SINGLE AND 2-WEEK REPEATED INTRAVENOUS DOSE TOXICITY STUDIES OF DISODIUM MERCAPTOUNDECAHYDRO-*CLOSO*-DODECABORATE IN RATS

Fumio ITOH¹, Kazuya YABUUCHI¹, Kouji OHNO¹,
Isao IKEUCHI² and Yoshihiro MURAOKA¹

¹*Developmental Research Laboratories*

Shionogi & Co., Ltd.

3-1-1, Futaba-cho, Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan

²*Chemical Analysis Laboratories*

Shionogi & Co., Ltd.

5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553-0002, Japan

(Received March 12, 1998; Accepted May 13, 1998)

ABSTRACT — Disodium mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborate (BSH) is a boron compound used in Boron Neutron Capture Therapy for malignant brain tumors. Intravenous single and 2-week repeated dose toxicity studies of BSH were performed in Sprague-Dawley rats.

In the single-dose study, BSH was administered at doses of 100, 300 or 600 mg/kg. Death occurred within 10 min (acute type) or from 5 hr to 2 days (delayed type) after dosing in the 600 mg/kg group. No differences in mortality by sex and dosing speed were observed. Major causes of death were considered to be circulatory disorder in acute death and renal injury in delayed death. The renal injury was observed in the 300 and 600 mg/kg groups.

In the 2-week repeated dose study, BSH was administered at doses of 30, 100 or 300 mg/kg/day for 14 days. Body weight gain was suppressed in the 100 and 300 mg/kg groups. One male in the 300 mg/kg group died due to renal and pulmonary lesions at day 8. Slight anemia was observed in the 300 mg/kg group. Pathologically, the kidney showed tubular regeneration with increase of weight in the 300 mg/kg. From these results, the NOAEL of BSH is 30 mg/kg/day.

KEY WORDS: Boron compound, Single-dose toxicity, 2-week repeated dose toxicity, Rat

DISODIUM MERCAPTOUNDECAHYDRO-CLOSO-DODECABORATEのラットにおける単回及び2週間反復静脈内投与毒性試験

伊藤文男¹, 藪内一也¹, 大野浩司¹, 池内 勲², 村岡義博¹

¹塩野義製薬株式会社 新薬研究所

〒561-0825 大阪府豊中市二葉町3-1-1

²塩野義製薬株式会社 分析化学研究所

〒553-0002 大阪市福島区鷺洲5-12-4

要 約 — 単回静脈内投与毒性試験

Disodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate (BSH) の100, 300及び600 mg/kgをラットに単回静脈内投与した時の毒性を、投与速度の影響を含めて検討した。

BSHによる中毒症状の主徴は、投与直後からの全身硬直、呼吸抑制、活動性低下及び異常歩行であり、600 mg/kg群では中毒死例が発生した。死亡例は、投与後10分以内の即時死例と投与5時間後から2日後の遅延死例に大別された。死亡率に明らかな性差並びに投与速度による差はなかったが、雄の急速群では即時死例が、雌では投与速度に関係なく遅延死例が多かった。死亡例の病理検査では、即時死例は肺のうっ血・水腫、遅延死例は腎近位尿細管壊死が主病変であり、これらが主な死因と推察された。腎障害は、300 mg/kg以上の群で投与翌日には尿細管壊死、投与7日後は壊死後の再生像で示され、尿検査、血液化学的検査でも障害発生が裏付けられ、投与7日後には貧血も認められた。他の器官障害は致死量である600 mg/kg群に限って認められた肝細胞の変性、心臓の出血・壊死、下垂体前葉細胞の空胞化、脳・脾臓の出血等であった。

投与5分後の血中ホウ素濃度は、投与量に比例した値を示し、明らかな雌雄差もなかった。急速群と低速群の血中ホウ素濃度を同用量間で比較すると、低速群で低値を示したものの、顕著な差はなかった。

以上のように、BSHのラット単回静脈内投与時の毒性標的は腎臓、致死量は600 mg/kgであった。また、主な死因は、即時死例では循環障害、遅延死例では腎障害であった。

2週間反復静脈内投与毒性試験

BSHの30, 100及び300 mg/kgを雌雄ラットに14日間反復静脈内投与した時の毒性を検討した。

300 mg/kg群の雌雄で、投与直後から短時間の活動性の低下、異常歩行、呼吸抑制が観察され、体重増加の抑制が100 mg/kg以上の群で認められた。300 mg/kg群の雄1例が投与8日に中毒死した。本例の病理検査では、肺のうっ血・水腫、腎臓髓質外層の鉍質沈着、胃壁及び大動脈壁の鉍質沈着が高度であった。尿検査において、100 mg/kg以上の群で潜血反応陽性化、沈渣中に上皮細胞の増加がみられ、血液学的検査では、300 mg/kg群で貧血傾向を示した。300 mg/kg群の雄で肝薬物代謝酵素活性の低下がみられた。

腎臓重量の増加が300 mg/kg群の雌雄で認められ、光顕的に腎臓髓質外層の尿細管の再生が300 mg/kg群の雌雄各2例に認められた。

本試験で認められた諸変化は、2週間の休薬により良好な回復性を示した。

初回投与時の血中ホウ素濃度は投与量にほぼ比例した値を示し、明らかな雌雄差はなかったが、投与量の増大とともに消失が遅延する傾向を示した。14回反復投与後の血中ホウ素濃度は、初回投与時との間に明らかな差はみられず、反復投与による血中ホウ素の蓄積や動態変化は認められなかった。

以上の成績から、BSHのラットにおける2週間反復静脈内投与時の無毒性量は体重増加抑制のみられない30 mg/kg/日と判断した。

結 言

BSHは中性子捕捉療法による悪性脳腫瘍の治療に

使用されるホウ素化合物である(Nakagawa, *et al*, 1996a, 1996b, 1997).

今回、本化合物の安全性評価の一環として、ラットにおける単回及び2週間反復静脈内投与時の毒性を検討したので、その成績を報告する。

実験材料および方法

被験物質

BSH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) は注射用に製剤調製された無色澄明の溶液 (Lot No.51002, 濃度: 23.15 mg/ml) を用いた。本注射液は密封、遮光下で4℃庫に保存した。なお、本注射液のpHは6.81, 浸透圧は311 mOsm/lであった。

試験動物及び飼育条件

4週齢のSprague-Dawley系ラット(Jcl:SD)を日本クレアより購入した。これら動物は検疫と1週間の予備飼育の後、さらに実験飼育室で1週間馴化飼育を行って、6週齢で投与に供した。動物はクリーンケージ (CL-0105, 日本クレア) に2匹ずつ収容し、室温23±1℃, 相対湿度55±10%, 新鮮空気による15回/時間の換気, 12時間照明に設定された飼育室で維持した。ケージの床敷きにはソフトチップL (発売元: 船橋農場) を用いた。

飼料はCA-1固型飼料 (発売元: 日本クレア) を121℃で7分間高圧蒸気滅菌処理して供給し、飲料水は豊中市上水を孔径30µm及び3µmのフィルターで濾過後、流水殺菌灯を照射して自動給水装置により供給した。これら餌及び水は自由に摂取させたが、採尿時の4時間は絶食、絶水とした。

単回静脈内投与毒性試験

1. 投与量並びにその設定根拠及び投与方法

予備的に実施したBSHのラットにおける単回静脈内投与毒性試験 (塩野義製薬社内資料) において、LD50値は、雄755 mg/kg, 雌710 mg/kgと推定され、最小致死量は600 mg/kgであった。この成績から、本試験におけるBSHの投与量は、高用量600 mg/kg, 中間量300 mg/kg及び低用量100 mg/kgの3用量とした。

投与経路はBSHの臨床適用経路である静脈内投与とし、テルフュージョンシリンジポンプ (STC-525型, テルモ) を用いて、1回尾静脈内投与した。投与容量は

100, 300, 600 mg/kgの順に4.3, 13.0, 25.9 ml/kgとし、投与速度は各個体毎に総量を3分で注入する条件 (急速群) とした。また、投与速度と毒性発現の関係を把握する目的で、100及び600 mg/kg群については、総量を30分で注入する低速群を別に設けた。対照群には生理食塩液 (大塚製薬工場) を投与容量25.9 ml/kg, 投与速度3分/個体で投与した。

2. 群の構成

馴化期間中の一般状態観察で異常の認められなかった動物を用いて、体重別層化無作為抽出法によって一群雌雄各8例 (各4例は投与翌日に剖検, 残り各4例は投与後7日に剖検) より成る6群に群分けした。投与時のラットの体重範囲は、雄156~183 g, 雌130~160 gであった。

3. 検査項目

- 1) 一般状態: 週日は午前と午後に、休日は午前のみ観察した。なお、投与日は、投与後5時間以上継続して観察した。
- 2) 体重: 投与日に体重測定して投与液量算出の基準とした。以降は投与後1, 3, 5及び7日に測定した。
- 3) 尿検査: 投与翌日及び投与後6日に各群雌雄各4例を個別代謝ケージに収容して、絶食、絶水下で4時間採尿し、尿色の観察の後、尿量及び比重 (デジタル尿比重屈折計UR-S, アタゴ) を測定した。pH, 蛋白質, グルコース, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン及び潜血は試験紙及び尿自動分析装置 (BMテスト9-RL, ウロトロンRL9, ベーリンガー・マンハイム) を用いて検査した。尿沈渣は、キャピロット (テルモ) を用いて染色後、顕微鏡を用いて円柱, 晶質及び細胞成分を観察した。
- 4) 血液学的検査: 投与翌日及び投与後7日の解剖時に、動物をペントバルビタール・ナトリウム (ネンブターール[®], 大日本製薬) 麻酔下で開腹し、後大静脈より採血した。採血後、アングロット/ET (日本商事) 処理した血液を用いて白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン濃度 (HGB), ヘマトクリット値 (HCT), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 白血球細胞型別分類及び血小板数 (PLT) をTHMS H*1 (バイエル) により測定した。
- 5) 血液化学的検査: 上記解剖時に後大静脈より採取し

た血液をヘパリン処理し、遠心分離して得た血漿を用いて、グルコース、総蛋白質、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素、AST、ALT、ALP、LD、CK、LAP、アミラーゼ、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩化物(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、鉄(Fe)を、日立7170形自動分析装置(日立製作所)により測定した。A/G比は総蛋白質値とアルブミン値から算出した。

