bw]	Toxicological Effects	Reference
oral						
PBS1	rat Wistar 5 m, 5 f	EPA F 81-1 mixed with distilled water to make a thin paste	1,800 2,100 (m) 1,700 (f)		lethargy, ptosis, chromorrhoea, ataxia, prostration, bloated abdomen, diarrhoea, abnormalities of the lungs, liver, kidneys, spleen and gastrointestinal tract	Interox, 1987a
PBS1	rat n.g. 10-33 per dose	1.3 % aqueous solution		130 260 325	1/36 animals hyperemia of stomach mucosa	Munoz et al., 1952
		2.6 % aqueous solution		260 520 650	27/61 animals with hyperaemia of stomach mucosa (no differentiation between the three doses)	
PBS4	rat, Wistar 9 m 9 f	OECD 401 in 1 % aqueous Tragant-suspension	2567 2,670 (m) 2,360 (f)		stomach enlarged, hyperaemia, reversible within 14 days, diarrhoea, salivation	Degussa, 1987
PBS4	rat n.g. n.g.	20 % aqueous solution	1,600		n.g.	Procter and Gamble, 1965
		50 % aqueous solution	1,200			
PBS n.sp	rat Wistar 25 m, 25 f	in 2 % gummi arabicum,	2,243		diarrhoea, salivation, apathia, hyperaemia of stomach, with white foam, females more susceptible	Dufour et al., 1971
PBS n.sp	rat Wistar 10 m	in 2 % gummi arabicum		2,000	reduced weight gain; reversible hyperaemia of stomach serosa with reversible (within 10 days) superficial necrosis; no lesions in histopathological examinations; no pathological change in liver, kidneys and intestines no controls	Dufour et al., 1971

Table 4.14 continued overleaf

Table 4.14 continued Results from studies on acute toxicity of sodium perborate

Compound	Species Strain Nr per Group, Sex	Protocol Application	LD <sub>50</sub> [mg/kg bw]	Dose [mg/kg bw]	Toxicological Effects	Reference
oral						
PBS n.sp	rat n.g.	n.g.	2,440		n.g.	Degussa, 1966
PBS n.sp	rat CHR-CD 5 m	n.g.	3,600 (m)		n.g.	DuPont, 1972
PBS n.sp	mouse ddY 10m, 10f		3,600 (m)		diarrhoea, stomach bloated, hyperaemia in stomach, brain, lung	Momma, 1966
			3,250 (f)			
PBS n.sp	mouse	n.g.	2730			Degussa, 1966
PBS n.sp	dogs beagle 1 m	in 10 % gummi arabicum		25, 50, 100, 250, 500	50, 250, 500: vomiting 100, 500: congestions of mucosa of stomach	Dufour et al., 1971
Inhalation			[mg/m <sup>3</sup> ]	[mg/m <sup>3</sup> ]		
PBS4	Rat Crl:CD68R 6 m	4h MMAD: 3.3 – 4.2 µm Diameter: 86-94 % < 10µm	1,164 mg/m <sup>3</sup>	160, 480, 1,100, 2,900 mg/m <sup>3</sup>	Lethality: 0/6, 1/6, 3/6, 5/6 during exposure: ≥ 160 mg/m <sup>3</sup> : gasping, red nasal discharge ≥ 480 mg/m <sup>3</sup> : laboured breathing ≥ 1100 mg/m <sup>3</sup> : no startle response during postexposure period. in some surviving rats: red ocular, nasal or oral discharges, diarrhoea, gasping, lung noise slight to severe body weight losses within 24 hours of exposure	Du Pont, 1987; Asta Medica, 2001)

Table 4.14 continued overleaf



Table 4.14 continued Results from studies on acute toxicity of sodium perborate

Compound	Species Strain Nr per Group, Sex	Protocol Application	LD <sub>50</sub> [mg/kg bw]	Dose [mg/kg bw]	Toxicological Effects	Reference
<b>Inhalation</b>						
PBS4	n.g.	n.g.		3.7, 11.3 mg/m <sup>3</sup>	no effect	Silajev, 1984
				39 mg/m <sup>3</sup>	reduced respiration rate, increase in total cell number in lavage from nasopharynx	
				58 mg/m <sup>3</sup>	reduction in nervo-muscular excitability, increase in number of cells in lung lavage	
				74 mg/m <sup>3</sup>	toxic effects, not further specified	
<b>Dermal</b>						
PBS1	rabbit New Zealand 5 m, 5 f	OECD 402 24 h occlusive application of original substance slightly moistened with water,		2,000	9/10 animals survived, 1 male died on day 13 after a 3-days-period of diarrhoea, from day 5-9 no signs of illness animal that died: diarrhoea, yellow nasal discharge, soiling of anogenital area, abnormalities of lungs, liver, spleen, gastrointestinal tract 1 animal: distended intestines. 1 animal: skin reactions	Interox, 1987b
<b>Intravenous</b>						
PBS1	cat 5, sex n.g.	3 % in water		700-900	Injection from a burette at 1 cc per minute increased respiratory effort, dark colour of blood, death	Mulinos et al., 1952
PBS1	rabbit 1-11 per group, sex n.g.	2 % in water	78	22 50-56 60-68 70-80	deep cyanosis, asphyxial death	Mulinos et al., 1952

Table 4.14 continued overleaf

Table 4.14 continued Results from studies on acute toxicity of sodium perborate

Compound	Species Strain Nr per Group, Sex	Protocol Application	LD <sub>50</sub> [mg/kg bw]	Dose [mg/kg bw]	Toxicological Effects	Reference
<b>Intravenous</b>						
PBS n.sp.	dog beagle 1 m	dogs anaesthetised to avoid vomiting, after intravenous infusion oral application of the same dose (exception: animal which received 500 mg/kg bw) in physiologic serum		25 50	no effects	Dufour et al., 1971
				100 250	irritation of stomach mucosa, vomiting	
				500	death	
<b>Intraperitoneal</b>						
PBS, n.sp.	rat n.g.	n.g.		795	n.g.	Degussa, 1966
PBS n.sp.	mouse n.g.	n.g.		1,070	n.g.	Degussa, 1966

PBS n.sp.: Sodium perborate, compound not specified  
 PBS1: Sodium perborate monohydrate  
 PBS4: Sodium perborate tetrahydrate  
 n.g.: not given  
 MMAD: mass median aerodynamic diameter,  $\mu$  diameter

ビーグル犬に過ホウ酸ナトリウム（非特定）を 25、50、100、250 および 500 mg/kg 体重の用量で投与すると、50 mg/kg 体重以上で強い嘔吐反射が認められた。これは胃内での H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の産生とそれに続く酸素の放出の結果生じた圧力に起因するものであった。100 mg/kg 体重以上では胃粘膜のうっ血が認められた。麻酔下のイヌに 250 mg/kg 体重までの用量で過ホウ酸ナトリウムを静脈内投与し、静脈内投与終了時に同じ用量を経口で追加投与しても、死亡や病理組織学的変化はみられなかった（Dufour et al., 1971）。著者らは、過ホウ酸ナトリウムによる嘔吐反射のため、ヒトにおける中毒のリスクは低いと結論している。

### 吸入

ある急性吸入試験（DuPont, 1987）では、雄の CrI:CD<sup>®</sup>BR ラットを 160、480、1,100 および 2,900 mg/m<sup>3</sup> の PBS4（粒子径 3.3~4.2 μm）に暴露させた。その結果、暴露されたすべての動物が呼吸困難と赤色鼻汁を示した。480 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度では努力呼吸も認められた。生存動物では軽度~高度の体重減少がみられた。1,100 mg/m<sup>3</sup> では 6 例中 3 例が死亡した。試験データのプロビット分析より、半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は 1,164 mg/m<sup>3</sup> であった（Asta Medica, 2001）。

また、データが不十分ながら別の吸入試験の報告がある（Silajev, 1984）。試験では 3.7~74 mg/m<sup>3</sup> の濃度について検討した（動物種の記載なし）結果、39~74 mg/m<sup>3</sup> で呼吸器刺激性（呼吸数減少と肺洗浄液中の総細胞数増加）を認めた。しかし、暴露濃度の分析管理、粒子径、暴露時間、試験動物数の情報は記載されていない。

### 経皮

過ホウ酸ナトリウム一水和物の急性経皮毒性は低い。過ホウ酸ナトリウム一水和物を 2,000 mg/kg 体重の用量で経皮投与した場合では 10 例中 9 例が生存した。雄 1 例が連続 3 日間下痢を示した直後の 13 日目に死亡した。下痢は他の動物でも報告され、加えて軽度~中等度の皮膚刺激性、黄色鼻汁、肛門性器部被毛の汚れ、腸膨満も認められた（Interox, 1987b）。

### 静脈内

静脈内投与試験では、過ホウ酸ナトリウムそのものが全身に分布し得るが、血中である程度の過ホウ酸の分解が起きることが予想される。毒性は他の投与経路より強く（Dufour 1971; Mulinos et al., 1952）、ネコは 700~900 mg/kg 体重の投与後に死亡した。

ネコにおける中毒症状は、呼吸数増加と血液暗色化であった（Mulinos et al., 1952）。

## ヒトにおける試験

英国家庭内事故監視計画の中毒センター報告書 (DTI, 1998) では、1998 年の家庭用品による事故分析結果をまとめている。これが入手可能な最新データであるが、報告書には 1991 年から 1998 年までの調査結果が含まれており、それによると事故数は比較的一定であった。合計 145,361 件の事故記録のうち、717 件が洗浄剤に関連していた。そのうち 59 件が洗濯用および食器用洗剤によるもので、内訳は合成洗剤/粉末洗剤が 30 件 (4%)、食器洗い機用洗剤が 21 件 (3%)、衣料用液体洗剤が 8 件であった。大多数の傷害 (40 件) は「化学的傷害」に分類され、傷害と診断されなかったものは 17 件であった。非傷害性異物反応が 9 件、傷害性異物反応が 6 件報告された。また、その他の傷害 (詳細不明または軟部組織) の報告が 8 件あり、特異的傷害が 1 件、非特異的傷害と分類されたものが 5 件であった。中毒は合成洗剤/粉末洗剤で 9 件、食器洗い機用洗剤で 11 件、液体洗剤で 2 件報告があり、腐食は合成洗剤/粉末洗剤と食器用洗剤で 2 件報告されていた。アレルギー反応はこれらの製品ではみられなかった。洗濯用洗剤と食器用洗剤による事故の年齢分布は 0~4 歳の小児に大きく偏っており、液体洗剤で 5 件、粉末洗剤で 17 件、食器洗い機用洗剤で 15 件の事故が起きていた。これらの事故の主な原因は「中毒」、すなわち誤飲と皮膚接触 (化学的傷害と記載) であった (洗濯または食器洗浄に関連した 0~4 歳の小児の事故の 69% が該当、一方、15~64 歳の年齢群での化学的傷害の報告はわずか 23% で、65 歳以上の人々では全く報告がなかった)。異物/眼の傷害は洗濯用または食器洗い機用洗剤で 4 件と、ごく少数の人で報告があり、うち 3 件が 0~4 歳の小児、1 件が 15~64 歳の年齢群であった。

事故は比較的軽度であった。死亡は報告されておらず、洗濯用および食器用洗剤に関連する事故の 59% は家庭で治療できた。更に 46% は医師により外来で治療できた。洗濯用洗剤/食器用洗剤の事故を起こした患者で入院した者はいなかった。以上述べてきたように、過ホウ酸ナトリウムを含む可能性のある製品での家庭内事故の大多数は、特に小児では誤飲または皮膚接触であるが、影響は軽度のようなものである。過ホウ酸自体の関与については明確な結論を出せないが、眼に対する刺激性はごく少数でしかみられない点に注意すべきである (DTI, 1998)。