- 6) 器官重量及び病理検査：死亡例は発生の都度、生存例は解剖時の採血の後、腹部大動静脈切断により放血死させ、諸器官・組織を肉眼的に観察した。生存例については、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、胸腺、副腎、脳、精巣、卵巣の重量を測定した。上記重量測定器官の他、膵臓、甲状腺、下垂体、顎下腺、前立腺、子宮、膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、気管、胸部大動脈、腰部リンパ節、大腿筋、脊髄(頸、胸、腰部)、大腿骨(含骨髓)、投与局所及びその他肉眼的異常器官・組織を採取し、常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して光顕的に観察した。また、神経系組織にはルクソールファストブルー・クレシールバイオレット染色を併用した他、必要に応じてPAS染色、アルデヒドフクシン染色及びグルカゴン染色を行った。光顕観察は、先ず、対照群と600 mg/kgの急速群及び低速群について実施し、検体起因性の変化が観察された器官・組織は順次低用量群の観察を行った。肉眼的異常器官・組織は全て観察した。
- 7) 血中ホウ素濃度：投与当日の全量注入後5分、2時間、約24時間及び投与後7日に各群雌雄4例について、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、全血中のホウ素濃度を測定した。試料は過塩素酸及び過酸化水素で湿式分解して、誘導結合プラズマ発光分析(ICP)法でホウ素に基づく輝線スペクトルの249.678 nmでの発光強度を測定した(ICPS-1000Ⅱ発光分析装置、島津)。

2 週間反復静脈内投与毒性試験

1. 投与量並びにその設定根拠、投与方法及び回復試験期間

予備的にBSHの25、100及び400 mg/kg/日をラットに5日間反復静脈内投与した試験(塩野義製薬社内資料)

において、400 mg/kg群の1例が投与2日に中毒死した。また、体重増加抑制が100 mg/kg以上の群で認められ、400 mg/kg群で顕著な腎障害がみられた。この成績から、本試験における最高用量は、腎障害発生が予想される300 mg/kg/日とし、以下公比約3で減じた100及び30 mg/kg/日の計3用量を設定した。

投与経路は静脈内投与とし、テルフュージョンシリンジポンプ(STC-525型、テルモ)を用いて、毎日午前中に1回、14日間尾静脈内投与した。投与容量は30、100、300 mg/kgの順に1.3、4.3、13 ml/kgとし、投与速度は10分/個体とした。対照群には生理食塩液(大塚製薬工場)13 ml/kgを同手順により投与した。

対照群及び300 mg/kg群の回復試験例は、投与期間終了後、14日間の回復試験を実施した。

2. 群の構成

馴化期間中に一般状態の観察、眼科学的及び聴覚検査を実施して、異常の認められなかった動物を対象として体重別層化無作為抽出法により、投与期間終了時解剖例として一群雌雄各6例より成る4群、回復試験用に一群雌雄各4例より成る2群に群分けした。投与開始時のラットの体重範囲は、雄は158~181 g、雌は131~158 gであった。

3. 検査項目

投与日の表示は投与開始日を投与0日、回復試験期間は最終投与翌日を回復0日として起算した。

- 1) 一般状態：週日は午前と午後に、休日は午前のみ観察した。
- 2) 体重：投与期間中は体重を毎日測定して投与液量算出の基準とした。回復試験期間中は2日毎に測定した。
- 3) 摂餌量及び飼料効率：2日毎にケージ単位で供給量と残量を重量測定し、ラット1日1匹当たりの摂餌量を算出した。また、摂餌量と体重変化量から飼料効率を算出した。
- 4) 摂水量：7日毎にケージ単位で1日分の摂取量を重量測定し、ラット1日1匹当たりの摂水量を算出した。
- 5) 聴覚検査：投与期間末期(投与13日)及び回復試験期間末期(回復13日)に、発音笛長5 mmのガルトン笛音に対するプライエル反射試験を行った。
- 6) 眼科学的検査：投与期間末期(投与10日)及び回復

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

試験期間末期(回復10日)に、視診用ライトガイドを用いて対光反応を調べた後、前眼部を肉眼的に観察した。さらに、散瞳剤(Mydrin P[®], 参天製薬)を点眼して散瞳させた後、双眼倒像検眼鏡(IO-H, ナイツ)を用いて消灯下で眼底を観察した。

- 7) 尿検査：投与期間末期(投与10日)及び回復試験期間末期(回復13日)に個別代謝ケージに収容して、絶食、絶水下で4時間採尿し、単回投与試験と同じ項目について検査した。
- 8) 血液学的検査：投与期間終了解剖時(最終投与日の翌日、投与14日)及び回復試験期間終了解剖時(回復14日)に、ペントバルビタール・ナトリウム(ネンブタール[®], 大日本製薬)麻酔下で開腹し、後大静脈より採血した。採血後、アングロット/ET(日本商事)処理した血液を用いて単回投与試験と同じ項目について検査した他、3.8%クエン酸ナトリウム加血液を遠心分離して得た血漿を用いて、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)をCOAG-A-MATE・X2(オルガノンテクニカ)により測定した。
- 9) 骨髄検査：上記解剖時に全例から左大腿骨を採取して、骨髄有核細胞数をコールターT540(日科機)により測定した。又、右大腿骨骨髄の一部を用いて、骨髄塗抹標本を作製した。骨髄細胞型別分類は、投与期間終了時の対照群と300 mg/kg群の雌雄について実施した。
- 10) 血液化学的検査：上記解剖時に採取した血液をヘパリン処理し、遠心分離して得た血漿を用いて、単回投与試験と同じ項目について検査した。
- 11) 肝臓生化学検査：上記解剖時に肝臓の一部を採取して、総蛋白質、総コレステロール、リン脂質、トリグリセライド、チトクロームP-450含量(Cyt.P-450)、7-メトキシクマリン O-脱メチル化酵素活性(Coumar. DMase), 7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素活性(Coumar. DEase), 7-プロボキシクマリン O-脱プロピル化酵素活性(Coumar. DPase)を測定した。
- 12) 器官重量及び病理検査：死亡例は発生の都度、生存例は解剖時の採血の後、腹部大動静脈切断により動物を放血死させ、諸器官・組織を肉眼的に観察した。生存例については、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、顎下腺(含舌下腺)、胸腺、脳、下垂体、副腎、精巣、前立腺(腹部葉)、卵巣、子宮の重量を測定した。上記重量測定器官の他に、膵臓、甲状

腺、上皮小体、膀胱、精巣上体、精のう、腔、耳下腺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、気管、胸部大動脈、腸間膜リンパ節、腰部リンパ節、乳腺(雌のみ)、皮膚、横隔膜、大腿筋、脊髄(頸、胸、腰部)、坐骨神経、視神経、大腿骨(含骨髓)、眼球、投与局所及びその他肉眼的異常器官・組織を採取し、眼球は3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン混合液、他は10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して光顕観察した。他に、神経系組織にはルクソールファストブルー・クレシールバイオレット染色、一部例の眼球にはAzan染色を行った。光顕観察は、先ず、対照群と300 mg/kg群について実施し、300 mg/kg群でBSH起因性が疑われる変化が認められた器官・組織は、下位用量群についても観察を行った。

- 13) 血中ホウ素濃度：投与開始日及び投与13日の全量注入後5分、2時間、約24時間に各群雌雄6例、回復14日は対照群及び300 mg/kg群の生存全例について、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、単回投与試験と同じ方法により、全血中のホウ素濃度を測定した。

統計学的手法

体重、摂餌量、飼料効率、摂水量、血液学的検査、骨髄検査、血液化学的検査、肝臓生化学検査、器官重量、尿検査の尿量及び比重に関しては一元配置分散分析で検定して有意差が検出された場合、Duncan(Gad *et al.*, 1982)の多重比較法で対照群と各投与群を比較した。2群の場合は先ず等分散の検定を行い、有意差が検出された場合はAspin-Welch(吉村, 1987)の検定を、有意差のない場合はStudentのt検定(吉村, 1987)を行った。

一般状態、病理検査、聴覚検査、眼科学的検査、尿検査のpH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血及び結晶と円柱を除く沈渣に関しては、 χ^2 検定により対照群と各投与群を比較した。

実験結果

単回静脈内投与毒性試験

1. 一般状態及び死亡経過

雌雄ともに300 mg/kg急速群、600 mg/kgの急速群及び低速群で全量注入直後から、全身硬直、呼吸抑制、活動性低下及び異常歩行が認められ、600 mg/kg急速群では眼球蒼白も観察された。これら症状の後、600 mg/kg急速群の雄5例、雌1例、600 mg/kg低速群の雄1例が投与後10分以内に死亡した。この時期の死を免れた例では、一旦症状が回復する例もあったが、活動性の低下、時に立毛、体温低下を伴って再び状態が悪化する例がみられた。投与直後から症状を継続したまま死に至った例も含め、投与5時間後から2日後にかけて600 mg/kg急速群の雄1例、雌6例、600 mg/kg低速群の雄3例、雌4例が死亡した。累積死亡率は、600 mg/kg急速群の雄6/8例、雌7/8例、600 mg/kg低速群の雄4/8例、雌4/8例であり、明らかな性差並びに投与速度による差は認められなかった。なお、生存した例では投与翌日以降特記すべき症状を示さなかった。300 mg/kg急速群では、上記症状は投与後2分以内に回復し、以降変化はなかった。100 mg/kg群では、両投与速度ともに、観察期間を通じて変化はなかった。

2. 体重

600 mg/kg群では、急速群、低速群ともに、投与翌日に体重減少が認められ、生存した例では以降も観察期間末期まで低値を示した。他に、300 mg/kg急速群の雌で軽度な体重増加抑制が認められた。(Fig.1)

3. 尿検査

投与翌日：蛋白質、グルコース及び潜血反応の陽性化、沈渣中に上皮の増加が300 mg/kg急速群、600 mg/kgの急速群及び低速群で認められた。100 mg/kg群では、低速群、急速群ともに雌で沈渣中に上皮の増加がみられ、低速群では蛋白質及び潜血反応の陽性化も認められた。他に、300 mg/kg急速群の雄で尿量増加が認められた。

投与後6日：沈渣中上皮の増加が300 mg/kg急速群及び600 mg/kg低速群で、潜血反応陽性化が600 mg/kg低速群でみられた以外に変化はなかった。(Table 1)

4. 血液学的検査

投与翌日：赤血球数の減少が、雄において100 mg/kg低速群を除くBSH投与各群に認められ、600 mg/kgの急速群及び低速群では、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値も低値を示した。一方、雌では600 mg/kg急速群(1例)で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値が高値を示し、血液濃縮が疑われた。白血球系では、600 mg/kg低速群の雌で好中球及びリンパ球数の増加を伴う白血球数の増加が認められた。

投与後7日：赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が600 mg/kg低速群の雌雄で認められ、300 mg/kg急速群の雌でも貧血傾向を示した。他に、100 mg/kg急速群の雌でも赤血球数及びヘモグロビン濃度が統計学的に有意な低値を示したが、極軽微な変動であった。(Table 2)

Fig. 1. Body weight changes after single intravenous dose of BSH in rats.

Table 2. Hematological findings in rats received a single intravenous dose of BSH.

Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of rats	WBC		WBC differential				RBC		HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
						ths/ μ l	EOS	NEUT	LYMP	MONO	BASO	LUC	mill/ μ l						
Day 1	Male	A	Control	—	4	6.13 a)	0.07	1.41	4.39	0.15	0.01	0.10	5.00	10.7	33.0	66.1	21.5	32.5	1005
				(3min./rat)		± 1.48	± 0.03	± 0.61	± 0.90	± 0.07	± 0.00	± 0.03	± 0.12	± 0.3	± 0.9	± 2.3	± 0.8	± 0.4	± 83
		B	BSH	100	4	5.24	0.08	1.36	3.56	0.14	0.01	0.08	4.60**	10.3	31.1	67.6	22.4	33.2	1012
				(3min./rat)		± 0.78	± 0.01	± 0.49	± 0.49	± 0.02	± 0.00	± 0.02	± 0.16	± 0.4	± 0.8	± 1.0	± 0.2	± 0.8	± 60
		C	BSH	300	4	5.06	0.05	0.94	3.88	0.09	0.01	0.09	4.62**	10.2	31.3	67.8	22.0	32.4	996
				(3min./rat)		± 0.44	± 0.02	± 0.33	± 0.29	± 0.02	± 0.01	± 0.01	± 0.13	± 1.1	± 1.5	± 0.6	± 0.2	± 100	
	Female	D	BSH	600	2	5.30	0.03	2.62	2.42	0.17	0.01	0.07	4.09	8.9	27.2	67.0	21.7	32.4	1008
				(3min./rat)		± 2.05	± 0.01	± 1.17	± 0.88	± 0.01	± 0.00	± 0.01	± 1.33	± 2.6	± 7.4	± 3.7	± 0.7	± 0.7	± 98
		E	BSH	100	4	5.45	0.05	1.14	4.06	0.12	0.01	0.08	4.77	10.3	31.7	66.5	21.5	32.4	1065
				(30min./rat)		± 0.90	± 0.02	± 0.60	± 0.78	± 0.06	± 0.01	± 0.02	± 0.20	± 0.4	± 1.2	± 1.0	± 0.4	± 0.2	± 58
		F	BSH	600	2	6.62	0.09	1.61	4.63	0.19	0.01	0.10	4.40	9.6	30.0	68.3	21.8	32.0	1038
				(30min./rat)		± 3.85	± 0.04	± 0.95	± 2.67	± 0.13	± 0.01	± 0.04	± 0.34	± 0.8	± 1.8	± 1.1	± 0.3	± 0.9	± 45
Day 7	Male	A	Control	—	4	4.34	0.04	1.33	2.80	0.12	0.00	0.06	4.75	10.4	31.1	65.5	21.8	33.2	1106
				(3min./rat)		± 0.88	± 0.01	± 0.58	± 0.37	± 0.04	± 0.01	± 0.02	± 0.27	± 0.4	± 1.2	± 1.9	± 0.6	± 0.2	± 178
		B	BSH	100	4	4.75	0.07	0.97	3.51	0.12	0.01	0.08	4.70	10.3	30.8	65.5	21.8	33.3	1172
				(3min./rat)		± 0.63	± 0.04	± 0.22	± 0.36	± 0.03	± 0.01	± 0.03	± 0.26	± 0.5	± 1.4	± 1.8	± 0.4	± 0.3	± 174
		C	BSH	300	4	4.75	0.03	1.07	3.44	0.13	0.01	0.08	4.62	10.0	29.5	63.9	21.6	33.9	1170
				(3min./rat)		± 1.00	± 0.01	± 0.25	± 0.79	± 0.07	± 0.01	± 0.01	± 0.14	± 0.1	± 0.5	± 1.9	± 0.4	± 0.5	± 181
	Female	D	BSH	600	1	10.47	0.02	5.65	4.63	0.11	0.04	0.03	7.05	15.0	46.3	65.7	21.2	32.3	1117
				(3min./rat)		4.55	0.07	1.24	3.07	0.10	0.01	0.07	4.66	10.1	30.4	65.4	21.7	33.2	1130
		E	BSH	100	4	± 1.18	± 0.03	± 0.62	± 0.79	± 0.04	± 0.01	± 0.04	± 0.26	± 0.5	± 1.5	± 2.8	± 0.7	± 0.4	± 125
				(30min./rat)		7.85*	0.09	2.47	5.06**	0.12	0.01	0.10	4.82	10.5	31.3	64.8	21.7	33.5	1006
		F	BSH	600	3	± 3.00	± 0.06	± 2.26	± 0.62	± 0.06	± 0.01	± 0.06	± 0.10	± 0.4	± 0.6	± 1.0	± 0.9	± 0.7	± 85
				(30min./rat)		7.12	0.07	2.02	4.74	0.18	0.01	0.12	5.33	11.8	35.3	66.4	22.2	33.4	950
Day 7	Male	A	Control	—	4	± 0.74	± 0.02	± 0.97	± 0.38	± 0.09	± 0.01	± 0.05	± 0.41	± 0.6	± 1.6	± 3.8	± 0.9	± 0.6	± 46
				(3min./rat)		5.29	0.08	1.02	3.99	0.13	0.01	0.07	5.41	11.7	35.1	65.1	21.6	33.2	1093
		B	BSH	100	4	± 0.46	± 0.02	± 0.07	± 0.34	± 0.05	± 0.01	± 0.01	± 0.24	± 0.2	± 0.3	± 2.4	± 0.6	± 0.4	± 53
				(3min./rat)		5.78	0.09	1.28	4.19	0.15	0.01	0.07	5.13	11.1	33.1	64.5	21.8	33.7	1000
		C	BSH	300	4	± 1.09	± 0.05	± 0.41	± 0.75	± 0.08	± 0.00	± 0.03	± 0.30	± 0.6	± 2.1	± 2.6	± 0.9	± 0.5	± 93
				(3min./rat)		6.09	0.06	1.45	4.33	0.17	0.01	0.09	5.38	11.9	35.8	66.5	22.1	33.2	1157*
	Female	E	BSH	100	4	± 1.02	± 0.01	± 0.42	± 0.53	± 0.06	± 0.01	± 0.02	± 0.21	± 0.2	± 0.4	± 2.4	± 0.6	± 0.5	± 142
				(30min./rat)		6.44	0.10	1.62	4.39	0.22	0.02	0.11	4.72	10.3	31.7	67.1	21.9	32.6	1357
		F	BSH	600	2	± 0.85	± 0.01	± 0.08	± 0.90	± 0.03	± 0.01	± 0.04	± 0.33	± 0.8	± 3.0	± 1.7	± 0.2	± 0.6	± 426
				(30min./rat)		5.58	0.10	1.08	4.23	0.11	0.01	0.06	5.55	12.0	35.3	63.7	21.6	33.9	1123
		A	Control	—	4	± 1.31	± 0.05	± 0.38	± 1.03	± 0.04	± 0.00	± 0.02	± 0.06	± 0.2	± 0.5	± 1.5	± 0.6	± 0.3	± 111
				(3min./rat)		4.88	0.08	1.07	3.54	0.13	0.01	0.05	5.20*	11.3*	33.3	64.1	21.7	33.9	1017
Female	B	BSH	100	4	± 0.62	± 0.02	± 0.15	± 0.56	± 0.06	± 0.01	± 0.01	± 0.09	± 1.1	± 1.2	± 0.4	± 0.1	± 188		
			(3min./rat)		5.17	0.06	1.30	3.63	0.12	0.00*	0.06	5.06*	10.9**	32.1**	63.4	21.4	33.8	1022	
	C	BSH	300	4	± 0.93	± 0.01	± 0.33	± 0.79	± 0.06	± 0.01	± 0.02	± 0.28	± 0.5	± 1.0	± 0.5	± 0.5	± 175		
			(3min./rat)		5.12	0.07	1.22	3.61	0.14	0.01	0.08	5.30	11.7	34.6	65.4	22.0	33.7	1234	
	E	BSH	100	4	± 0.91	± 0.01	± 0.37	± 0.50	± 0.06	± 0.01	± 0.02	± 0.31	± 0.4	± 1.0	± 0.7	± 1.2	± 298		
			(30min./rat)		6.25	0.11	1.84	4.11	0.11	0.01	0.07	4.68	10.2	30.6	65.4	21.7	33.2	1321	
		(30min./rat)																	

a): Mean $\pm$ SD.*, **: Significant difference from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$.

5. 血液化学的検査

投与翌日：尿素窒素，クレアチニンの増加が600 mg/kgの急速群及び低速群の雌雄，300 mg/kg急速群の雌で認められ，これら群では無機リンの増加，総蛋白質及びアルブミンの減少もみられ，Na，K，Cl，Caの変動を示す個体が散見された。また，AST，LD，CK及びアミラーゼ活性の上昇，総コレステロール及びグルコースの減少が600 mg/kgの急速群及び低速群に認められ，600 mg/kgの急速群ではALT活性も上昇を示した。

投与後7日：尿素窒素，クレアチニンの増加が600 mg/kg低速群と300 mg/kg急速群で散見された以外には特記すべき変化はなかった。(Table 3)

6. 器官重量

投与翌日：600 mg/kgの急速群及び低速群において，雌雄で腎臓及び副腎重量が増加した。腎臓重量は300 mg/kg急速群の雌においても増加した。他に，600 mg/kg急速群では肺重量が雌で増加し，脾臓重量が雌雄で減少した。

投与後7日：腎臓重量の増加が，600 mg/kg低速群及び300 mg/kg急速群の雌雄で認められた。他に，600 mg/kg低速群では雌雄で胸腺重量の減少がみられ，雌で副腎重量が減少傾向を示した。(Table 4)

7・病理検査

1) 死亡例

600 mg/kg急速群；雄6例，雌7例

600 mg/kg低速群；雄4例，雌4例

心臓：急速群の雄1例に右室壁の出血性壊死と炎症性細胞浸潤がみられ，右室壁の出血性壊死が急速群の雌3例で，左室壁出血が急速群及び低速群の各雌1例でみられた。

肺：投与速度に関係なく殆どの例でうっ血，肺胞内及び血管周囲の出血あるいは水腫が認められた(Photo 1)。

腎臓：急速群の雄2例及び雌6例，低速群の雄3例及び雌4例に退色，腫脹及び髄質の赤変や暗赤変がみられた。組織学的には，高度な尿細管壊死が近位尿細管直部を中心に観察された。死亡例で尿細管壊死がなかったのはいずれも投与当日の死亡例であった。

肝臓：急速群及び低速群の各雄1例に肝細胞の単細胞壊死が，低速群の雄2例に出血性壊死がみられた。

他に，肝細胞質内好酸性封入体形成が急速群の雄1例，雌4例，低速群の雄3例，雌1例に，肝細胞の空胞化が急速群の雌6例，低速群の雌2例にみられた。

脾臓：急速群の雄5例及び雌1例，低速群の雄3例に髄外造血の亢進が，低速群の雄2例及び雌3例，急速群の雌4例に赤脾髄の赤血球密度の減少がみられた。

その他：脾臓の間質の出血あるいは水腫，顎下腺腺房上皮の腫大あるいは空胞化，下垂体前葉内分泌細胞の空胞化，副腎皮質の出血，胸腺の出血・皮質リンパ球の核崩壊，前胃粘膜又は筋層の出血，第3脳室，視床，分界条，橋又は脊髓頸部灰白質の出血，投与局所の出血・炎症性細胞浸潤などが急速群，低速群ともに種々な頻度で認められた。また，急速群に限って，腰部リンパ節の萎縮，腹水及び気管内腔に泡沫が散見された。