## 結論

動物実験における経口投与後の代表的な所見は、胃の充血と壊死であった。また、イヌでは強い嘔吐反射が認められた。現行のガイドラインに従って実施された試験によれば、過ホウ酸ナトリウム一水和物のラットにおける経口 LD<sub>50</sub> は 1,800 mg/kg 体重 (Interox, 1987a) であり、このため本物質は「飲み込むと有害」(Xn ; R22) に分類すべきである。過ホウ酸四水和物については毒性が低い (ラットにおける LD<sub>50</sub> : 2,567 mg/kg 体重、Degussa, 1987)

ため、分類は必要ない。

過ホウ酸ナトリウム四水和物（粉塵粒子の吸入）は、DuPont（1987）の試験に基づき、「吸入すると有害」（Xn；R20）に分類すべきである。総合的なデータと急性経口投与試験の知見から、過ホウ酸ナトリウム一水和物の吸入も T；R23 に分類すべきである。

経皮経路に関して言えば、一水和物は LD<sub>50</sub> が 2,000 mg/kg 体重超であることから、分類は不要である。また、水分含量が高いため経口では一水和物より毒性が低い四水和物についても同様であると推測される。

#### 4.1.2.3 刺激性

##### 4.1.2.3.1 皮膚刺激性

###### 動物における試験

皮膚刺激性試験の結果を **Table 4.15** に示す。

過ホウ酸ナトリウムの一水和物と四水和物はともに全く刺激性を示さないことが 2 試験で明らかになっている（ICI, 1986a, b）。一方、別の試験では過ホウ酸ナトリウム一水和物に弱い刺激性が認められている（Interox, 1987c）。ただし、これらの試験結果は幾分矛盾しており、Interox の試験（Interox, 1987c）では半閉塞条件下である程度の刺激性が認められたのに対し、ICI の試験（ICI, 1986b）ではより厳しい条件である閉塞条件下の暴露で全く刺激性が認められなかった。刺激性は、ある急性毒性試験においても（「通常の」刺激性試験での 4 時間ではなく）24 時間の暴露後に認められた（Interox, 1987b）。また、その急性毒性試験における影響は完全には可逆的でなかった（Interox, 1987b）。

10%過ホウ酸ナトリウム四水和物溶液も軽度の刺激性を示した（Procter & Gamble, 1966b）。

Table 4.15 Results from studies on skin irritation of sodium perborate in rabbits

Compound	Application	Mean Draize Scores after, 24, 48, 72 hours			Remarks, Protocol	Reference
		Occlusion	Erythema	Edema		
PBS1	Moistened, vehicle n.g.	semi – occlusive	1.1	0.44	exposure 4 hours OECD 404	Interox 1987c
PBS1	Paste with de-ionised water (0.3 ml)	occlusive	0	0	exposure 4 hours	ICI, 1986b
PBS1	Granules slightly moistened with water	occlusive			study on acute toxicity, exposure 24 hours, scores on day 1 (erythema), 2.7 (edema), not completely reversible within 14 days, OECD 402	Interox, 1987b
PBS4	10% solution in water	n.g.			studies on repeated dose toxicity; test conditions n.g. applied during 20 days to abraded skin, skin near normal with individual animals showing mild irritation	Procter and Gamble, 1965; 1966a
PBS4	2.5% solution in water	n.g.				applied during 90 days, no skin irritation at any time
PBS4	Paste with deionised water	occlusive	0	0	exposure 4 hours	ICI, 1986a

n.g. Not given

### ヒトにおける試験

被験者 26 人（18～65 歳の健康被験者）でパッチテストを行なった。湿らせた Webril パッドを入れた 25 mm の普通の Hill Top Chamber に 0.2 g の過ホウ酸ナトリウム一水和物を添加し、連続的単回適用パッチテスト法により、上腕外側に 15 分から 4 時間まで時間を延長しながら適用した。開始を 15 分からにしたのは安全上の理由による。刺激性がみられた場合には、その被験者について試験を中止した。適用部位の刺激の有無を 4 段階評価し、時期にかかわらず、みられたすべての段階の刺激を陽性皮膚反応とした。弱い陽性対照物質としてドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を用いた。その結果、陽性対照には 26 例中 21 例が反応したのに対し、過ホウ酸ナトリウム一水和物に陽性皮膚反応を示したのは 26 例中 1 例であった。この結果に基づき、本物質はヒトの皮膚に対して刺激性がないと評価された（York et al., 1996）。

### 結論

分類基準に従って固形物質として試験した場合、過ホウ酸ナトリウムの一水和物と四水和物は、いずれも皮膚刺激性物質に分類すべきではない。ただし、一水和物に関する一部の試験では、長期暴露後に非常に軽度の刺激性が認められ、その中には完全には可逆的な

いものがあった。

10%過ホウ酸ナトリウム四水和物溶液は軽度の刺激性を示す。より高濃度の溶液の刺激性については情報が無い。

#### 4.1.2.3.2 眼刺激性

##### 動物における試験

過ホウ酸ナトリウムの眼刺激性試験を **Table 4.16** に示す。固形物質として眼に適用した場合、過ホウ酸ナトリウムは、標準的な試験計画に従って実施されたすべての試験で強い眼刺激性を示した (Bagley et al., 1994; ICI, 1986a, b; Interlox, 1987d; Momma et al., 1986)。中等度の角膜混濁、高度の虹彩炎、ならびに高度の発赤、中等度の結膜浮腫および重度の分泌物からなる結膜への影響が記録されている。これらの影響は完全には可逆的でなかった。適用後 30 秒以内に洗眼すると影響の程度は顕著に軽減した (Momma et al., 1986)。また、標準的な試験計画よりも少ない量では影響も弱かった (Procter & Gamble, 1965, 1973; Maurer et al., 2001)。過ホウ酸ナトリウム四水和物の刺激性は一水和物よりも低いようであるが、これは水分含量が高いことと合致していた (ICI, 1986a, b)。

##### ヒトにおける試験

ある質問票 (Solvay, 2002a) によれば、眼に対する刺激性の症例がフィルター交換労働者において 1 件報告されているが、これは 1 日以内に回復した。また、別の工場では鼻粘膜に対する軽度の可逆的刺激性が報告されている。暴露期間、対象となった労働者数、質問票の対象期間については記載がなかった。

##### 結論

過ホウ酸ナトリウムは動物試験において強い眼刺激性を示し、その影響は検査した大多数の動物で可逆的でなかった。刺激性のスコアは R41 に分類するには不十分であるが、不可逆的影響であることから、過ホウ酸ナトリウム一水和物と過ホウ酸ナトリウム四水和物はともに Xi ; R41 「眼に対する重篤な損傷の危険」に分類することが提案される。

Table 4.16 Results from studies on eye irritation of sodium perborate in rabbits

Compound	amount instilled (mg) special treatments of the sample	Protocol	Cornea	Iris	Conjunctivae		MAS	Result	Reference
					Redness	Chemosis			
PBS1	"equivalent of 0,1 ml"	OECD 405 average scores after, 24, 48, 72 hours	2	2	3	2.3	36	severely irritating 3 animals tested, not completely reversible in 1 animal within 21 days	Interox, 1987d
PBS1	≈ 100	average scores after, 24, 48, 72 hours	2.7	1.3	3	2.7	86	severely irritating 1/3 animals tested because of severity of reaction, not completely reversible within 21 days	ICI 1986b
PBS1	Amount equivalent to 10 µl volume material was ground and sieved through 40 –mesh sieve =6.3 mg	"Low-volume eye test" Scores after 3 hours N = 12, macroscopic findings in lightmicroscopy study N=22, macroscopic findings in confocal microscopy and Life/dead Assay	1.7	4.2	7.5		13.3	Mildly irritating but corneal injury in 1 animal and no complete recovery within 35 days, mechanical irritation discussed as possibly contributing	Maurer et al., 2001
PBS4	≈ 100	average scores after, 24, 48, 72 hours	2,3	1	3	2	66	severely irritating 2 animals tested. 1 animal killed after 3 days, because of severity of reaction, not completely reversible within 21 days	ICI, 1986a

Table 4.16 continued overleaf



Table 4.16 continued Results from studies on eye irritation of sodium perborate in rabbits

Compound	amount instilled (mg) special treatments of the sample	Protocol	Cornea	Iris	Conjunctivae		MAS	Result	Reference
					Redness	Chemosis			
PBS4	3	undiluted, no rinse	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	9.3	Slight transient conjunctival irritation. At 10%, the conjunctival irritation was greater but was still considered to be only mild to moderate. Reversible within 4 days, cornea was not involved	Procter and Gamble, 1965, 1973
		undiluted, rinse after 10 sec.	n.g.	n.g.	n.g.	2			
		10 % w/v, no rinse	n.g.	n.g.	n.g.	4			
PBS, n.sp	100	OECD 405, mean total score after 24 hours including area involved (maximum score 110), eyes without rinsing after application:	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	63.3	severely irritating not completely reversible within 21 days	Momma et al., 1986
		eyes rinsed after 4 seconds	n.g.	n.g.	n.g.	6.7	mildly irritating		
		eyes rinsed after 30 seconds	n.g.	n.g.	n.g.	6.0	mildly irritating		
PBS, n.sp.	n.g.	modified Draize test					34.3	severely irritating not completely reversible within 35 days	Bagley et al., 1994
		"low volume eye test"					24.3	severely irritating reversible within 7 days	

\* If not indicated otherwise the original substance was applied to the eye without dilution

MAS maximum average score as given in the study reports, includes area affected, maximum 110

PBS n.sp. Sodium perborate, compound not specified

PBS1 Sodium perborate monohydrate

PBS4 Sodium perborate tetrahydrate

n.g. Not given

#### 4.1.2.3.3 呼吸器刺激性

##### 動物における試験

気道に対する刺激性の徴候については、急性吸入試験の項に記載した（4.1.2.2 項参照）。

##### ヒトにおける試験

過ホウ酸ナトリウム四水和物の男女の被験者における呼吸器刺激性の限界は  $21 \text{ mg/m}^3$  であった。他の情報については記載がない（Silajev, 1984）。

鼻粘膜に対する軽度の可逆的刺激性が製造工場 4 施設を対象とした質問票において報告されている（Solvay, 2002a）。暴露期間、対象となった労働者数、質問票の対象期間については記載がなかった。

##### 結論

気道に対する刺激性から、Xi ; R37 への分類が提案される。

#### 4.1.2.4 腐食性

##### 動物における試験

過ホウ酸ナトリウムはウサギ皮膚に対して腐食性を示さないが、眼に対しては不可逆的障害を生じる可能性がある（上記参照）。

##### ヒトにおける試験

過ホウ酸ナトリウムはヒト皮膚に対して腐食性を示さない（上記参照）。

##### 結論

過ホウ酸ナトリウムは、皮膚に対する腐食性物質としては分類されないが、眼に対して不可逆的障害を生じるもの（R41）として分類される。

#### 4.1.2.5 感作性

#### 4.1.2.5.1 皮膚感作性

##### 動物における試験

OECD ガイドライン 405 に従って Bühler 法による過ホウ酸ナトリウム一水和物の試験が行なわれた。試験では、モルモット 10 例（雄 5 例、雌 5 例）に 0.5 mL/例（他の詳細なし、おそらく粉末のまま、6 時間/日、閉塞）を 7 日に 1 回、合計 3 回適用した。最終感作の 14 日後に、蒸留水に溶解した 5%溶液（刺激性を示さない最高濃度）0.5 mL で惹起した。また、無処置動物 10 例を対照とした。その結果、投与群の動物 10 例中 1 例および対照群の動物 10 例中 1 例で、24 時間後に非常に軽度な発赤が認められた。したがって、この試験では被験物質には皮膚感作性がないとみなされた（Interox, 1987e）。

##### ヒトにおける試験

皮膚感作性に関しては、ヒトでの信頼できる試験は入手していないが、一般の人々が暴露されていることを考えると、強い感作性があれば検出されていると考えられる（4.1.1.3.1 参照）。

#### 4.1.2.5.2 呼吸器感作性

##### 動物における試験

モルモット 10 例を過ホウ酸ナトリウム四水和物  $9 \text{ mg/m}^3$  に 1 時間間隔で合計 4 時間、または  $11 \text{ mg/m}^3$  に週 1 時間で 6 週間連続して暴露させた。両暴露群とも、初回暴露の 6 週間後に、上記と同じ濃度で 1 時間惹起した。その結果、1 例に抑制呼吸反応がみられた。しかし、各種皮膚試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、寒天ゲル拡散試験、肺の病理組織学的評価では、いずれの動物にも影響はみられなかった。このため、観察された影響は非免疫学的なものであると著者らは主張している（他の情報の記載なし、Procter & Gamble, 1973）。著者らの結論では、過ホウ酸ナトリウムはこれらの暴露量でモルモットに対して顕著な刺激性を示さず、アレルギー性もなかった。しかし、試験されたのは比較的低い 2 用量のみであり、また、試験方法と結果の記載が不十分で、陽性対照も欠いていたことから、この試験に基づいて過ホウ酸ナトリウムの呼吸器感作性に関する一般的な結論を出すことはできない。

### ヒトにおける試験

ヒトにおける試験データは得られていない。

### 分解産物の試験で得られた追加情報

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は皮膚感作性を示さないと考えられている (EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003)。ホウ酸とホウ酸ナトリウムは Bühler 法で陰性であり、ホウ酸ナトリウム十水和物は Bühler 法と Maximisation 法で陰性であった (IUCLID, 2000)。

### 結論

皮膚感作性については、入手可能な Bühler 法のデータから、過ホウ酸ナトリウムは皮膚感作性物質ではないと考えられる。用いた試験の感受性は高いとはいえないが、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> とホウ素化合物の試験でもこの評価指標に関して懸念は認められていない。また、呼吸器感作性の懸念もない。

#### **4.1.2.6 反復投与毒性**

### 動物における試験

過ホウ酸ナトリウムの反復投与試験結果の概要を **Table 4.17** に示す。

Table 4.17 Results from studies on repeated dose toxicity of sodium perborate

Species; strain; Animals / Group; Sex	daily Dose [mg/kg bw]	Compound Protocol Vehicle	Duration of treatment, post exposure period	Parameters investigated	Effects	Reference
Oral application (gavage)						
rat; 20 m	0 200	PBS n.sp. 20 mg/ml in 2% gummi arabicum	6 d; 3 d	body weight gain; food consumption; organ weights (liver, kidneys); gross pathology; histopathology (liver, kidney, stomach, intestine); haematology: Hb, Hct, RBC, WBC, reticulocytes	no change compared with controls	Dufour et al., 1971
rat; 20 test/ 12 control, m	0 1,000	100 mg/ml in 2% gummi arabicum	6 d; 8 d		haematological changes: RBC + 20% (control +6%, compared to controls from experiment above) Hct in test group during treatment normal, 3d after treatment elevated, Hb during treatment lower, after end of treatment elevated	
rat Wistar 5 m, 5 f	0 and 1,000	PBS4 OECD 215 mg/ml in 1% Tylose suspension	28 d / 7d/w 0 d	mortality, behaviour, clinical symptoms, body weight and body weight gain, reflexes, eye, ear and teeth; histopathology, urinalysis; haematology: RBC, WBC, Hct, Hb, MCH and MCHC, MCV and platelets	m + f: salivation after application, some animals up to 70 min, slight acanthosis and hyperkeratosis in forestomach, hyperplasia of fundic mucosa, red blood cell count ↓, Hb ↓, Hct ↓, platelets ↑ (further details on haematology see Table 4.18), total protein ↓, cholinesterase ↓ m: food intake ↓, bw gain ↓ (15 %), abs. weight of testes ↓ (18 %), brain ↓, heart ↓, kidneys ↓, number of lymphocytes ↓, spleen size in 2/5 animals ↓, splenic parenchyma in 5/5 ↓, rel. weight of adrenals ↑, albumin ↓ f: rel. liver weight ↑, cholesterol ↓, calcium ↓ Reduction in absolute organ weights is assumed to be due to reduced food consumption and body weight gain.	Degussa, 1989
rat Crj:CD (SD) BR 25 f	0 / 100 / 300 / 1,000	PBS4 OECD 1% methyl- cellulose	d 6 – 15 of pregnancy; 5 d	general toxicity: body weight and body weight gain, food consumption	Teratogenicity study: 100 mg/kg bw: no effects on body weight gain 300 and 1,000 mg/kg bw: body weight gain and food consumption ↓	Bussi, 1995, 1996

Table 4.17 continued overleaf

Table 4.17 continued Results from studies on repeated dose toxicity of sodium perborate

Species; strain; Animals / Group; Sex	daily Dose [mg/kg bw]	Compound Protocol Vehicle	Duration of treatment, post exposure period	Parameters investigated	Effects	Reference
Dermal application						
rabbits; New Zealand white 3m, 3f	200	PBS4 10 % aqueous solution abraded skin	20 d (daily) 0 d	body weight and bw gain; organ weights (liver, kidney); blood parameters: RBC, WBC, Hb, Hct, white differential, histological examination of 15 organs	No adverse effects No statement on application (occlusive or non-occlusive Skin: mild irritation; no other changes detected indications of liver parasites in two animals and gastritis in one animal); one animal died each in control and in test group, for this animal no autopsy performed due to excessive autolysis	Procter & Gamble, 1965, 1966a
rabbits; New Zealand white 3m, 3f	50	PBS4 2.5 % aqueous solution intact skin	13 w; 5x / w 0 d		no adverse effects no statement on application (occlusive or non-occlusive) Skin: no irritation; no other changes detected: one animal died each in control and in test group, no autopsy performed due to excessive autolysis	Procter and Gamble, 1966b

PBS n.sp. Sodium perborate, compound not specified  
 PBS1 Sodium perborate monohydrate  
 PBS4 Sodium perborate tetrahydrate  
 n.g. Not given  
 ↑ Increased  
 ↓ Decreased  
 Hb Haemoglobin content  
 MCH Mean corpuscular haemoglobin  
 Hct Haematocrit  
 RBC Red blood cell count  
 MCHC Mean corpuscular haemoglobin concentration  
 MCV Mean corpuscular volume  
 platelets Thrombocytes  
 WBC White blood cell count and differentiation of leucocytes  
 m/f Male / female

## 経口

経口投与(強制)による過ホウ酸ナトリウムの試験は、四水和物(1,000 mg/kg 体重、215 mg/mL、28日間、Degussa, 1989)および特定されていない過ホウ酸(200 mg/kg 体重または1,000 mg/kg 体重、6日間、Dufour, 1971)について行なわれている。1,000 mg/kg 体重における毒性影響の標的は、胃、血液系、およびおそらく精巣(4.1.2.9.1項参照)であった。

Degussa (1989) の28日間試験では、1,000 mg/kg 体重の強制経口投与によって前胃の棘細胞増生と過角化症、および胃底部粘膜過形成が認められた。一方、同じ用量をラットに投与した Dufour ら (1971) の試験では胃に対する影響はみられなかった。ただし、この試験の投与は6日間のみで、投与液の濃度も低く、さらに、動物は8日間の回復期間後に検査されたのみであった。

血液に対する影響は両試験において認められた。Degussa (1989) の試験では、1,000 mg/kg 体重の投与終了時に、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、リンパ球数が統計学的に有意に減少し、血小板数が統計学的に有意に増加した。また、脾臓の大きさと脾臓実質が減少した。これに対し、Dufour の試験(投与期間は、Degussa の試験における28日間に対し、6日間)では、投与期間中は血球関連項目に変化がなかったが、投与後は15日までヘモグロビン量とヘマトクリット値が増加していた。これは、投与期間中の造血抑制と投与終了時の過剰造血ということで説明された。所見と投与の関連性を調べるため、Degussa は1991~1993年(より早期については記録なし)に実施された他の試験の対照データを提供している(Degussa-Hüls, 2000)。これを Degussa の試験の所見とともに **Table 4.18** に示す。Table から明らかのように、赤血球関連項目の測定値には雌雄とも一貫して統計学的に有意な減少がみられ、したがって、これらは被験物質によるものと考えられる必要がある。また、血小板数は生理的範囲よりも高かった。これらの変化が Degussa-Hüls (2000) の推察どおり胃の局所的な影響による二次的なものかどうかは、手元の情報からは判断できない。しかし、結論としては、これらの評価指標における無影響量(NOEL)は試験された1,000 mg/kg 体重より低いといえる。

Table 4.18 Haematological parameters in the Degussa study

Parameter	Unit	Male rats			Female rats		
		Controls 1991-1993 n=44-45	Controls study	1,000 mg/kg bw PBS4	Controls 1991-1993 n=41-42	Controls study	1,000 mg/kg bw PBS4
Red blood cells	per plate	6.53	6.94	6.05*	7.09	6.6	5.71*
Haemoglobin	g/dl	13.3	15.9	14.3*	13.9	15.7	13.6*
Haematocrit	l/l	0.316	0.449	0.384*	0.318	0.415	0.362*
Mean corpuscular haemoglobin conc.	g/dl	32.1	35.4	37.3*	33.0	37.9	37.6
Platelets	per ml	926	1,015	1,175*	930	1,020	1,200*
White blood cells	per ml	10.4	12.9	9.4*	9.2	11.1	9.3
Lymphocytes	per ml	9.01	11.36	8.19	8.12	9.83	8.2

\* Statistically significant (5% level)

#### 吸入

反復吸入毒性試験の報告はない。しかし、急性吸入毒性試験では気道に対する影響が報告されているため (DuPont, 1987; Silajev, 1984)、この評価指標に関しては懸念がある。

#### 経皮

経皮試験の報告は 2 件で、ともに過ホウ酸ナトリウム四水和物についてであり、結果に関しては限定的な報告しかない。これらの試験では、New Zealand White ウサギに対し、200 mg/kg 体重の用量を 10%水溶液として擦過皮膚に 3 週間経皮投与 (Procter & Gamble, 1965; 1966a)、または 50 mg/kg 体重の用量を 2.5%水溶液として無傷皮膚に 13 週間経皮投与した (Procter & Gamble, 1966b)。その結果、両試験とも、成長、器官重量/体重比 (肝臓、腎臓)、血液検査項目 (主要な項目をすべて検査、報告書に数値の記載あり)、剖検、病理組織学的検査 (現行のガイドラインで要求されている器官を検査) において、対照群と比較して統計学的有意差はみられなかった。皮膚に対する影響を Table 4.15 に示した。擦過皮膚への 10%溶液適用時のみ、一部の動物で軽度な刺激性の影響が認められた。

#### ヒトにおける試験

#### 吸入



過ホウ酸ナトリウム製造労働者については健康調査データがある (Table 4.19 参照)。

製造施設 2 ヲ所で 3~36 年間にわたって  $0.2\sim 0.8\text{ mg/m}^3$  の過ホウ酸ナトリウム一水和物又は四水和物に暴露された労働者 67 人を対象に定期健診が行なわれている (Degussa-Hüls, 1999b)。これらの健診では、肺活量測定により努力性肺活量 (FVC) と最大呼気流量 (PEF) を求め、肺機能も検査した。医師の記入による質問票では、過ホウ酸ナトリウム暴露による変化はみられなかった。ただし、健康影響に関する質問はかなり一般的なものであったことに注意する必要がある。また、一方の工場の労働者 27 人については、毎年の FVC、時間肺活量 1 秒量 (FEV1)、肺活量 (VC)、PEF の測定データを含む各個人のデータが得られている (Degussa, 2003)。喫煙習慣と罹患疾病や服用薬も報告されている。うち 15 人は 20 年以上、4 人は 11~20 年、8 人は 6~8 年暴露されていた。しかし、標準値との比較において、過ホウ酸ナトリウム暴露に起因する可能性のある肺機能の低下傾向はみられなかった。