2) 投与翌日解剖例

観察対象例：

対照群，100 mg/kg急速群及び低速群，300 mg/kg急速群；雌雄各4例

600 mg/kg急速群；雄2例，雌1例

600 mg/kg低速群；雄2例，雌3例

腎臓：600 mg/kg群の雌雄全例と300 mg/kg急速群の雌3例で尿細管壊死がみられた(Photo 2)。

肝臓：600 mg/kg低速群の雄1例及び300 mg/kg群の雌1例に極軽度な肝細胞の好酸性変性，300 mg/kg急速群の雌2例に肝細胞の空胞化，同群の雌1例及び600 mg/kg低速群の雌1例に肝細胞核分裂の増加がみられた。他に，600 mg/kg急速群の雄1例には肝細胞の単細胞壊死がみられた。

脾臓：髄外造血の亢進が，対照群を含めた全群にみられ，変化は100 mg/kg急速群の雌雄，300 mg/kg急速群の雄において強い傾向にあった。他に600 mg/kg低速群の雄1例，600 mg/kg急速群の雌1例で赤脾髄の赤血球密度の減少が観察された。

大腿筋：300及び600 mg/kg急速群の雄各1例で炎症性細胞浸潤がみられ，300 mg/kg急速群の雄1例では壊死もみられた。

その他：顎下腺腺房上皮の腫大あるいは空胞化，下垂体前葉内分泌細胞の空胞化，副腎皮質の出血，胸腺，小腸パイエル板や腰部リンパ節のリンパ球の核崩壊，視床と小脳白質の出血が主として600 mg/kg

Table 3. Blood biochemistry in rats received a single intravenous dose of BSH.

Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Glucose mg/dl	T.Prot. ein g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine mg/dl	Urea-N mg/dl	AST U/l	ALT U/l	ALP U/l	LD U/l	CK U/l	LAP U/l	Amylase U/l	Cholest. mg/dl	Triglyceride mg/dl	T.Bilirubin mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Ca mg/dl	IP mg/dl	Fe μ g/dl
Day 1	Male	A	Control	—	4	166(a) ±8	4.8 ±0.2	2.6 ±0.1	1.1 ±0.1	0.17 ±0.01	22 ±3	104 ±17	53 ±10	449 ±80	163 ±95	327 ±129	60 ±4	1631 ±115	59 ±4	62 ±10	0.06 ±0.01	146 ±1	3.8 ±0.1	104 ±2	10.3 ±0.2	9.4 ±0.2	176 ±40
		B	BSH	100	4	164 ±24	4.8 ±0.1	2.5 ±0.1	1.1 ±0.1	0.15 ±0.02	21 ±6	117 ±24	52 ±9	278** ±13	221 ±133	372 ±192	55 ±4	1538 ±191	63 ±8	60 ±31	0.06 ±0.01	146 ±2	3.8 ±0.2	105 ±1	10.3 ±0.2	9.0 ±0.3	129 ±49
		C	BSH	300	4	162 ±9	4.6 ±0.1	2.4 ±0.1	1.1 ±0.1	0.17 ±0.02	22 ±4	111 ±5	56 ±9	353 ±98	188 ±126	277 ±51	56 ±6	1545 ±105	56 ±19	50 ±19	0.05 ±0.01	147 ±1	3.8 ±0.2	107 ±2	10.0 ±0.3	9.0 ±0.5	156 ±6
		D	BSH	600	2	96 ±88	4.2 ±0.2	2.3 ±0.1	1.2 ±0.1	1.40 ±0.11	127 ±4	800 ±432	101 ±29	432 ±56	1588 ±880	772 ±337	71 ±6	1871 ±1360	45 ±4	192 ±85	0.07 ±0.03	140 ±4	3.7 ±0.8	106 ±2	10.1 ±1.4	13.7 ±0.9	254 ±26
		E	BSH	100	4	160 ±8	4.8 ±0.3	2.5 ±0.2	1.1 ±0.1	0.16 ±0.03	22 ±5	105 ±17	43 ±7	363 ±55	141 ±27	336 ±60	56 ±6	1646 ±157	65 ±4	47 ±10	0.06 ±0.01	147 ±2	3.7 ±0.3	105 ±1	10.0 ±0.4	8.8 ±0.4	123 ±25
		F	BSH	600	2	117 ±66	4.0 ±0.6	2.1 ±0.1	1.2 ±0.2	0.99 ±1.16	92 ±96	380 ±350	70 ±44	445 ±80	782 ±809	809 ±502	61 ±10	2451 ±1872	44 ±6	56 ±51	0.06 ±0.01	143 ±4	3.7 ±0.3	106 ±2	10.2 ±0.8	12.3 ±5.1	136 ±12
	Female	A	Control	—	4	155 ±7	5.0 ±0.1	2.7 ±0.1	1.2 ±0.1	0.18 ±0.03	17 ±2	81 ±10	34 ±4	234 ±35	108 ±26	168 ±39	53 ±5	1066 ±204	60 ±7	20 ±5	0.04 ±0.01	146 ±1	4.0 ±0.2	107 ±1	9.8 ±0.2	8.7 ±0.1	173 ±52
		B	BSH	100	4	156 ±7	4.8 ±0.1	2.6 ±0.1	1.2 ±0.1	0.17 ±0.02	19 ±1	85 ±9	37 ±3	306 ±31	95 ±12	244 ±72	57 ±5	1077 ±142	59 ±53	29 ±12	0.04 ±0.01	146 ±2	4.0 ±0.3	108 ±2	9.9 ±0.2	8.9 ±0.2	165 ±42
		C	BSH	300	4	160 ±6	4.6* ±0.2	2.5 ±0.2	1.2 ±0.2	1.40* ±1.05	135* ±108	131 ±80	35 ±14	286 ±97	146 ±93	270 ±79	58 ±4	1237 ±170	53 ±16	30 ±23	0.03* ±0.02	145 ±2	4.2 ±0.6	107 ±3	9.6 ±0.4	12.3* ±3.5	208 ±51
		D	BSH	600	1	6 ±3	3.9 ±0.2	2.2 ±0.1	1.3 ±0.2	2.16 ±0.91	186 ±72	510 ±350	125 ±44	513 ±80	1298 ±411	1463 ±126	110 ±13	5622 ±458	40 ±7	19 ±20	0.05 ±0.01	142 ±3	7.1 ±0.3	97 ±4	10.5 ±0.5	20.9 ±2.9	219 ±132
		E	BSH	100	4	167 ±10	4.9 ±0.2	2.7 ±0.2	1.2 ±0.1	0.19 ±0.02	17 ±3	76 ±5	32 ±5	233 ±66	97 ±8	193 ±55	53 ±2	962 ±86	57 ±5	27 ±8	0.04 ±0.01	146 ±1	3.9 ±0.2	106 ±1	9.9 ±0.1	8.0 ±0.5	192 ±57
		F	BSH	600	3	133 ±63	4.3** ±0.3	2.4** ±0.1	1.3 ±0.2	1.78** ±0.91	146* ±72	160 ±133	36 ±9	413** ±58	338 ±41	249 ±126	66 ±13	972 ±458	21** ±7	44 ±20	0.02* ±0.01	144 ±3	4.0 ±0.3	106 ±4	9.4 ±0.5	15.1** ±2.9	174 ±132
Day 7	Male	A	Control	—	4	179 ±17	4.7 ±0.2	2.5 ±0.1	1.1 ±0.1	0.20 ±0.01	28 ±5	133 ±47	66 ±33	352 ±48	272 ±127	573 ±334	58 ±4	1676 ±129	52 ±2	68 ±16	0.05 ±0.01	144 ±2	4.1 ±0.2	104 ±2	9.9 ±0.2	7.9 ±0.4	147 ±28
		B	BSH	100	4	180 ±6	4.8 ±0.2	2.6 ±0.1	1.1 ±0.1	0.20 ±0.01	27 ±4	117 ±21	54 ±15	348 ±32	212 ±57	490 ±81	57 ±3	1792 ±237	52 ±6	68 ±23	0.05 ±0.01	144 ±1	4.2 ±0.2	105 ±2	10.1 ±0.1	8.1 ±0.2	169 ±6
		C	BSH	300	4	182 ±4	4.7 ±0.2	2.5 ±0.1	1.1 ±0.0	0.22 ±0.02	30 ±4	172 ±89	86 ±57	401 ±52	338 ±287	607 ±350	57 ±4	1646 ±150	54 ±7	101 ±20	0.05 ±0.01	145 ±1	3.9 ±0.2	105 ±1	9.9 ±0.1	8.4 ±0.3	166 ±23
		E	BSH	100	4	175 ±5	5.0 ±0.2	2.6 ±0.1	1.1 ±0.1	0.22 ±0.02	27 ±5	116 ±35	51 ±15	404 ±65	199 ±166	505 ±280	60 ±2	1750 ±61	54 ±25	80 ±25	0.04 ±0.01	145 ±1	4.1 ±0.3	103 ±1	10.2* ±0.4	8.4 ±0.4	180 ±9
		F	BSH	600	2	174 ±5	4.8 ±0.1	2.4 ±0.1	1.0 ±0.2	0.26 ±0.08	33 ±11	127 ±27	61 ±16	349 ±35	244 ±137	432 ±206	57 ±1	1788 ±112	63 ±3	56 ±1	0.05 ±0.01	145 ±0	4.0 ±0.2	105 ±1	9.6 ±0.8	7.4 ±1.3	227 ±6
		A	Control	—	4	157 ±2	4.9 ±0.3	2.7 ±0.1	1.2 ±0.1	0.21 ±0.01	25 ±2	89 ±19	35 ±8	266 ±69	87 ±13	282 ±63	52 ±2	1126 ±112	59 ±11	27 ±11	0.04 ±0.01	145 ±0	3.8 ±0.1	108 ±2	9.6 ±0.3	7.8 ±0.5	279 ±52
	Female	B	BSH	100	4	162 ±12	5.0 ±0.2	2.7 ±0.1	1.2 ±0.0	0.20 ±0.02	24 ±5	94 ±15	38 ±6	282 ±59	109 ±25	220 ±23	55 ±5	1107 ±88	54 ±7	30 ±13	0.04 ±0.01	145 ±1	3.7 ±0.1	106 ±1	9.8 ±0.2	8.0 ±0.5	199 ±38
		C	BSH	300	4	179 ±22	4.9 ±0.1	2.6 ±0.1	1.2 ±0.1	0.23 ±0.05	27 ±6	96 ±12	43 ±7	270 ±60	116 ±66	240 ±112	53 ±3	1346 ±234	57 ±9	44 ±12	0.05 ±0.01	145 ±1	3.9 ±0.2	105 ±1	9.7 ±0.6	7.5 ±1.3	252 ±48
		E	BSH	100	4	161 ±12	5.0 ±0.3	2.7 ±0.1	1.2 ±0.0	0.19 ±0.01	22 ±5	94 ±19	39 ±8	233 ±24	93 ±31	245 ±98	56 ±7	1108 ±126	53 ±9	25 ±6	0.04 ±0.01	145 ±2	3.7 ±0.2	107 ±2	9.9 ±0.4	8.3 ±0.2	256 ±104
		F	BSH	600	1	182 ±4	4.8 ±0.1	2.4 ±0.1	1.0 ±0.2	0.28 ±0.08	33 ±11	64 ±27	26 ±16	179 ±35	67 ±137	188 ±206	43 ±1	1073 ±112	60 ±3	82 ±1	0.04 ±0.01	146 ±0	3.6 ±0.2	108 ±1	9.5 ±0.8	6.8 ±1.3	260 ±6

a): Mean ± SD.

*, **: Significant difference from control at P<0.05 and P<0.01.

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

Table 4. Organ weights in rats received a single intravenous dose of BSH.

Test day	Sex	Group/Compound	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Fin.BW g	Heart g	Heart g%	Lung g	Lung g%	Kidney g	Kidney g%	Liver g	Liver g%	Spleen g	Spleen g%	Thymus mg	Thymus mg%	Brain g	Brain g%	Adrena mg	Adrena mg%	Testis g	Testis g%	Ovary mg	Ovary mg%
Day 1	Male	A Control	-	4	176a)	0.67	0.38	0.87	0.49	1.46	0.83	8.54	4.84	0.65	0.37	492	280	1.84	1.05	27.8	15.7	1.77	1.01		
					±10	±0.05	±0.03	±0.05	±0.02	±0.17	±0.05	±0.68	±0.16	±0.08	±0.03	±26	±19	±0.05	±0.04	±3.1	±1.2	±0.10	±0.06		
		B BSH	100	4	174	0.66	0.38	0.89	0.51	1.52	0.87	8.59	4.90	0.62	0.36	592	342	1.75	1.01	33.6	19.3	1.64	0.95		
					±15	±0.06	±0.04	±0.04	±0.02	±0.09	±0.04	±1.69	±0.62	±0.03	±0.03	±87	±49	±0.09	±0.12	±2.5	±1.3	±0.13	±0.06		
		C BSH	300	4	169	0.67	0.39	0.84	0.50	1.54	0.91	8.40	4.97	0.65	0.38	583	345	1.74	1.03	33.0	19.6	1.59	0.95		
					±9	±0.05	±0.02	±0.10	±0.06	±0.11	±0.06	±0.65	±0.24	±0.10	±0.04	±68	±37	±0.03	±0.04	±2.2	±2.3	±0.14	±0.10		
	Female	D BSH	600	2	150	0.58	0.39	0.90	0.60	1.92	1.28	8.54	5.69	0.39	0.26	472	319	1.72	1.15	40.3	27.1	1.49	0.99		
					±14	±0.03	±0.01	±0.07	±0.01	±0.05	±0.09	±0.86	±0.04	±0.05	±0.01	±110	±103	±0.02	±0.12	±4.5	±5.6	±0.26	±0.08		
		E BSH	100	4	169	0.65	0.38	0.85	0.50	1.46	0.86	8.41	4.97	0.68	0.40	552	327	1.79	1.06	31.8	18.8	1.65	0.98		
					±10	±0.06	±0.02	±0.05	±0.04	±0.14	±0.05	±0.71	±0.36	±0.09	±0.05	±77	±48	±0.07	±0.05	±4.5	±2.7	±0.10	±0.10		
		F BSH	600	2	159	0.64	0.40	0.89	0.56	1.90	1.20	8.28	5.22	0.54	0.34	520	327	1.73	1.09	38.1	24.0	1.52	0.96		
					±1	±0.03	±0.02	±0.02	±0.01	±0.28	±0.19	±1.28	±0.85	±0.07	±0.04	±69	±40	±0.03	±0.01	±0.4	±0.1	±0.09	±0.05		
Day 7	Male	A Control	-	4	143	0.57	0.40	0.80	0.56	1.21	0.85	6.85	4.78	0.50	0.35	413	288	1.63	1.15	42.5	29.9			68.5	48.3
					±11	±0.09	±0.03	±0.04	±0.06	±0.05	±0.03	±0.86	±0.26	±0.07	±0.03	±70	±34	±0.02	±0.10	±4.7	±4.8			±18.0	±14.1
		B BSH	100	4	149	0.59	0.40	0.80	0.54	1.25	0.84	6.86	4.58	0.53	0.35	524	353	1.69	1.14	40.2	26.9			65.4	44.2
					±14	±0.07	±0.02	±0.06	±0.03	±0.10	±0.02	±1.16	±0.38	±0.10	±0.04	±114	±75	±0.02	±0.12	±5.1	±1.6			±11.2	±9.0
		C BSH	300	4	141	0.56	0.40	0.81	0.57	1.58**	1.13**	6.96	4.95	0.43	0.30	408	287	1.71*	1.22	43.7	31.1			66.0	47.0
					±10	±0.04	±0.03	±0.10	±0.06	±0.10	±0.13	±0.36	±0.38	±0.11	±0.06	±97	±47	±0.04	±0.08	±3.2	±3.4			±4.9	±5.8
	Female	D BSH	600	1	133	0.59	0.45	1.14	0.86	1.54	1.16	6.53	4.92	0.24	0.18	377	284	1.56	1.18	61.4	46.3			68.5	51.6
		E BSH	100	4	146	0.58	0.39	0.80	0.55	1.24	0.85	6.65	4.55	0.49	0.33	483	330	1.69	1.16	40.6	27.8			71.6	49.0
					±3	±0.03	±0.03	±0.05	±0.03	±0.09	±0.04	±0.25	±0.09	±0.07	±0.04	±89	±59	±0.04	±0.05	±2.9	±2.3			±8.6	±6.5
		F BSH	600	3	142	0.60	0.42	0.77	0.54	1.42*	1.00*	7.70	5.43*	0.45	0.32	461	324	1.61	1.14	47.1	33.4			59.3	41.7
					±11	±0.10	±0.04	±0.07	±0.03	±0.11	±0.09	±0.53	±0.31	±0.05	±0.04	±41	±5	±0.08	±0.12	±6.8	±6.0			±5.5	±0.6
Day 7	Male	A Control	-	4	227	0.77	0.34	1.02	0.45	1.90	0.84	11.64	5.13	0.74	0.32	649	285	1.84	0.81	33.7	14.8	2.11	0.93		
					±9	±0.08	±0.04	±0.13	±0.06	±0.07	±0.05	±0.60	±0.15	±0.12	±0.05	±129	±50	±0.08	±0.03	±5.4	±2.0	±0.06	±0.05		
		B BSH	100	4	228	0.87	0.38	1.03	0.45	1.79	0.78	11.81	5.17	0.75	0.33	620	273	1.85	0.81	35.3	15.6	2.19	0.96		
					±15	±0.05	±0.01	±0.11	±0.03	±0.18	±0.05	±1.58	±0.38	±0.14	±0.05	±100	±38	±0.06	±0.03	±3.4	±1.9	±0.10	±0.07		
		C BSH	300	4	225	0.81	0.36	1.00	0.45	2.14*	0.96*	11.66	5.18	0.76	0.34	538	238	1.80	0.80	32.4	14.4	1.98	0.88		
					±13	±0.06	±0.02	±0.05	±0.04	±0.14	±0.11	±1.07	±0.31	±0.04	±0.01	±78	±21	±0.09	±0.07	±1.4	±1.0	±0.09	±0.02		
	Female	E BSH	100	4	226	0.81	0.36	1.03	0.45	1.74	0.77	11.67	5.15	0.77	0.34	594	263	1.82	0.80	34.6	15.3	2.02	0.89		
					±8	±0.02	±0.01	±0.07	±0.02	±0.06	±0.03	±0.86	±0.34	±0.12	±0.05	±60	±33	±0.14	±0.04	±1.1	±1.0	±0.08	±0.02		
		F BSH	600	2	214	0.78	0.36	1.05	0.49	2.51	1.19	11.57	5.39	0.66	0.31	464	217	1.81	0.84	32.7	15.2	2.12	0.99		
					±17	±0.09	±0.01	±0.02	±0.03	±0.91	±0.52	±1.27	±0.17	±0.01	±0.02	±6	±14	±0.10	±0.02	±2.8	±0.1	±0.28	±0.05		
		A Control	-	4	174	0.65	0.37	0.88	0.50	1.43	0.82	7.99	4.58	0.53	0.30	465	268	1.81	1.05	49.8	28.6			86.2	49.4
					±13	±0.02	±0.02	±0.06	±0.03	±0.11	±0.06	±1.02	±0.24	±0.08	±0.03	±24	±19	±0.08	±0.09	±6.7	±3.6			±11.0	±3.4
		B BSH	100	4	177	0.67	0.38	0.89	0.50	1.44	0.82	8.72	4.89	0.58	0.33	439	248	1.76	1.00	50.2	28.6			78.1	44.3
					±15	±0.03	±0.03	±0.07	±0.01	±0.08	±0.03	±1.90	±0.66	±0.09	±0.06	±62	±18	±0.05	±0.11	±3.5	±4.2			±3.2	±3.3
		C BSH	300	4	171	0.66	0.38	0.84	0.49	1.90	1.11	8.96	5.23	0.56	0.33	425	248	1.71	1.00	42.3	24.7			77.5	45.3
					±4	±0.06	±0.04	±0.06	±0.04	±0.82	±0.47	±0.26	±0.14	±0.04	±0.02	±75	±44	±0.04	±0.03	±2.9	±2.1			±10.3	±6.5
		E BSH	100	4	170	0.69	0.41	0.91	0.54	1.43	0.84	8.25	4.83	0.54	0.32	434	255	1.79	1.06	48.0	28.4			82.9	49.1
					±14	±0.08	±0.06	±0.03	±0.04	±0.15	±0.04	±1.17	±0.32	±0.09	±0.08	±44	±26	±0.06	±0.12	±5.1	±4.6			±7.3	±6.9
		F BSH	600	1	156	0.51	0.33	0.81	0.52	2.68	1.72	8.83	5.68	0.47	0.30	265	170	1.58	1.01	32.6	21			53.8	34.6

a): Mean ± SD.

*, **: Significant difference from control at P<0.05 and P<0.01.