同様に、別の製造施設 4 ヲ所での質問票によれば (Solvay, 2002a)、3 年ごとに行なわれた一般的な健康診断で FVC と FEV1 に対する影響は認められていない。1 施設ではフィルター交換作業の前後に肺活量検査が行なわれたが、影響はみられなかった。なお、フィルター交換労働者では眼に対する刺激性の症例が 1 件みられたが、1 日以内に回復した。別の工場では鼻粘膜に対する軽度な可逆的刺激性が報告された。暴露期間、対象となった労働者数、質問票の対象期間については記載されていない。また、1 施設についてはより詳細なデータがある (Solvay, 2002b)。そこでは作業員 16 人について 1992~2001 年に FVC と FEV1 が測定されているが、標準的な予測値と比較して差はみられなかった。この期間中の暴露濃度は、総吸入性粉塵量で  $0.1\sim 2.8\text{ mg/m}^3$ 、中央値は  $0.4\sim 1.8\text{ mg/m}^3$  であった。個々の労働者についての情報もあるが (Solvay, 2003a, b)、標準的な予測値より明らかに低い値を示した労働者はいなかった。さらに、暴露期間の長期化に伴う値の低下傾向を示した労働者もいなかった。

別の製造施設では労働者 15 人を対象に 2000~2002 年に FVC と FEV1 を測定し (FMC foret, 2003)、FEV1/FVC (ITF) を算出した。その結果、非喫煙者 443 人 (20~70 歳) からなる非喫煙対照集団との間に顕著な違いはみられなかった。FVC の平均値は対照群の  $89\pm 13\%$ 、平均 EFV1 は同じく  $92\pm 13\%$ 、ITF は  $105\pm 8\%$  であった。この試験では暴露濃度に関する情報は記載されていない。

Table 4.19 に示す暴露データのほかに、肺活量測定を実施した会社では職場調査データがある。これらを Table 4.1 に示した。他の数社を含むこのデータから、ワースト・ケースの濃度として妥当な値は  $12.1\text{ mg/m}^3$ 、標準的な値としては  $1\text{ mg/m}^3$  が得られる。したがって、肺への影響に関する無毒性濃度 (NOAEC) はこの範囲にある可能性があるが、以前は暴露濃度

がより高かったと推測されることから、むしろ  $1 \text{ mg/m}^3$  より高いかもしれない。

労働者の肺における反復暴露の影響については明確な NOAEC が得られないが、最も高濃度に暴露される可能性のある職場の多くから 20 年以上にわたって得られた健康調査データにより、肺に対する影響の懸念はないことが示唆される (4.1.3.2 項も参照のこと)。

Table 4.19 Repeated dose toxicity via inhalation – human surveillance data

Examinations	Parameters measured	Production plants	Workers observed	Exposure $\text{mg/m}^3$ range median	Years	Exposure duration	Reference
routine examinations	FVC, PEF	2	67	0.06- 0.8	1991-1995	3 – 36 year 46 workers: > 9 years	Degussa-Hüls, 1999b
data on individual workers from one of the 2 companies above	yearly measurements of FVC, FEV1, VC, PEF	1	27			15 workers: > 20 yrs 4 workers: 11 – 20 yrs 8 workers: 6 – 10 yrs	Degussa, 2003
routine examinations	every 3 years	4	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	Solvay 2002a
data on individual workers	yearly measurements of FVC, FEV1	1	16	0.1 – 2.8 (median: 0.4 – 1.8)	1992 - 2001	10	Solvay, 2002b, 2003a, b
measurements of	FVC, FEV1;	1	15	n.g.	2000 - 2002	3	FMC foret, 2003

n.g. Information not given

Table 4.1 Worker exposure to sodium perborate mono- and tetrahydrate containing dusts from the production

Production site	Origin of dust	Workplace operation	Measurements		Concentration (mg/m <sup>3</sup> )			Year	Reference			
			No	Type	range	Inhalable median	90 <sup>th</sup> perc range			Respirable		
A	not specified	Filling, emptying, transferring	3	personal	TWA			0.2-0.4	range	1991-1993	CEFC (1999)	
A	PBS1* production	Filling, emptying, transferring	2	personal	TWA			0.3-0.4	PBS1*	1991	CEFC (1999)	
A	not specified	Filling, emptying, transferring	5	personal	TWA	0.06-0.4				1994-1995	CEFC (1999)	
A	not specified	Filling, emptying, transferring	6	area	TWA				0.4-0.7	1991	CEFC (1999)	
A	not specified	Filling, emptying, transferring	5	area	TWA	0.2-0.8				1994-1995	CEFC (1999)	
A	PBS1	Filling, emptying, transferring	1	personal	4hours	1.09			0.36	2001	CEFC (2001a)	
A	PBS1	Filling, emptying, transferring	1	personal	4hours	1.40	PBS1		0.40	PBS1	2001	CEFC (2001a)
A	PBS4	Filling, emptying, transferring	1	area	1.5 hours	1.22			0.15	2001	CEFC (2001a)	
A	PBS4	Filling, emptying, transferring	1	personal	1.5hours	0.56			0.15	2001	CEFC (2001a)	
C <sup>a)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring	2	area	no data	2.1-2.4				1998	CEFC (1999)	
E <sup>a)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring	4 per year	area	no data	1.5 / 4.5				1997/98	CEFC (1999)	
F <sup>a)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring	8	area	TWA	0.1-13.7	0.95	12.1		1996	CEFC (1999)	
F <sup>a)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	9	personal	TWA	0.2-6.5	1.0	5.0		1996	CEFC (1999)	
F <sup>a)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	8	personal	TWA	0.1-2.8	1.8	2.7		1997	CEFC (1999)	
G <sup>a)</sup>	PBS4* production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	15	personal	no data	0.50-11.7				1990	CEFC (1999)	

Table 4.1 continued overleaf

Table 4.1 continued Worker exposure to sodium perborate mono- and tetrahydrate containing dusts from the production

Production site	Origin of dust	Workplace operation	Measurements		Concentration (mg/m <sup>3</sup> )			Year	Reference	
			No	Type	Inhalable	Respirable				
					range	median	90 <sup>th</sup> perc	range		
G <sup>h)</sup>	PBS4 production	Filling, emptying, transferring	16	personal	no data	0.50-0.99	0.95		1992	CEFIC (1999)
G <sup>h)</sup>	PBS4 production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	5	personal	no data	0.15-4.85	2.14	4.78	1997	CEFIC (1999)
G <sup>h)</sup>	PBS4* production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	6	personal	no data	0.32-2.26	0.43	1.82	1997	CEFIC (1999)
G <sup>h)</sup>	PBS4 production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	6	personal	no data	0.32-1.55	0.58	1.46	1997	CEFIC (1999)
G <sup>h)</sup>	PBS1*	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	15	personal	no data	0.50-8.62	2.45	7.53	1990	CEFIC (1999)
G <sup>h)</sup>	PBS1	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	no data	personal	no data	0.50-4.21	0.51	3.18	1997	CEFIC (1999)
L <sup>e)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	7	personal	TWA	0.61-5.9		0.44-2.09	1993-1997	CEFIC (1999)
F <sup>h)</sup>	not specified	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	12	area	TWA	0.1-4.4	0.55	4.3	1997	CEFIC (1999)
J	PBS4* production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	2	area	2 hours	1.3-2.0			1991	CEFIC (1999)
J	PBS4 production	Filling, emptying, transferring, Weighing, mixing, Transport of bags	2	area	2 hours	0.73-1.44 PBS4 <sup>e)</sup>			1991	CEFIC (1999)
I	not specified	Weighing, mixing	no data	area	24 hours contin.	3-9			1998	CEFIC (1999)
C <sup>o)</sup>	not specified	Weighing, mixing	2	area	no data	3.3-3.7			1998	CEFIC (1999)

Table 4.1 continued overleaf

Table 4.1 continued Worker exposure to sodium perborate mono- and tetrahydrate containing dusts from the production

Production site	Origin of dust	Workplace operation	Measurements			Concentration (mg/m <sup>3</sup> )			Year	Reference
			No	Type		Inhalable	Respirable			
					range	median	90 <sup>th</sup> perc	range		
E <sup>a)</sup>	not specified	Weighing, mixing	4 per year	area	no data	1.3 / 1.5			1997/98	CEFIC (1999)
C <sup>b)</sup>	not specified	Transport of bags	2	area	no data	0.9-1.1			1998	CEFIC (1999)
L <sup>a)</sup>	not specified	Process	>2	personal	TWA	1.95		0.13-0.23	1993	CEFIC (1999)
E <sup>a)</sup>	not specified	Process	8 per year	area	no data	0.8 / 1.0			1997/98	CEFIC (1999)
-	-	Disposal, Waste management		calculated	2-30 min	5-25			-	CEFIC (2001b)
-	-	Disposal, Waste management		calculated	8 hours TWA	2.8			-	CEFIC (2001b)
-	-	Disposal, Waste management		calculated	TWA	2-5			-	EASE (own calculations)
F <sup>a)</sup>	PBS4	Rework of powder	12	personal	8 hours TWA	0.1-1.1	0.5	0.88	1998, 1999	CEFIC (2001b)
C <sup>b)</sup>	not specified	Storage, Maintenance, Laboratory operations	2	area	no data	0.8-0.9			1998	CEFIC (1999)
C <sup>b)</sup>	not specified	Storage, Maintenance, Laboratory operations	2	area	no data	0.3-0.4			1998	CEFIC (1999)
C <sup>b)</sup>	not specified	Storage, Maintenance, Laboratory operations	2	area	no data	0.3			1998	CEFIC (1999)

a) Production ceased in 1999 (CEFIC, 2000a);

b) Production ceased in 2000 (CEFIC, 2000b);

\* PBS4 = Sodium perborate, tetrahydrate;

PBS1 = sodium perborate, monohydrate;

c) Production discontinued permanently in June 2003,

d) Production ceased before January 2003,

e) Measured as boron,

- not applicable

分解産物の試験で得られた追加情報

## 経口

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に暴露された動物では、体重増加抑制（摂餌量の減少に伴う）と十二指腸粘膜過形成が代表的な所見である。感受性が特に高いカタラーゼ欠損マウスにおける 90 日間飲水投与試験の NOAEL は雄で 26 mg/kg 体重とされており、最小影響量（LOEL）は 78 mg/kg 体重であった（EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003）。これを過ホウ酸ナトリウム濃度に換算すると、一水和物では 229 mg/kg 体重、四水和物では 353 mg/kg 体重に相当する。

ホウ酸塩に関しては、マウスにおける 2 年間試験で、精巢の萎縮に加えて脾臓に用量依存性のリンパ球減少がみられ、最小毒性量（LOAEL）は 48 mg/kg 体重であった（ECETOC, 1995 中の NTP, 1987; WHO, 1998a）。ラットにおける 2 年間試験でも血液系に対する影響が認められ、LOAEL はホウ素 58.4 mg/kg 体重、NOAEL は 17.5 mg/kg 体重であった。また、他の変化として精巢重量の減少と、脳および甲状腺重量の増加が認められた（ECETOC, 1995 中の Weir and Fisher, 1972; WHO, 1998a）。この NOAEL を過ホウ酸ナトリウム濃度に換算すると、一水和物では 162 mg/kg 体重、四水和物では 250 mg/kg 体重に相当する。