を投与した群で種々な頻度で認められた。

3) 投与後7日解剖例

観察対象例：

対照群，100 mg/kg急速群・低速群，300 mg/kg急速群；雌雄各4例

600 mg/kg急速群；全例死亡のため対象例なし

600 mg/kg低速群；雄2例，雌1例

腎臓：300 mg/kg急速群の雌雄各2例，600 mg/kg低速群の雌雄各1例で近位尿細管直部を中心に尿細管再生像がみられ(Photo 3)，尿細管拡張あるいは線維化を伴っている例もあった。

脾臓：100 mg/kg急速群の雌雄各1例，300 mg/kg急速群の雄1例，100 mg/kg低速群の雄2例で髄外造

血亢進がみられた。

大腿骨及び骨髓：300 mg/kg急速群の雌1例，600 mg/kg低速群の雌雄各1例で赤芽球系細胞の低形成がみられた。

その他：投与局所の潰瘍，皮下の肉芽腫・線維化あるいは血管壁の壊死がBSH投与群の少数にみられた他には，著変がなかった。

(Table 5)

8. 血中ホウ素濃度

投与5分後の血中ホウ素濃度は，急速群では投与量に比例した値を示し，明らかな雌雄差はなかった。低速群の投与後5分値は，急速群の同用量と比較する

Table 5. Main microscopic findings in rats received a single intravenous dose of BSH.

Day of autopsy and findings		Dosing speed		3 min/rat				30 min/rat	
		Dose(mg/kg)		Cont.				600	
		Sex		♂	♀	♂	♀	♂	♀
Days 0~2(dead cases)	No. observed			0	0	0	0	6	7
Kidney, tubular necrosis								1	6
Lung, congestion/edema/hemorrhage								6	7
Liver, hepatocyte, degeneration/necrosis								2	6
Heart, ventricular wall, hemorrhage/necrosis								1	4
Pancreas, hemorrhage								1	1
Thymus, lymphorrhexis								1	6
Pituitary, anterior lobe cell, vacuolization								1	4
Whole brain, hemorrhage								4 a	3 b
Day 1(scheduled kill)	No. observed			4	4	4	4	2	1
Kidney, tubular necrosis								3	2
Lung, congestion/edema/hemorrhage				1	1	1	1	1	1
Liver, hepatocyte, degeneration/necrosis								2	2
Thymus, lymphorrhexis								1	1
Pituitary, anterior lobe cell, vacuolization								2	
Whole brain, hemorrhage									1
Day 7(scheduled kill)	No. observed			4	4	4	4	0	0
Kidney, tubular regeneration								2	1
Lung, congestion/edema/hemorrhage				1	1			2	

No remarkable changes were observed both in the 3 min/rat and 30 min/rat 100 mg/kg groups.

Figures represent numbers of rats affected.

a, b, c, d, e, Numbers of rats observed reduced due to autolysis as follows: a6→5, b7→5, c4→3, d4→3, and e4→2.

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

Photo 1. Single dose study. Lung from a male rat died on day 0 after receiving a bolus dose of 600 mg/kg. Congestion and perivascular edema. H-E, $\times 97$.

Photo 2. Single dose study. Kidney from a female rat killed on day 1 after receiving a bolus dose of 300 mg/kg. Proximal tubular necrosis. H-E, $\times 97$.

と、低値(約60~80%)を示したものの、投与速度の差(10倍)に比べ顕著な差ではなかった。各群ともに投与後時間の経過に従い血中ホウ素濃度は低下したが、投与量の増大とともに消失が遅延する傾向を示した。24時間値を雌雄間で比較すると、300 mg/kg急速群では雌で高濃度を示した。しかし、600 mg/kg群では急速群及び低速群ともに高濃度を維持している例が多く、明らかな雌雄差もなかった。投与後7日には、定量下限以下まで低下した例が多かった。なお、対照群ではいずれの時点においても定量下限以下であった。(Table 6)

2 週間反復静脈内投与毒性試験

1. 一般状態

300 mg/kg群の雌雄で、投与終了直後から2分以内の活動性の低下、異常歩行、呼吸抑制が観察された。これら症状のうち、呼吸抑制は投与期間初期(投与2日まで)に限って発現したが、活動性の低下及び異常歩行は投与期間を通じて認められた。300 mg/kg群の雄1例は、上記症状に加え投与6日からい瘦を示し、投与8日に死亡した。また、対照群の雄1例が投与5日に保定器内での窒息により事故死した。

他に、尾部投与局所の腫脹あるいは痂皮、投与時の

尾部の外傷が散見された。

2. 体重

体重増加の抑制が、300 mg/kg群の雄で投与期間を通じて、雌で投与期間初期に認められ、100 mg/kg群の雄でも投与期間を通じて軽度な体重増加抑制がみられた。回復試験期間には、300 mg/kg群の雄は順調な増加を示したが、対照群に比べ依然として低値を示した。(Fig.2)

3. 摂餌量及び飼料効率

摂餌量は、雌雄共に100 mg/kg以上の群で減少を示し、雌では30 mg/kg群でも軽度な減少が認められた。回復試験期間には対照群との間に差はなかった。飼料効率は、雌雄ともに100 mg/kg以上の群で投与期間初期に低下したが、以降は変化がなかった。(Fig.3)

4. 摂水量

投与期間、回復試験期間を通じて、BSH投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

Photo 3. Single dose study. Kidney from a male rat killed on day 7 after receiving a bolus dose of 300 mg/kg. Tubular regeneration. H-E, $\times 97$.

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

Table 6. Whole blood levels of boron(^{10}B) in rats received a single intravenous dose of BSH.

Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	^{10}B concentration ($\mu\text{g/g}$)			
				Time after administration			day 7
				5 min	2 hrs	24 hrs	
Male			—	<0.5	<0.4	<0.6	<0.5
	A	Control	(3min./rat)	(4)	(4)	(4)	(4)
			100	103.7 a)	30.3	1.0	<0.5
	B	BSH	(3min./rat)	± 7.6 (4)	± 5.8 (4)	± 0.2 (4)	(4)
			300	301.0	131.7	3.2	<0.5
	C	BSH	(3min./rat)	± 15.3 (4)	± 9.7 (4)	± 0.2 (4)	(4)
			600	575.8	384.3	112.2	
	D	BSH	(3min./rat)	± 6.4 (2)	± 37.1 (2)	± 26.8 (2)	(0)
			100	77.4	28.2	0.9	<0.5
	E	BSH	(30min./rat)	± 8.9 (4)	± 5.7 (4)	± 0.1 (4)	(4)
			600	405.3	393.2	110.3	0.7
	F	BSH	(30min./rat)	± 94.2 (4)	± 187.1 (4)	± 147.1 (2)	± 1.0 (2)
Female			—	<0.5	<0.5	<0.6	<0.5
	A	Control	(3min./rat)	(4)	(4)	(4)	(4)
			100	82.9	29.3	0.9	<0.6
	B	BSH	(3min./rat)	± 22.3 (4)	± 11.9 (4)	± 0.3 (4)	(4)
			300	258.5	141.1	47.8	0.2
	C	BSH	(3min./rat)	± 13.3 (4)	± 26.9 (4)	± 39.1 (4)	± 0.5 (4)
			600	642.4	441.2	265.6	
	D	BSH	(3min./rat)	± 65.5 (4)	± 60.0 (3)	(1)	(0)
			100	67.4	26.6	0.8	<0.5
	E	BSH	(30min./rat)	± 11.6 (4)	± 5.2 (4)	± 0.2 (4)	(4)
			600	389.1	345.5	77.0	1.8
	F	BSH	(30min./rat)	± 54.9 (4)	± 89.6 (4)	± 67.8 (3)	(1)

a): Mean $\pm$ SD (N).

5. 聴覚検査

投与期間末期及び回復試験期間終了時の検査ともに、異常例はなかった。

6. 眼科学的検査

投与期間末期及び回復試験期間終了時の検査ともに、BSH投与に起因したと考えられる異常は認められなかった。

7. 尿検査

投与期間末期：100 mg/kg以上の群で潜血反応陽性化、沈渣中に上皮細胞の増加がみられた。さらに、300 mg/kg群

Fig.2. Body weight changes in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Fig.3. Food consumption in rats administered BSH intravenously for 14 days.

では沈渣中に白血球の増加、pHの低下傾向が認められ、雌雄各1例では沈渣中に円柱が出現した。沈渣中上皮の増加は30 mg/kg群の雌でも観察された。他に、BSH投与全群でケトン体が陽性を示した。

回復試験期間末期：特記すべき変化は認められなかった。(Table 7)

8. 血液学的検査

投与期間終了時：300 mg/kg群の雌で赤血球数が減少し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量も低値を示した。300 mg/kg群の雄でもヘマトクリット値及びヘモグロビン量は低値を示し、MCV、MCHの低下を伴っていた。白血球系では、300 mg/kg群でリンパ球数増加による総白血球数の増加がみられ、雌では100 mg/kg群でもリンパ球数の増加傾向がみられた。

回復試験期間終了時：300 mg/kg群の雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値、リンパ球数及び総白血球数の高値が、いずれも軽度認められた。(Table 8)

9. 骨髓検査

投与期間終了時及び回復試験期間終了時の検査ともに、骨髓有核細胞数に明らかな変化はなかった。また、投与期間終了時の300 mg/kg群の骨髓細胞型別分類においても、BSH投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

10. 血液化学的検査

投与期間終了時：100 mg/kg以上の群の雄でCaの減少、300 mg/kg群の雌で無機リンの増加がいずれも軽度認められた。また、300 mg/kg群の雌には総コレステロール及びトリグリセライドの軽度な減少がみられ、総コレステロールは100 mg/kg群の雄でも軽度な減少を示した。

回復試験期間終了時：いずれの群にも特記すべき変化はなかった。(Table 9)

11. 肝臓生化学検査

投与期間終了時：300 mg/kg群において、雄で薬物代謝酵素活性の低下、雌ではコレステロールとトリグリセライドの増加及びリン脂質の低下がみられたが、いずれも軽度な変化であった。100 mg/kg以下の群には変化がなかった。

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

Table 7. Urinary findings in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Table 77. Criminy staining in rats administered BSH material orally for 14 days.																																									
Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Volume ml/4hr	Sp.gr.	pH		Color		Protein		Glucose		Ketone		Bilirubin		Occult blood		Urobilinogen		WBC		RBC		Epithel		Crystal		Cast									
								6	7	8	≤	N	R	A	N	R	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	±	±	±	±	-	±	-	±	-	±	-	±
								6	7	8	≤	N	R	A	N	R	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	±	±	±	±	-	±	-	±	-	±	-	±
10	Male	A	Control	-	9	4.5 a) ±0.8	1.033 ±0.005	1b) 5	3	9	0	9	0	9	0	9	0	0	8	1	4	4	1	8	1	0	9	0	0	9	0	0	7	2	0	9	9	0			
		B	BSH	30	6	3.4 ±0.9	1.043* ±0.010	0	4	2	6	0	6	0	6	1	4	1**	6	0	4	2	0	0	5	1**	5	1	0	6	0	0	5	1	0	6	6	0			
		C	BSH	100	6	3.6 ±1.1	1.045** ±0.006	1	4	1	6	0	6	0	6	0	0	6**	6	0	0	6	0	0	6	0**	5	1	0	6	0	0	3	3**	6	6	0				
		D	BSH	300	9	6.3** ±1.7	1.031 ±0.008	5	4	0	9	0	9	0	9	0	0	9**	9	0	0	0	9**	8	1	0	4	4	1	9	0	0	1	8**	9	8	1				
	A	Control	-	10	3.9 ±1.3	1.030 ±0.006	0	6	4	10	0	10	0	10	9	0	1	10	0	7	3	0	8	2	0	8	0	2	100	0	8	1	1	10	10	0					
	B	BSH	30	6	2.3* ±0.7	1.052** ±0.011	2	3	1	6	0	6	0	6	0	3	3**	6	0	4	2	0	0	4	2**	6	0	0	6	0	0	4	2**	6	6	0					
	C	BSH	100	6	2.9 ±0.5	1.039 ±0.007	2	4	0	5	1	5	1	6	0	0	6**	6	0	0	5	1*	3	3	0	2	1	3	5	0	1	0	3	3**	6	6	0				
	D	BSH	300	10	3.6 ±1.4	1.038* ±0.008	10	0	0**	10	0	10	0	10	0	0	10**	10	0	0	0	10**	6	4	0	3	4	3*	6	4	0*	0	1	9**	10	9	1				
13R	Male	A	Control	-	3	3.7 ±0.4	1.037 ±0.009	0	2	1	3	0	3	0	3	0	0	3	0	1	2	0	1	2	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0	3	3	0				
		D	BSH	300	3	3.6 ±0.7	1.041 ±0.007	0	3	0	3	0	2	1	3	3	0	0	2	1	0	1	2	1	2	0	3	0	0	2	0	1	1	1	1	3	3	0			
		A	Control	-	4	3.0 ±1.0	1.038 ±0.008	1	2	1	4	0	4	0	4	4	0	0	4	0	4	0	0	1	3	0	3	1	0	4	0	0	4	0	0	4	4	0			
		D	BSH	300	4	3.7 ±0.5	1.038 ±0.003	0	3	1	4	0	4	0	4	4	0	0	4	0	4	0	0	1	3	0	4	0	0	4	0	0	2	2	0	4	4	0			

N: Normal AN: Abnormal a): Mean ± SD b): No. of rats with the finding.

*, **: Significant difference from control at P<0.05 and P<0.01

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

Table 9. Blood biochemistry in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose mg/dl	T.Pro- g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	A/G	Creati- mg/dl	Urea-N mg/dl	AST U/l	ALT U/l	ALP U/l	LD U/l	CK U/l	LAP U/l	Amylase U/l	Chole- mg/dl	Trigly- mg/dl	T.Bili- mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l	Ca mg/dl	IP mg/dl	Fe μ g/dl	
14	Male	A	Control	-	6	172 a)	5.0	2.6	1.1	0.20	26	90	44	317	192	505	55	1577	58	80	0.06	146	4.2	105	10.2	8.4	136		
						± 7	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 3	± 13	± 8	± 59	± 70	± 311	± 4	± 189	± 8	± 18	± 0.02	± 1	± 0.1	± 1	± 0.3	± 0.8	± 20		
		B	BSH	30	6	175	5.0	2.6	1.1	0.19	24	79	43	308	149	319	52	1595	56	82	0.06	146	4.1	104	10.0	8.4	138		
						± 11	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.01	± 3	± 14	± 12	± 28	± 54	± 118	± 2	± 112	± 6	± 37	± 0.01	± 1	± 0.2	± 1	± 0.2	± 0.3	± 28		
	C	BSH	100	6	173	4.9	2.6	1.1	0.22	26	78	44	329	149	400	54	1569	45**	68	0.06	146	4.2	105	9.6**	8.4	154			
					± 11	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 5	± 11	± 4	± 39	± 45	± 136	± 3	± 109	± 6	± 40	± 0.01	± 0	± 0.2	± 1	± 0.1	± 0.6	± 23			
	D	BSH	300	6	178	5.0	2.6	1.1	0.21	24	104	53	274	255	298	55	1702	52	75	0.06	146	4.1	105	9.7**	8.7	177*			
					± 12	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 3	± 29	± 20	± 31	± 225	± 64	± 3	± 128	± 3	± 28	± 0.01	± 1	± 0.4	± 1	± 0.3	± 0.5	± 22			
	Female	A	Control	-	6	157	5.1	2.7	1.1	0.21	20	86	40	165	163	282	52	1137	67	45	0.05	146	3.9	107	10.0	8.2	161		
						± 16	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 4	± 24	± 13	± 43	± 97	± 83	± 3	± 76	± 7	± 15	± 0.01	± 1	± 0.3	± 1	± 0.3	± 0.4	± 50		
		B	BSH	30	6	146	5.1	2.7	1.1	0.22	23	79	33	179	109	253	53	1050	62	46	0.05	146	3.9	106	9.7	8.4	225		
						± 12	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.04	± 6	± 12	± 8	± 25	± 20	± 59	± 2	± 133	± 4	± 16	± 0.01	± 1	± 0.3	± 1	± 0.2	± 0.5	± 81		
	D	BSH	300	6	153	5.0	2.6	1.1	0.21	19	84	37	155	135	208	56	1268	53**	30	0.06	147	4.2	108	9.7	9.1**	233			
					± 11	± 0.4	± 0.2	± 0.1	± 0.02	± 4	± 17	± 8	± 23	± 56	± 72	± 5	± 142	± 7	± 16	± 0.01	± 2	± 0.1	± 1	± 0.3	± 0.3	± 67			
	14R	Male	A	Control	-	3	182	5.5	2.7	0.9	0.23	27	103	67	254	312	316	55	1676	47	107	0.05	145	4.0	104	10.0	7.6	146	
							± 8	± 0.2	± 0.1	± 0.0	± 0.03	± 3	± 11	± 13	± 37	± 159	± 81	± 3	± 38	± 9	± 25	± 0.01	± 1	± 0.3	± 1	± 0.3	± 0.3	± 15	
D			BSH	300	3	157*	5.4	2.7	1.0	0.23	25	75*	41*	273	115	197	53	1651	44	64	0.04	143	4.3	105	9.7	7.5	134		
						± 5	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.01	± 2	± 2	± 9	± 37	± 21	± 46	± 3	± 27	± 1	± 37	± 0.01	± 1	± 0.2	± 1	± 0.1	± 0.4	± 11		
Female	A	Control	-	4	137	5.6	2.9	1.1	0.28	27	69	32	148	108	172	50	1282	56	35	0.04	146	4.0	108	9.6	6.7	229			
					± 10	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 4	± 9	± 2	± 12	± 12	± 51	± 2	± 214	± 6	± 8	± 0.01	± 1	± 0.2	± 1	± 0.3	± 0.8	± 21			
D	BSH	300	4	149	5.4	2.8	1.1	0.22**	27	66	29	159	115	142	47	1158	64	32	0.03	146	3.6	110	9.5	7.2	235				
				± 15	± 0.4	± 0.1	± 0.1	± 0.02	± 6	± 9	± 5	± 70	± 35	± 31	± 4	± 150	± 8	± 10	± 0.01	± 1	± 0.3	± 1	± 0.2	± 0.3	± 46				

a): Mean $\pm$ SD.*, **: Significant difference from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$.

Table 10. Liver biochemistry in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Abs. Wt g	Protein mg/g	Chole-sterol mg/g	Phospho-lipide mg/g	Trigly-ceride mg/g	Cyt. P-450 nmol/g	Coumar-DMase unit/g	Coumar-DEase unit/g	Coumar-DPase unit/g
14	Male	A	Control	-	6	12.56a) ±0.94	238 ±8	2.43 ±0.12	33.1 ±0.8	8.4 ±1.8	31.2 ±4.2	61.2 ±6.8	75.1 ±8.5	85.5 ±17.0
		B	BSH	30	6	12.40 ±0.49	242 ±5	2.79 ±0.40	33.2 ±1.7	11.2 ±3.8	30.9 ±3.5	64.1 ±4.8	80.0 ±7.9	89.5 ±10.8
		C	BSH	100	5	11.39 ±1.13	247 ±4	2.65 ±0.15	32.3 ±1.7	8.9 ±1.5	29.9 ±2.2	61.7 ±8.1	74.3 ±7.5	77.9 ±6.6
		D	BSH	300	6	12.40 ±0.78	238 ±5	3.14 ±0.84	31.5 ±1.3	12.0 ±5.8	28.0 ±3.4	47.0** ±5.9	61.0* ±9.0	67.2* ±11.2
	Female	A	Control	-	6	8.93 ±1.24	244 ±12	2.64 ±0.13	33.3 ±1.9	9.0 ±2.9	26.1 ±3.5	31.1 ±6.5	25.9 ±5.5	5.9 ±1.1
		B	BSH	30	6	7.70 ±0.56	248 ±9	2.65 ±0.20	33.6 ±1.0	9.2 ±2.0	27.1 ±1.7	35.6 ±4.2	28.3 ±1.7	6.7 ±0.7
		C	BSH	100	6	8.29 ±0.53	252 ±11	2.55 ±0.14	32.4 ±1.6	11.5 ±3.3	25.6 ±3.0	33.4 ±4.7	27.6 ±3.3	6.5 ±0.9
		D	BSH	300	6	9.33 ±1.35	240 ±15	3.38* ±0.94	31.1* ±0.7	16.0** ±5.1	24.1 ±3.9	32.8 ±3.1	27.0 ±2.3	6.2 ±0.9
	Male	A	Control	-	3	16.00 ±2.18	238 ±12	2.46 ±0.29	31.4 ±1.9	8.8 ±4.5	27.3 ±3.3	53.3 ±4.6	60.3 ±9.6	67.9 ±19.6
		D	BSH	300	3	14.04 ±0.72	245 ±3	2.65 ±0.23	31.5 ±1.2	10.7 ±3.6	24.3 ±0.9	52.1 ±2.6	65.1 ±4.4	69.1 ±6.6
14R	A	Control	-	4	9.78 ±1.72	244 ±7	244 ±7	2.71 ±0.10	33.5 ±2.0	10.4 ±2.4	26.7 ±1.5	32.9 ±8.2	27.2 ±4.1	7.4 ±2.6
	D	BSH	300	4	10.19 ±1.38	244 ±11	244 ±11	2.73 ±0.11	35.5 ±1.9	9.3 ±1.8	26.7 ±1.5	35.4 ±1.3	30.4 ±3.5	7.3 ±0.6

a): Mean ± SD.

*, **: Significant difference from control at P<0.05 and P<0.01.