## 吸入

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> のラットにおける 28 日間用量設定吸入毒性試験が行なわれた（EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003）。その結果、暴露濃度 14.6 および 33 mg/m<sup>3</sup> では気道の刺激がみられたが、2.9 mg/m<sup>3</sup> ではみられなかった。病理組織学的検査では、高用量 2 群において、鼻腔前部に濃度に関連した上皮の壊死と炎症が認められた。喉頭には、最高暴露濃度群の雌 2 例で単核細胞浸潤がみられ、肺には、各用量群の雄 1 例と最高用量群の雌 2 例で血管周囲性好中球浸潤が、低用量 2 群の一部の動物で出血が認められた。対照群の動物では変化はみられなかった。肺の病理学的変化に関しては、暴露濃度との関連性がなく、頻度も低いことから、試験の著者らは投与による影響とは考え難いとしている。このため、この試験の NOAEC は 2.9 mg/m<sup>3</sup> となる。

ヒトでの検討では、眼および気道に対する刺激性と喘息症状がみられたことから、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の暫定的な LOAEC は 2 mg/m<sup>3</sup> とされた。ただし、これらの影響は最高暴露時（機器 2 台で最高 4.2 および 11.3 mg/m<sup>3</sup>）のものである可能性がある。

ある施設では H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の暴露濃度を 0.8 mg/m<sup>3</sup> 未満に減少させて以降、刺激性はみられていな

いことから、暫定的な結論として、 $\text{H}_2\text{O}_2$  の暴露が  $1.4 \text{ mg/m}^3$  (8 時間の時間加重平均 [TWA]) を超えると上部気道に対する刺激性のリスクを生じる可能性があると考えられた。したがって、この値を上部気道に対する刺激性に関しての NOAEC と考えることができる(過酸化水素リスク評価報告書の 4.1.3.2.1 項参照)。

ラットにおける上記の NOAEC は、過ホウ酸ナトリウム四水和物の NAEC (No adverse effect concentration) としては  $13.1 \text{ mg/m}^3$  に相当する。また、ヒトの暴露濃度  $1.4 \text{ mg/m}^3$  は、過ホウ酸ナトリウム四水和物の  $6.3 \text{ mg/m}^3$  に相当する。

ホウ酸塩については適切な情報がない。

## 結論

### 経口

過ホウ酸ナトリウムの経口投与後の影響は、分解産物によるものと考えられる。

Degussa (1989) の 28 日間試験では、検討された用量が  $1,000 \text{ mg/kg}$  体重のみであり、その用量で胃、脾臓、造血器系に影響がみられたため、この試験からは NOAEL が得られなかった。また、Defour (1971) の試験では  $200 \text{ mg/kg}$  体重で影響はみられなかった。この試験はわずか 6 日間で、かつ 3 日間の回復期間を設けており、検査項目数も限られていた。このため、この試験からも NOAEL を得ることはできない。

造血器系に対する影響は考慮すべき全身性の影響である。このため、LOAEL は過ホウ酸ナトリウム四水和物  $1,000 \text{ mg/kg}$  体重 (ホウ素  $70 \text{ mg/kg}$  体重) であり、NOAEL は得られていない。

### 吸入

入手可能な動物試験からは吸入毒性は評価できない。また、局所的な影響が予想されるため、経口 LOAEL からの外挿もできない。しかし、使用できる急性毒性試験と、粘膜に対する強い刺激性から、影響量はかなり低いと推測される。

$\text{H}_2\text{O}_2$  のラットにおける吸入試験結果から、過ホウ酸ナトリウムについては約  $13.1 \text{ mg/m}^3$  の NAEC が得られる。ただし、過ホウ酸ナトリウム粒子の毒性標的およびそれに基づく NOAEC は、 $\text{H}_2\text{O}_2$  ガスとは異なる可能性がある。

製造施設の労働者約 100 人を対象とした肺活量検査では、高濃度暴露が予想される職場（フィルター交換）においても、肺への影響は報告されていない。さらに、数年～20 年以上にわたる労働者の追跡調査でも、FVC、FEV1、VC、PEF で示される肺機能に悪化はみられなかった。これらの項目はあまり感度が高くなく、特に末梢気道病変に関してはそうであるが、多数の労働者において、しかも 20 年以上暴露された労働者でも影響がみられなかったことから、製造に携わる労働者で喘息や慢性気管支炎など、肺に対する閉塞性の影響が生じる懸念はないと結論される。

職場調査データの暴露に関する情報と、過ホウ酸製造工場一般での暴露データ（Table 4.1 参照）では、いずれの測定値もかなり狭い範囲に含まれているが、これらのデータからみて、肺に対する影響の NOAEC は 1～12 mg/m<sup>3</sup> の範囲であろう。

労働者の肺における反復暴露の影響については明確な NOAEC が得られないが、最も高濃度に暴露される可能性のある職場の多くから 20 年以上にわたって得られた健康調査データにより、肺に対する影響の懸念はないことが示唆される（4.1.3.2 項も参照のこと）。

Table 4.20 Repeated dose toxicity via inhalation – human surveillance data

Examinations	Parameters measured	Production plants	Workers observed	Exposure mg/m <sup>3</sup> range median	Years	Exposure duration	Reference
routine examinations	FVC, PEF	2	67	0.06-0.8	1991-1995	3 – 36 year 46 workers: > 9 years	Degussa-Hüls, 1999b
data on individual workers from one of the 2 companies above	yearly measurements of FVC, FEV1, VC, PEF	1	27			15 workers: > 20 yrs 4 workers: 11 – 20 yrs 8 workers: 6 – 10 yrs	Degussa, 2003

Table 4.19 continued overleaf



Table 4.19 continued Repeated dose toxicity via inhalation – human surveillance data

Examinations	Parameters measured	Production plants	Workers observed	Exposure mg/m <sup>3</sup> range median	Years	Exposure duration	Reference
routine examinations	every 3 years	4	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	Solvay 2002a
data on individual workers	yearly measurements of FVC, FEV1	1	16	0.1 – 2.8 (median: 0.4 – 1.8)	1992 - 2001	10	Solvay, 2002b, 2003a, b
measurements of	FVC, FEV1;	1	15	n.g.	2000 - 2002	3	FMC foret, 2003

n.g. Information not given

眼と鼻に対しては、軽度かつ一過性の可逆的刺激性が認められた。これらの影響は偶発的に報告されたにすぎないことから、最高暴露時のものである可能性がある。ワースト・ケースの予測として、すべての過ホウ酸ナトリウムが上部気道に沈着し、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に分解すると仮定すると、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>のNOAECを適用することができる。ちなみに、ラットにおける試験でのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>のNOAECは2.9 mg/m<sup>3</sup>、ヒトの暫定LOAECは2 mg/m<sup>3</sup>である。また、ヒトでは0.8 mg/m<sup>3</sup>未満の濃度のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に職場で暴露されても影響はみられず、暫定的な結論として、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の暴露が1.4 mg/m<sup>3</sup>（8時間の時間加重平均 [TWA]）を超えると上部気道に対する刺激性のリスクを生じる可能性があると言われた。したがって、この値を上部気道に対する刺激性に関するNOAECと考えることができる（過酸化水素リスク評価報告書の4.1.3.2.1項参照）。

ラットのNOAECは過ホウ酸ナトリウム四水和物のNAEC 13.1 mg/m<sup>3</sup>に相当し、ヒトの暫定LOAECは9 mg/m<sup>3</sup>に相当する。ヒトの暴露濃度1.4 mg/m<sup>3</sup>は過ホウ酸ナトリウム四水和物6.3 mg/m<sup>3</sup>に相当する。

### 経皮

入手可能な試験（Procter & Gamble, 1965, 1966a, b）の結果報告は限定的であるが、試験ではすべての主要な器官について病理組織学的検査が行なわれ、また、経口投与試験で変化がみられた血液学的検査項目についても検討されていることから、リスク評価には十分であると考えられる。ただし、経口投与試験の結果と比較し、また、過ホウ酸ナトリウムが皮膚から効率的に取り込まれているとは言い難いと推察されることを考えると、この試験におけるNOAEL 200 mg/kg 体重（試験した最高用量）は低すぎる可能性がある。

#### 4.1.2.7 変異原性

##### In vitro 試験

*In vitro* における変異原性試験結果の詳細を **Table 4.21** に示す。

過ホウ酸ナトリウムはネズミチフス菌 TA100 (Seiler, 1989)、TA102 (Seiler, 1989; Watanabe et al., 1998) および TA2638 (Watanabe et al., 1998) と大腸菌 WP2/pKM101 および WP2 uvrA/pKM101 (Watanabe et al., 1998) を用いた復帰突然変異試験、大腸菌を用いた DNA 修復試験 (Rosenkranz, 1973)、ならびに CHO-K1 細胞を用いた染色体異常試験 (Seiler, 1989) において、代謝活性化の非存在下で遺伝毒性を示した。S9 を添加すると、ネズミチフス菌 TA100 および TA102 における細胞毒性と変異原性がともに低下した。遺伝毒性はカタラーゼの存在下で低下したことから、その作用は  $H_2O_2$  の産生による可能性がある (Seiler, 1989; Rosenkranz, 1973)。遺伝毒性がカタラーゼによって完全には消失しなかったのは、過ホウ酸ナトリウムの一部が細菌に取り込まれたためと Rosenkranz は推察している。

##### In vivo 試験

*In vivo* における変異原性のデータはない。

##### 分解産物の試験で得られた追加情報

$H_2O_2$  は種々の *in vitro* の試験系で遺伝毒性を示す (EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003) が、その作用はカタラーゼ存在下で低下する。*In vivo* では顕著な遺伝毒性は認められていないが、これはおそらく効率的な不活化機構によるものであろう。EU のリスク評価報告書は、「 $H_2O_2$  が *in vivo* 条件下で顕著な遺伝毒性/変異原性を示すことは、現時点で入手可能な試験からは裏付けられない」と結論している。

ホウ酸塩は遺伝毒性試験において陰性である (WHO, 1998a)。

##### 結論

過ホウ酸ナトリウムの *in vitro* 試験では遺伝毒性が認められるが、 $H_2O_2$  の試験と同様、その反応はカタラーゼの存在下で低下することから、この毒性は  $H_2O_2$  の産生による可能性がある。このため、 $H_2O_2$  同様、その遺伝毒性は *in vivo* では重要でないと考えられる。さらに、 $H_2O_2$  とは異なり、過ホウ酸ナトリウムはイオン化するため、それ自体は  $H_2O_2$  より細胞に取

り込まれにくいはずである。

**Table 4.21** Results from studies *in vitro* on mutagenicity of sodium perborate

Test Organism	Type of test	Compound Concentration range	Result			Remarks	Reference
			- S9	+ S9	+ cat		
cell free	oxidation of thymidine to thymidine glycol	PBS, n.sp. 20-50 mg/ml	+	n.i.	n.i.	positive at 40 and 80° C	Seiler, 1989
S. typhimurium TA 98 TA 100 TA 102	reverse mutation	PBS, n.sp. 10 – 2,000 µg/plate	- + (+)	- - -	n.i. - n.i.	toxic without S9 at > 50 µg/plate	Seiler, 1989
S typhimurium  TA 102 TA 2638	Reverse mutation	PBS4 93.5-5,000 µg/plate	+ +	n.i. n.i.	n.i. n.i.	Test performed in parallel in 2 laboratories with equal results Toxic at ≥ 3,000 µg/plate for both strains Differences in toxicity between laboratories Strains especially sensitive to oxidative damage	Watanabe et al., 1998

Table 4.20 continued overleaf

Table 4.20 continued Results from studies in vitro on mutagenicity of sodium perborate

Test Organism	Type of test	Compound Concentration range	Result			Remarks	Reference
			- S9	+ S9	+ cat		
E. coli WP2/pKM101 WP2 uvrA/pKM101	Reverse mutation	PBS4 93.5-5,000 µg/plate	+ +	n.i. n.i.	n.i. n.i.	Test performed in parallel in 2 laboratories Toxic at ≥1,500 µg/plate for both strains Differences in toxicity between laboratories Strains especially sensitive to oxidative damage	Watanabe et al., 1998
E. coli W3110, pol A*	DNA-repair	PBS, n.sp. 0.003-0.004 µmoles	n.i.	+	(+)	pol- strains DNA repair deficient (no polymerase I) more sensitive, activity of sodium perborate not completely abolished by catalase, activity of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> completely abolished by catalase	Rosenkranz, 1973
E. coli P 3478 pol A-	DNA-repair		n.i.	+	(+)		
CHO-K1	chromosome aberrations	PBS, n.sp. 10 – 100 µg/ml	+	-	n.i.	especially chromosomal rearrangements	Seiler, 1989

cat Catalase,  
 CHO Chinese hamster ovary cells,  
 n.sp. Not specified,  
 n.i. Not investigated,  
 PBS n.sp. Sodium perborate, compound not specified

#### 4.1.2.8 発がん性

##### 動物における試験

発がん性に関するデータはない。ただし、ラットにおける 28 日間試験では、1,000 mg/kg 体重の過ホウ酸ナトリウム四水和物により、胃底部粘膜過形成が認められた (Table 4.17 参照)。

##### ヒトにおける試験

発がん性に関するデータはない。

### 分解産物の試験で得られた追加情報

ある発がん性試験では種々の系統のマウスに  $\text{H}_2\text{O}_2$  を飲水投与した結果、腺胃のびらんおよび潰瘍と十二指腸の結節が用量依存性に認められたが、後者は投与中止後、顕著な退縮傾向を示した (EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide, ECB, 2003 中の Ito et al., 1981a, 1981b)。一方、ほぼ同じ濃度で行なったラットの試験では影響は認められなかった (EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide 中の Takayama, 1980)。

$\text{H}_2\text{O}_2$  に関する EU のリスク評価報告書 (ECB, 2003) の結論では、「発がん作用のメカニズムは不明である」となっている。 $\text{H}_2\text{O}_2$  は細胞との接触で DNA 損傷を引き起こすことから、遺伝毒性によるメカニズムを否定できないが、残念なことに、様々な病理組織学的損傷段階にある標的組織での *in vivo* の細胞遺伝学的試験は行なわれていない。また、腫瘍のプロモーションについてはいくつかのメカニズム、すなわち、直接的な遺伝毒性、DNA 修復障害、および慢性炎症が働いている可能性がある。いずれにしても、 $\text{H}_2\text{O}_2$  で認められた発がん性の特殊性と、現時点で得られているあらゆる知見を考慮すると、 $\text{H}_2\text{O}_2$  を現実的に重要な発がん物質とみなすべきかは疑問が残る。マウスにおける通常の発がん性試験といくつかのプロモーション試験でみられた弱い作用は、プロモーション型の活性と、その根底に遺伝毒性的メカニズムがある可能性とを示唆している。哺乳類の細胞は内因性の代謝で生じる活性酸素種に対する堅固な防御機構を必然的に有していることから、 $\text{H}_2\text{O}_2$  による損傷は非確率論的である可能性、すなわち、用量/用量率の閾値がある可能性が高い。このため同報告書はさらに、「遺伝毒性メカニズムによる (高用量で認められたような) 局所的な発がん作用は否定できないが、現時点における知見の重要性を考慮すると、発がん性を重大な作用とみなすべきではないことが示唆される」と結論している (EU Risk Assessment Report on Hydrogen Peroxide の 4.1.3 項参照)。

ホウ酸およびホウ砂は、ラット、イヌおよびマウスの発がん性試験で陰性であった (Hubbard, 1998; WHO, 1998a)。

### 結論

高濃度の過ホウ酸ナトリウムの強制経口投与で前胃に過形成が認められたことから、 $\text{H}_2\text{O}_2$  同様、刺激性を示すほど高濃度の過ホウ酸ナトリウムを長期暴露すると、細胞増殖が亢進する結果、腫瘍が生じると推察できなくもない。しかし、同時に、過ホウ酸ナトリウムの胃に対する影響は、 $\text{H}_2\text{O}_2$  同様可逆的であることから、刺激性を示さない用量では腫瘍形成に至らないとも考えられる。

#### 4.1.2.9 生殖毒性

##### 4.1.2.9.1 受胎能

###### 動物における試験

ある 28 日間限界用量試験 (Degussa, 1989) では、1,000 mg/kg 体重の過ホウ酸ナトリウム四水和物をラットに強制経口投与した。その詳細は 4.1.2.6 項に記載されている。試験の結果、投与群の雄では 8 日目から摂餌量が有意に減少したが、投与群の雌では同項目に対照群との差はなかった。また、精巣絶対重量が有意に減少したが (-18%)、精巣相対重量には減少はみられなかった。他の器官 (脳、心臓、腎臓) の絶対重量も同様に変化したことから、この試験の著者らは、これは摂餌量の減少の結果生じた、4 週目の 15% という体重減少によるものと考えた。

精巣の病理組織学的検査では有害影響は認められなかった。また、この試験のスライドの再検査でも、パキテン期精母細胞死、生殖細胞の剥脱、高度な上皮細胞配列不整などの影響はみられなかった (Harleman, 1999; Nolte, 2001)。

###### ヒトにおける試験

ヒトにおける試験データは得られていない。

###### 分解産物の試験で得られた追加情報

ホウ酸塩の試験からは、雄の生殖に対する過ホウ酸ナトリウムの影響が懸念される (ECETOC, 1995; WHO, 1998a)。雄の受胎能に対する影響は数試験で認められており、その中には精巣重量減少、精子濃度および運動性低下、精子の形態変化、また高濃度では精巣萎縮と精細管変性も含まれる。数試験における LOEL は、ラットとマウスでホウ素約 25 mg/kg 体重である。これらの濃度の多くは試験した最低用量であるため、NOAEL を得ることは難しいが、この濃度で見られる変化が軽度なことから、NOAEL はこれよりそれほど低くはないようである。ラットに 2 年間にわたってホウ砂またはホウ酸を混餌投与した試験では、NOAEL としてホウ素 17.5 mg/kg 体重が得られている (WHO, 1998a からの引用で Weir and Fisher, 1972)。これは、過ホウ酸ナトリウム一水和物の NOAEL としては 161 mg/kg 体重、過ホウ酸ナトリウム四水和物ならば 249 mg/kg 体重に相当する。

Ku らの試験 (1993) では、ホウ素 26~68 mg/kg 体重に相当する濃度でホウ酸を投与したと

ころ、病理組織学的検査（ステージ解析）において精巣毒性が認められた。この変化は 4 週間投与後に明らかであった。

#### 専門委員会での討議 (Ispra, 2004 年 10 月)

専門委員会では、過ホウ酸ナトリウム四水和物の試験結果 (Degussa, 1989) を、同程度の投与期間のホウ酸/ホウ砂の試験における影響と比較し (Table 4.22 参照)、そのデータに基づいて、過ホウ酸ナトリウムがホウ酸塩と同じ性質を有しているか、また、ホウ酸塩のデータを考慮した総合的な評価が可能かを討議した。

各種試験での精巣重量の変化に関する LOAEL は同程度であった。

精巣絶対重量 2.09 g (標準偏差 0.11) から 1.71 g (同 0.14) への減少は、危険率 1%で有意である (Degussa, 1989)。専門委員会では、まず、精巣への影響が体重増加抑制の結果か、化合物による影響かを討議した。食餌制限や摂餌量減少がラットの重量増加に及ぼす一般的な影響を調べた結果 (Table 4.23 参照)、ホウ酸に関する類似の試験 (Ku et al., 1993) では、体重増加抑制と精巣絶対重量の減少がみられたが、精巣相対重量についての情報は記載されていなかった。Oishi ら (1979) の試験では、精巣相対重量は増加したが、精巣絶対重量にはほとんど影響がなかった。これらのデータからは、Degussa (1889) でみられた精巣への影響が被験物質によるものである可能性は高いと考えられる。一方、Feron ら (1973) の試験では、ラットを飢えさせないようにセルロース入りの飼料を用いたところ、精巣の絶対および相対重量が減少した。

脳および精巣は、その重要性から、一般に体重減少によって重量が影響を受けることはないと通常考えられているため、精巣重量の減少は重要な所見であるように思われる。ただし、現時点で入手できる過ホウ酸ナトリウムの試験では、雄ラットにおいて脳、心臓、腎臓の絶対重量も影響を受けていることを述べておく必要がある。

元の試験で行なわれた精巣の病理組織学的検査でも病理組織学的な再評価でも影響はみられなかったが (Harleman, 1999; Nolte, 2001)、使用された方法が不適切であったため、一部の影響は見過ごされた可能性もある。

Table 4.22 Comparison of effects on fertility (Sodium perborate – Boric acid/borax) after similar durations of treatment

Reference	Degussa, 1989 Hartman, 1999	Lee et al., 1978*	Ku et al., 1993*	Treinen and Chapin, 1991	Yoshizaki et al., 1999	Caujolle et al., 1962	Weir and Fisher, 1972
Compound	Sodium perborate tetrahydrate	Borax	Boric acid	Boric acid	Boric acid	Boric acid	Boric acid and Borax
Species, strain	Rat, Wistar	Rat, Sprague Dawley	Rat F344	Rat F344	Rat Wistar	Rat Wistar	Rat Sprague Dawley
Dose levels	1,000 mg/kg bw	500, 1,000, 2,000 ppm of B in food	3,000, 4,500, 6,000, 9,000 ppm Boric acid in food	9,000 ppm in food (348 mg/kg bw)	50, 150, 500 mg/kg bw	200, 400, 800 mg/kg bw	52.5, 175, 525, 1750, 5250 ppm B
Dose levels (mg/kg bw/day)	70	25, 50, 100	26, 38, 52, 68	60.9	9, 26, 88	35, 70, 140	2.6, 8.8, 26, 88, 263
Study duration	28 days	30 days 60 days	up to 90 days 6 animals sacrificed every week	28 days Interim sacrifices	21 days	30 days	90 days
Histopathology							
Fixation	Formalin	Bouin's	Formalin	Glutaraldehyde/Formalin	Bouin's/Formaldehyde	??	Formalin
Embedding	Paraffin	Paraffin	Plastic	Plastic	Paraffin	??	?
LOAEL absolute testis weight (mg B/kg bw)	70	no changes (30 d)	52 in presence of atrophy	n.d.	88	n.d.	88 in presence of complete atrophy
LOAEL histopath (mg B/kg bw)	No changes detected	50 (30 days)	26 (inhibited spermiation) 38: severe and widespread inhibition of spermiation (4 weeks)	60.9 (advanced epithelial disorganisation, cell exfoliation, luminal occlusion, cell death)	88 (atrophy, giant cells, cell debris) minimal effects at 26	70 atrophy minimal effects at 35	26 (partial atrophy)

\* To allow comparison with sodium perborate tetrahydrate, the effects after similar durations of treatment are given.



Table 4.23 Influence of reduced body weight gain on absolute and relative testes weights

	Degussa, 1989	Ku et al., 1993	Oishi et al., 1979	Feron et al.,
Species Strain	Rat Wistar	Rat F344	Rat Wistar	Rat Wistar
	Sodium perborate 1,000 mg/kg bw	Boric acid 9,000 ppm in food	Food restriction	Increased cellulose in diet
Food intake	↓ 15%	↓ 11%	↓ 25-30%	
Reduction in body weight gain	15%	16%	≈ 30%	22%
Relative testes weights compared to control	unchanged	n.g.	↑ 31%	↓ 13%
Absolute testes weights compared to control	↓ 18%	↓ ≈20%	↓ 3%	↓ 25%

n.g. Not given

通常、精巣重量の95%以上は、盛んに精子産生を行なっている精細管によるものである。精子産生が障害されると、細胞数の減少と精細管の萎縮がみられる。細胞数の計数や精細管径の測定は、精巣重量の減少を引き起こす精子形成障害の非常に初期の徴候を検出するための一つの選択肢であったと思われる。精巣萎縮の最初の徴候は常に精巣の大きさの減少であり、その後生殖細胞全体の変性がみられる。

28日間試験 (Degussa, 1989) のデータは非常に限定的で、解釈が難しい。投与期間が短すぎる恐れがあることと、病理組織データや精巣重量に対する影響の検討でも疑問が残ったことから、この試験に基づいて受胎能に対する影響を否定することはできない。限界用量である過ホウ酸ナトリウム 1,000 mg/kg 体重はホウ素 70 mg/kg 体重に相当し、ホウ素関連試験では低用量と考えられる。ホウ酸の試験ではこの濃度で明らかな影響が認められたのに対し、過ホウ酸の試験では精巣重量に対する影響が認められたのみであったが、精巣重量の減少は一つの影響の徴候であり、より高用量または長期投与によって検出可能な明らかな影響が現われた可能性は否定できない。

専門委員会は、過ホウ酸ナトリウムの代謝物としてホウ酸が全身性に分布するであろうこと、また、このため同じ影響が予測されることから、ホウ酸塩のデータを考察に含めて総合的な評価を行うべきであると指摘した。総合的な評価に基づく場合に限り、ホウ酸/ホウ酸塩の分類 (受胎能に対する影響のカテゴリ-2) を過ホウ酸ナトリウムにも適用すべきである。

この討議に基づく専門委員会の結論は、受胎能に関する動物試験 (Degussa, 1989) のみでは非常に限定的で分類するには不十分であるが、ある程度の懸念は生じる、というものであった。しかし、過ホウ酸ナトリウムは、生殖毒性カテゴリー2 ; R60 への分類が推奨されているホウ酸に変換されるという科学的根拠があることから、過ホウ酸ナトリウムも受胎能に影響を与える可能性があり、この理由から専門委員会は生殖毒性カテゴリー3 ; R62 への分類を推奨した。

## 結論

精巣はホウ素化合物の毒性の標的器官である。28 日間試験において 1,000 mg/kg 体重の過ホウ酸ナトリウム四水和物を経口投与したところ、精巣絶対重量の減少が認められたが、これは精巣毒性の初期徴候の可能性がある。体重増加抑制 (摂餌量の減少による) と他の器官絶対重量の減少も認められたが、精巣重量は他の器官より摂餌量の減少による体重減少の影響を受けにくいものようである (Oishi et al., 1979)。

この過ホウ酸試験では、精巣の病理組織学的検査において、過ホウ酸ナトリウム四水和物 1,000 mg/kg 体重 (ホウ素 70 mg/kg 体重に相当) で毒性徴候は認められなかった。ただし、精巣はホルマリンで固定されており、この固定法は細胞収縮を引き起こすため、主要な影響しか検出することができない。実際、より感度の高い病理組織検査法、すなわち、グルタールアルデヒド/パラホルムアルデヒドでの灌流とメタクリレート包埋を用いることにより、ホウ酸を含む他の化合物ではるかに軽微な影響が明らかになっている (Ku et al., 1993; Treinen and Chapin, 1991)。

専門委員会は、2004 年 10 月の会議において、Degussa (1989) の 28 日間試験のみでは非常に限定的で分類には不十分であると断じた上で、過ホウ酸ナトリウムの代謝物としてホウ酸が全身性に分布することから、ホウ素含有量からの換算に基づき、過ホウ酸ナトリウム四水和物の NAEL (No adverse effect level) を 249 mg/kg 体重と推定した。専門委員会の見解を考慮し、ホウ酸の精巣毒性が既知であることを考えると、精巣毒性の初期徴候としての精巣重量減少を無視することはできない。このため、用量 1,000 mg/kg 体重は LOAEL と考えられ、リスク判定はこれに基づいて行なわれる。

### **4.1.2.9.2 発生毒性**

#### 動物における試験

OECD ガイドライン 414 に従って行なわれた発生毒性試験において、各群 25 例の交配した

CrI:Cd (SD) BR ラットに 0、100、300 および 1,000 mg/kg 体重の過ホウ酸ナトリウム四水和物を 1%メチルセルロース水溶液を溶媒として妊娠 6~15 日に強制経口投与した (Bussi, 1995; Bussi, 1996)。その結果の概要を **Table 4.24** に示す。

試験では毒性症状は報告されなかったため、母動物に対する毒性の評価指標は体重増加量と摂餌量への影響のみであった。このうち有意な体重増加抑制は高用量 2 群で、有意な摂餌量の減少は最高用量 (1,000 mg/kg 体重) 群で認められた。母動物の体重増加抑制の一部 (妊娠後期におけるもの) は、個々の胎児重量の減少と吸収数の増加による胎児全体の重量減少のためであった。20 日以降、母動物の妊娠子宮を除く体重増加量には、用量間の顕著な差も用量との明らかな関連性もみられていない。母動物毒性は妊娠初期においても明らかであったため、母動物に対する毒性の NOAEL は 100 mg/kg となった。

100 mg/kg 体重群では外表奇形を示す胎児が 6 例認められ、無眼瞼、無頭蓋、外脳、巨舌、口蓋裂、口唇裂、顔面裂が観察された。対照群と比較した増加は統計学的に有意であった。これらの奇形は 2 腹子で認められたのみであり、かつ高用量群ではなかったため、試験の著者らは同所見を偶発的なものと考えた。1993~1999 年の背景データ (Istituto di Ricerche Biomediche, 2000) では、このような奇形は非常に稀にしかみられないものの、0~0.12%の頻度で発生していた。Giavini (2000) によれば、観察された奇形は症候群的な発現を示しており、すべての胎児で関連性のある一連の奇形、すなわち、頸部の神経ひだ閉鎖不全によって起きる、無頭蓋を伴う外脳、巨舌および口蓋裂がみられた。これに対し、1,000 mg/kg 体重群で報告された奇形は非特異的なものであった (下記参照)。2 腹子とも同じ雄に由来すれば遺伝原性の症候群であるという仮説が裏付けられるが、試験を行なった研究所には個々の交配方法のデータはない (Bussi, 2000)。

また、骨化と骨系において用量に関連した影響が認められた。100 mg/kg 体重群では、第 5 胸骨分節非骨化と後頭上骨骨化遅延に統計学的に有意な影響がみられたが、その頻度は背景データに近似していた。300 mg/kg 体重以上の群では種々の骨化遅延と波状肋骨が認められた。1,000 mg/kg 体重群では奇形 (癒合胸骨) がみられた。

さらに、内臓の変化も認められた。まず、腎臓の変異の数が低用量 (100 mg/kg 体重) 以上の群で統計学的に有意に増加した。ただし、明らかな用量反応関係はなかった。1,000 mg/kg 体重群では異常と奇形の数も増加した。認められた奇形は水腎と低形成であった。また、他の内臓奇形として、小眼球または無眼球、血管輪、変位または重複大動脈弓、変位動脈管がみられた。これらの奇形は 100 mg/kg 体重群でみられたものと異なっていた。さらに、300 および 1,000 mg/kg 体重群では、用量と関連性のある着床後胚損失と早期吸収の増加、ならびに用量と関連性のある胎児および胎盤平均重量の減少が認められた。以上の結果、

試験の著者らは 100 mg/kg 体重を胎児の影響に関する NOAEL とした。

#### 分解産物の試験で得られた追加情報

ホウ酸についても発生毒性試験で骨格（特に短肋骨）に対する影響が観察されている。代謝試験ではホウ素が骨に蓄積することも知られている。さらに、ホウ酸は過ホウ酸ナトリウム（Table 4.25、1,000 mg/kg 体重）と同じく血管系を標的とする。ただし、100 mg/kg 体重群で認められたような外表奇形はホウ酸では観察されていない。発生に対する影響についてのホウ酸の NOAEL はホウ素 9.6 mg/kg 体重である（ECETOC, 1995; WHO, 1998a）。これは過ホウ酸ナトリウム一水和物の NOAEL としては 88.7 mg/kg 体重、四水和物では 136.8 mg/kg 体重に相当する。したがって、これらは上記と同程度の用量範囲にある。

**Table 4.24** Results of developmental toxicity study with sodium perborate tetrahydrate in rats (Bussi, 1995; Bussi, 1996)

	historical observations (1992/1993) on 2146 fetuses	0	100	300	1,000
		mg/kg bw/day			
No of females pregnant		21	20	20	19
No of females with complete resorptions		0	0	2	1
No of females with resorptions		8	7	9	14*

Table 4.23 continued overleaf

Table 4.23 continued Results of developmental toxicity study with sodium perborate tetrahydrate in rats (Bussi, 1995; Bussi, 1996)

		historical observations (1992/1993) on 2146 foetuses	0	100	300	1,000
			mg/kg bw/day			
body weight gain gd 1-20			153.81	144.5	119.2*	110.89*
body weight gain excluding gravid uterus			67.17	60.58	50.91*	55.12
No of implantations/number of corpora lutea			320/369	301/345	272/332	272/352*
Total number of resorptions			9	7	16*	29*
Number of early resorptions			8	7	12	24*
No of resorptions per litter		0.7 ± 1.1	0.43	0.35	0.80	1.53*
live foetus weight [g]		3.7 ± 0.4	3.69	3.57	3.28*	2.4*
placenta weight [g]		0.5 ± 0.08	0.5	0.51	0.48	0.37*
litter weight [g]		53.9	54.97	52.62	46.49	32.52*
No of live foetuses			311	295	256*	242*
No of live foetuses / litter		14.4 ± 3.3	14.8	14.75	14.2	13.4
number of animals examined for skeletal / visceral abnormalities:			156/155	144/145	129/127	123/119
malformations [%]	external	0.007	0	6 <sup>a</sup>	0	0
	skeletal	0.000	1	0	0	2 <sup>b</sup>
	visceral	0.020	0	0	0	11 <sup>c</sup>
anomalies [%]	external	0.115	0	0	0	0
	skeletal	20.500	59	62	65	95 <sup>d</sup>
	visceral	0.415	1	1	2	9 <sup>e</sup>
variants [%]	skeletal	86.440	98	99	100	100
	visceral	12.410	18	37*	33*	54 <sup>f</sup>

\* Statistically significant effect P < 0.05; statistical analysis by Chi-squared and Fischer's exact test or ANOVA parametric or nonparametric, where applicable, compared to control

- a) 6 plurimalformed foetuses: ablepharia (5), acrania (6), exencephaly (6), exophthalmia (3), macroglossia (6), cleft palate (5), cleft lip (2), facial cleft (1)
- b) 2 foetuses: fused ribs (2)
- c) 11 foetuses: microphthalmia or anophthalmia (4), vascular ring (2), bilateral hydronephrosis (1), displaced or double aortic arch (3), displaced botallus duct (2), hypoplasia of kidney (1)
- d) Dose related: incomplete ossification (all doses) or unossified (1,000 ppm) of cranium, head, pelvic girdle, ribs and vertebrae
- e) 9 foetuses: dilated lateral cerebral ventricles (2), absence of renal papillae (8), kidney hemorrhagic (1)
- f) Dilated or convoluted ureter, dilated renal pelvis

### 分解産物の試験で得られた追加情報

ホウ酸についても発生毒性試験で骨格（特に短肋骨）に対する影響が観察されている。代謝試験ではホウ素が骨に蓄積することも知られている。さらに、ホウ酸は過ホウ酸ナトリウム（Table 4.25、1,000 mg/kg 体重）と同じく血管系を標的とする。ただし、100 mg/kg 体重群で認められたような外表奇形はホウ酸では観察されていない。発生に対する影響についてのホウ酸の NOAEL はホウ素 9.6 mg/kg 体重である（ECETOC, 1995; WHO, 1998a）。これは過ホウ酸ナトリウム一水和物の NOAEL としては 88.7 mg/kg 体重、四水和物では 136.8 mg/kg 体重に相当する。したがって、これらは上記と同程度の用量範囲にある。

### 専門委員会での討議（Ispra、2004 年 10 月）

過ホウ酸ナトリウムの試験とホウ酸の試験の比較（Table 4.25 参照）から、過ホウ酸ナトリウムの NOAEL はホウ酸の NOAEL より低いことが分かる。雌ラットの体重増加抑制に基づく LOAEL はホウ酸より低いもののほぼ同程度である。胚または胎児に対する影響に基づく NOAEL と LOAEL は、ホウ酸と過ホウ酸ナトリウムで同程度であるが、過ホウ酸ナトリウム試験の最低用量での影響の評価にもよる。

ホウ酸では試験した最高用量まで吸収が認められなかったの対し、過ホウ酸ナトリウム投与後には吸収が認められた（Bussi, 1995）。このような場合には、表面化していない奇形の可能性を考慮する必要がある。

低用量の 100 mg/kg 体重群では奇形の発生頻度が増加したが（Bussi, 1995）、みられた奇形は中間および高用量群における影響と全く異なっており、（専門委員会と Giavini ら（2000）の意見によれば）症候群的な性質のものであった。中間および高用量群における吸収では低用量群のみでみられたこの所見を説明することはできない。しかし、残念ながら、上記の仮説を裏付けるには検査の背景データは限られており（そのコロニーでは 5 年間にこのほか 2 例のみ）、交配した雄に関する情報もない。

第 13 肋骨に対する影響はホウ酸投与後にみられる代表的なものであるが、過ホウ酸ナトリウムではみられていない（Bussi, 1995）。一方、後者の試験では、骨化遅延、波状肋骨、癒合肋骨などの骨格異常がみられている。これに対し、内臓（頭蓋顔面）奇形と腎臓の奇形の分野では両物質で同様の影響が認められた。また、血管系も両物質により同様の影響を受けた。

Table 4.25 Comparison of developmental toxicity studies (sodium perborate – boric acid)

Compound	Sodium perborate	Boric acid	Boric acid	
Reference	Bussi , 1995	Price et al., 1996	Heindel et al., 1992, Price et al., 1990	
Species, strain	Rat, Cr:CD	Rat, CD	Rat, CD	
Route of application	Oral, gavage	Oral, food	Oral, food	
Durations	GD 6-15	GD 0-20	GD 0-20	GD 6-15
Dose levels study	0, 100, 300, 1,000 mg/kg bw	0, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.2% in food, 0, 19, 36, 55, 76, 143 mg boric acid/kg bw/d	0, 0.1, 0.2, 0.4% in food 0, 78, 163, 330 mg boric acid/kg bw/d	0, 0.8% in food 539 mg boric acid/kg bw/d
Dose levels mg B/kg bw	0, 7, 21, 70	0, 3.3, 6.3, 9.6, 13.3, 25	0, 13.7, 28.5, 57.8	94.3
<b>Maternal effects</b>				
NOAEL mg B/kg bw	7	≥ 25	13.7	
LOAEL mg B/kg bw	21 Bw ↓, corrected bw ↓ bw weight gain ↓ (d 6-15, d6-8: 35% 14%, d 15-20: 31%) Food intake ↓ 70 Bw ↓, corrected bw ↓ Body weight gain: ↓ (d6-15 : 28%, d 6-8: 82% d 15-20: 33%) Food intake ↓	(slight kidney weight ↑ 25)	28.5 food intake ↑, relative liver and kidney weight ↑	Food, water intake ↓ Relative liver and kidney weight ↑ Bw gain ↓, corrected bw ↑
<b>Embryo/foetal effects</b>				
Overall NOAEL mg B/kg bw	7	9.6	-	
Overall LOAEL mg B/kg bw	21	13.3	13.7	

Table 4.24 continued

Table 4.24 continued Comparison of developmental toxicity studies (sodium perborate – boric acid)

Compound	Sodium perborate	Boric acid	Boric acid	
<b>Embryo/foetal effects</b>				
LOAEL resorptions mg B/kg bw	<p><u>21 mgB/kg/d</u></p> <p>2 females with total resorptions</p> <p>only if these included total number of resorptions ↑ (5.9%, control: 2.8%), if excluded no significant ↑</p> <p>% resorptions/litter no significant: ↑</p> <p>4%, control: 2%</p> <p><u>70 mgB/kg/d</u></p> <p>1 female with total resorption</p> <p>this included total number of resorptions: ↑ (10.7%),</p> <p>early resorptions: ↑ (8.8%, control: 2.5%)</p> <p>female with total resorption not included:</p> <p>total number of resorptions: ↑ (9.7%),</p> <p>early resorptions: ↑ (8.9%)</p> <p>Resorptions/litter: ↑ (8%)</p> <p>postimplantation loss/litter: ↑</p> <p>10.5%, control: 2.9%</p>	No effect	No effect	<p>94.3</p> <p>% resorptions/litter ↑ (36, control: 4.4)</p> <p>% late fetal deaths/litter ↑ (2.4, control: 0)</p> <p>Non-live implants/litter: ↑ (38.6; control 4.4)</p> <p>% live fetuses/litter ↓ (9.7, control 15.4)</p>
LOAEL mean foetal weight/litter ↓ mg B/kg bw	<p>21</p> <p>11% ↓* average fetal bw/litter</p> <p>70:</p> <p>35% ↓*</p>	<p>13.3</p> <p>6% ↓,</p> <p>25</p> <p>12% ↓</p> <p>(did not persist postnatally)</p>	<p>13.7 dose related ↓</p> <p>(5.2, 13.2, 36.8 %)</p>	<p>(53.8%)</p>

Table 4.24 continued



Table 4.24 continued Comparison of developmental toxicity studies (sodium perborate – boric acid)

Compound	Sodium perborate	Boric acid	Boric acid	
<b>Embryo/foetal effects</b>				
Malformations %foetuses/litter	70 mgB/kg bw: ↑ with visceral malformations: ↑ 50% control: 0%  with skeletal malformations: 11% control: 4.8% (not sign)		Total: 28.5 mgB/kg bw: ↑ (8%), 57.8 mgB/kg bw ↑ (50%) (control 2%) Visceral: 57.8 mgB/kg bw: ↑ (7.8%, controls: 0.46%) Skeletal: 28.5: ↑ (8.1%) 57.8: ↑ (43.5%)	Total ↑ 73% (control 3%) visceral: ↑ 26%, control: 1.9% skeletal: ↑ 52.9%, control: 1.9%
External malformations	7 mg B/kg bw (only, 4 in one litter, 2 in second litter)  Ablepharia, Acrania, Exencephaly, macroglossia, Cleft palate, Cleft lip, Facial cleft	-		Short tail (11%, 0 control), Anasarca (1.4% control 0) Polydactyly, hindpaw (0.7%, control: 0)
Skeletal malformations	70 mg B/kg bw Fused ribs 1.63% (not sign)	≥ 13.3 mg B/kg bw Short rib XIII dose related	≥ 28.5 mg B/kg bw Short rib XIII  57.8 mg B/kg bw additionally: Agenesis of rib XIII Cleft sternum: 2%, control: 0	Short rib XIII: 36.7%, control: 0  Agenesis of rib XIII: 12.5%, control: 0.47% fused ribs: 5.9%, control: 0 Vertebral malformations : 6.6%, control: 0.47% Sternal: cleft sternum: 9.5%, control: 0
Skeletal variations	≥ 21 mg B/kg bw incomplete ossification, wavy ribs (not clearly dose related)  70 mgB/kg bw: several skeletal anomalies (ribs, vertebrae)	≥ 13.3: Wavy ribs (dose related) Decreased extra rib lumbar 1 (25 mgB/kg bw)	≥ 13.3: Wavy ribs dose related  57.8: incomplete ossification	Wavy ribs low percentage, incomplete ossification

Table 4.24 continued

Table 4.24 continued Comparison of developmental toxicity studies (sodium perborate – boric acid)

Compound	Sodium perborate	Boric acid	Boric acid	
<b>Embryo/foetal effects</b>				
Visceral malformations	70 mg B/kg bw  Craniofacial malformation: Anophthalmia: 0.84%, control 0  Microphthalmia: 2.5% control: 0    Vascular: (4.2%, control: 0). aortic arch displaced: 1.68%; control:0 botallus duct displaced: 1.68%, control: 0 double aortic arch: 0.84%, control: 0  Kidney: (1.7% control: 0) Hydronephrosis: (0.84%, control: 0) Hypoplasia: (0.84% control: 0)	-	57.8  Enlarged lateral ventricles of brain (5.4%, control: 0)  Enlarged and spotted adrenals: (2.3%, control: 0)	Enlarged lateral ventricles of the brain (17.6%, control: 0)  Craniofacial malformation: anophthalmia, (4.4%, control: 0.5%), Microphthalmia: 3.6%, control: 0), displaced eye (4.4%, 0 control)  Heart: (4.4%, control:0) enlarged left ventricle Intraventricular septal defect  Vascular defects: (8.8%, control: 0) Pulmonary artery and aorta rise from right Transposition of aorta and pulmonary artery Other pulmonary artery malformations  Kidney (3.6%, control: 0.9%): renal agenesis Hydronephrosis Hydroureter: bilateral, right or left
Shape of overall dose-response curve	Unclear	Very steep		

高用量（1,000 mg/kg 体重）でみられる奇形は他の試験においてホウ酸で誘発されるものと同様であることから、過ホウ酸ナトリウムの胎児毒性はホウ素の放出によるものと推察できる。両者の違いは投与方法（強制経口、混餌）と吸収の差によって説明できよう。

過ホウ酸ナトリウムの試験（Bussi, 1995）では全吸収がみられた雌を含む群と含まない群の両方で体重が減少したことから、この試験の著者らは、母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少を母体毒性の明らかな徴候と考えた。しかし、専門委員会は、体重増加抑制はこの試験で認められた吸収に関連している可能性があるとして、この推察には同意しなかった。実際、妊娠子宮を除くと、高用量群の体重には影響はみられていない。

専門委員会は、ホウ酸に加えて過ホウ酸ナトリウムも発生毒性物質であるという点については同意した。ただし、(奇形の型からみて) やや異なるメカニズムである(投与方法の違いによるキネティクスの差がある) 可能性があるとしている。

ラットを使用した1試験(Bussi, 1995) でみられた、全身毒性の結果ではない発生に対する影響に基づき、専門委員会は、過ホウ酸ナトリウムを生殖毒性カテゴリー2 ; R61 に分類すべきであるとの合意に達した。大多数の専門委員は、ホウ酸のデータの評価を用いてこの分類を裏付けた。

### 結論

OECD ガイドライン 414 に従って行なわれた過ホウ酸ナトリウム四水和物の発生に対する影響をみる試験において、著者らは、母体毒性、発生毒性とも NOAEL は過ホウ酸ナトリウム四水和物 100 mg/kg 体重であると考えた。

母体毒性の指標とした体重増加抑制については吸収数の増加と胎児重量の減少による可能性があるものの、100 mg/kg 体重を超える用量の強制経口投与で母動物に毒性が生じるという見方は他の毒性試験によっても裏付けられている。

問題となるのは 100 mg/kg 体重でみられた外表奇形の評価である。これらは統計学的に有意ではあるが、用量反応関係が認められないことから、試験の著者らと専門家の報告書(Giavini, 2000) はこれを偶発的であるとした。より高用量の過ホウ酸ナトリウムと非常に類似した発生に対する影響を示す他のホウ素化合物ではこの種の影響は認められなかったという事実がこれを裏付けている。したがって、これらの奇形は症候群由来のものであるという、Giavini によって提案された仮説は納得し得る。一方、この影響は2腹子でみられており、また、交配した雄の情報がないため、これらが症候群性であることはこれ以上裏付けられない。このように、一部に不確実な点はあるものの、他のホウ素化合物の試験ではこれらの影響がないことから、過ホウ酸ナトリウムの NOAEL 決定の際にはこれらの影響を考慮しないこととする。したがって、NOAEL は 100 mg/kg 体重である。