回復試験期間終了時：明らかな変化は認められなかった。(Table 10)

12. 器官重量

投与期間終了時：腎臓重量の増加が300 mg/kg群の雌雄で認められた。他に、雄に限って、胸腺重量の減少が100 mg/kg以上の群で、顎下腺重量の減少傾向が300 mg/kg群に認められた。

回復試験期間終了時：腎臓重量の増加が300 mg/kg群の雌において依然として認められたが、雄ではほぼ回復していた。(Table 11)

13. 病理検査

1) 死亡例

投与5日に死亡した対照群の雄1例では、気管腔に食餌性の異物が認められ、保定器内での窒息による事故死と判断した。

投与8日に死亡した300 mg/kg群の雄1例では、肺のうっ血・水腫、腎臓髄質外層の鉍質沈着(石灰沈着)、胃壁及び大動脈壁の鉍質沈着が高度であった。他に、肝細胞の空胞化・単細胞壊死、大腿骨における骨髓の線維化・破骨細胞の活性化・骨吸収の亢進、脾臓

の白脾萎縮、リンパ節の出血・リンパ球減少などが認められた。

2) 投与期間終了時

腎臓：肉眼的に300 mg/kg群の雄4例、雌3例に腫脹が認められた。光顕的には雌雄各2例に髄質外層の尿細管(近位尿細管直部)の再生がみられ(Photo 4)、これらのうち雌雄各1例は尿細管周囲の線維化、他の雌1例は尿細管の鉍質沈着を伴っていた。他に腎盂の炎症性細胞浸潤が300 mg/kg群の雌2例にみられ、うち1例には腎盂上皮の過形成も認められた。

投与局所：皮下に線維化あるいは炎症性細胞浸潤などが多数例にみられたが、対照群と300 mg/kg群との間に明らかな差はなかった。

その他：300 mg/kg群において、雌1例の肝臓及び脾臓に髄外造血の亢進、雄1例の副腎に束状層細胞の空胞化が認められた。

3) 回復試験終了時

対照群と質的、量的に差のある変化を示す器官はなかった。

14. 血中ホウ素濃度測定

初回投与時の投与5分後のホウ素濃度は投与量に

Photo 4. 2-week repeated dose study. Kidney from a female rat received 300 mg/kg for 14 days. Tubular regeneration and tubular mineralization in outer medulla. H-E, $\times 195$

Table 11. Organ weights in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Absolute																				
Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Fin.BW g	Heart g	Lung g	Kidney g	Liver g	Spleen g	Submax g	Thymus mg	Brain g	Pituitary mg	Adrenal mg	Testis g	Prostate g	Ovary mg	Uterus g
14	Male	A	Control	-	6	260 a)	0.88 ± 0.05	1.07 ± 0.06	2.03 ± 0.14	12.56 ± 0.94	0.70 ± 0.06	0.52 ± 0.03	630 ± 33	1.93 ± 0.09	9.5 ± 1.1	44.0 ± 2.1	2.79 ± 0.19	0.26 ± 0.03	86.3 ± 10.2	0.54 ± 0.29
		B	BSH	30	6	259 ± 12	0.94 ± 0.07	1.09 ± 0.09	2.10 ± 0.14	12.40 ± 0.94	0.70 ± 0.06	0.52 ± 0.03	596 ± 33	1.95 ± 0.09	9.6 ± 1.1	42.5 ± 2.1	2.77 ± 0.19	0.27 ± 0.03	85.1 ± 9.4	0.37 ± 0.06
		C	BSH	100	6	245* ± 14	0.87 ± 0.07	0.99 ± 0.09	1.90 ± 0.14	11.48 ± 0.94	0.60* ± 0.06	0.48 ± 0.04	458** ± 33	1.84 ± 0.06	8.6 ± 1.1	38.5 ± 2.1	2.73 ± 0.19	0.24 ± 0.06	79.3 ± 9.4	0.45 ± 0.20
		D	BSH	300	6	240** ± 12	0.89 ± 0.07	1.08 ± 0.09	2.35** ± 0.14	12.40 ± 0.94	0.74 ± 0.06	0.44** ± 0.04	503** ± 33	1.90 ± 0.06	9.4 ± 1.1	43.6 ± 2.1	2.79 ± 0.19	0.24 ± 0.06	85.9 ± 13.7	0.38 ± 0.07
	Female	A	Control	-	6	191 ± 10	0.73 ± 0.07	0.98 ± 0.07	1.49 ± 0.03	8.93 ± 1.24	0.73 ± 0.06	0.42 ± 0.02	464 ± 33	1.86 ± 0.06	11.6 ± 1.2	57.6 ± 5.6	3.32 ± 0.19	0.35 ± 0.14	86.3 ± 10.2	0.54 ± 0.29
		B	BSH	30	6	181 ± 10	0.69 ± 0.07	0.92 ± 0.09	1.51 ± 0.12	7.70 ± 0.56	0.50 ± 0.07	0.42 ± 0.02	486 ± 33	1.83 ± 0.06	11.2 ± 1.2	56.6 ± 5.6	3.38 ± 0.19	0.37 ± 0.14	85.1 ± 9.4	0.37 ± 0.06
		C	BSH	100	6	182 ± 10	0.69 ± 0.07	0.92 ± 0.09	1.51 ± 0.12	8.29 ± 0.56	0.66 ± 0.06	0.41 ± 0.02	405 ± 33	1.82 ± 0.06	10.5 ± 1.2	57.0 ± 5.6	3.36 ± 0.19	0.36 ± 0.14	89.4 ± 10.2	0.46 ± 0.20
		D	BSH	300	6	185 ± 16	0.71 ± 0.11	1.00 ± 0.14	1.93** ± 0.46	9.33 ± 1.35	0.76 ± 0.06	0.41 ± 0.02	451 ± 33	1.76 ± 0.06	10.8 ± 1.2	52.1 ± 7.5	3.36 ± 0.19	0.36 ± 0.14	85.9 ± 13.7	0.38 ± 0.07
	14R	A	Control	-	3	333 ± 24	1.10 ± 0.17	1.20 ± 0.08	2.32 ± 0.31	16.00 ± 2.18	0.77 ± 0.03	0.59 ± 0.08	468 ± 25	2.00 ± 0.10	9.9 ± 1.2	52.0 ± 14.3	3.32 ± 0.19	0.35 ± 0.14	86.3 ± 10.2	0.54 ± 0.29
		D	BSH	300	3	306 ± 13	1.08 ± 0.09	1.23 ± 0.04	2.52 ± 0.06	14.04 ± 0.72	0.89 ± 0.07	0.53 ± 0.03	315 ± 105	1.98 ± 0.09	10.1 ± 1.6	50.2 ± 11.6	3.38 ± 0.19	0.37 ± 0.14	85.1 ± 9.4	0.37 ± 0.06
		A	Control	---	4	228 ± 30	0.81 ± 0.11	0.99 ± 0.09	1.53 ± 0.20	9.78 ± 1.72	0.57 ± 0.07	0.43 ± 0.02	411 ± 58	1.83 ± 0.10	13.1 ± 1.9	68.5 ± 12.3	3.32 ± 0.19	0.35 ± 0.14	89.5 ± 10.2	0.68 ± 0.17
		D	BSH	300	4	219 ± 13	0.84 ± 0.06	1.07 ± 0.04	2.02* ± 0.33	10.19 ± 1.38	0.64 ± 0.14	0.47 ± 0.04	399 ± 100	1.88 ± 0.01	11.2 ± 1.8	69.2 ± 13.4	3.38 ± 0.19	0.37 ± 0.14	104.8 ± 19.5	0.53 ± 0.08
Relative																				
Test day	Sex	Group	Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Fin.BW g	Heart g%	Lung g%	Kidney g%	Liver g%	Spleen g%	Submax g%	Thymus mg%	Brain g%	Pituitary mg%	Adrenal mg%	Testis g%	Prostate g%	Ovary mg%	Uterus g%
14	Male	A	Control	-	6	260 a)	0.34 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.78 ± 0.04	4.82 ± 0.21	0.27 ± 0.02	0.20 ± 0.01	243 ± 20	0.74 ± 0.03	3.7 ± 0.4	16.9 ± 1.1	1.07 ± 0.08	0.10 ± 0.01	45.2 ± 5.2	0.28 ± 0.14
		B	BSH	30	6	259 ± 12	0.36 ± 0.01	0.42 ± 0.02	0.81 ± 0.04	4.79 ± 0.21	0.27 ± 0.02	0.20 ± 0.01	229 ± 20	0.75 ± 0.03	3.7 ± 0.4	16.4 ± 1.1	1.07 ± 0.08	0.11 ± 0.01	47.2 ± 5.2	0.20 ± 0.14
		C	BSH	100	6	245* ± 14	0.36 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.77 ± 0.04	4.69 ± 0.21	0.25 ± 0.03	0.19 ± 0.02	187** ± 24	0.76 ± 0.05	3.5 ± 0.4	15.7 ± 1.8	1.12 ± 0.10	0.10 ± 0.01	43.8 ± 6.1	0.25 ± 0.04
		D	BSH	300	6	240** ± 12	0.37 ± 0.02	0.45* ± 0.04	0.98** ± 0.17	5.16* ± 0.47	0.31 ± 0.13	0.18 ± 0.01	210 ± 41	0.79 ± 0.07	3.9 ± 0.6	18.2 ± 2.8	1.16 ± 0.05	0.10 ± 0.01	46.5 ± 6.6	0.21 ± 0.05
	Female	A	Control	-	6	191 ± 10	0.38 ± 0.03	0.51 ± 0.04	0.78 ± 0.04	4.66 ± 0.47	0.38 ± 0.20	0.22 ± 0.01	243 ± 43	0.97 ± 0.04	6.1 ± 0.7	30.2 ± 3.0	1.00 ± 0.02	0.10 ± 0.04	45.2 ± 5.2	0.28 ± 0.14
		B	BSH	30	6	181 ± 10	0.38 ± 0.04	0.51 ± 0.06	0.84 ± 0.05	4.26 ± 0.28	0.28 ± 0.03	0.23 ± 0.02	208 ± 30	1.02 ± 0.05	6.2 ± 0.5	31.3 ± 1.8	1.02 ± 0.05	0.10 ± 0.04	47.2 ± 5.2	0.20 ± 0.14
		C	BSH	100	6	182 ± 10	0.38 ± 0.04	0.51 ± 0.06	0.83 ± 0.05	4.57 ± 0.37	0.37 ± 0.03	0.23 ± 0.02	224 ± 34	1.00 ± 0.05	5.8 ± 0.6	31.4 ± 2.9	1.00 ± 0.05	0.10 ± 0.04	43.8 ± 6.1	0.25 ± 0.04
		D	BSH	300	6	185 ± 16	0.38 ± 0.04	0.54 ± 0.05	1.04** ± 0.17	5.04 ± 0.47	0.41 ± 0.13	0.22 ± 0.01	244 ± 41	0.96 ± 0.07	5.8 ± 1.0	28.2 ± 2.8	1.00 ± 0.05	0.10 ± 0.04	46.5 ± 6.6	0.21 ± 0.05
	14R	A	Control	-	3	333 ± 24	0.33 ± 0.03	0.36 ± 0.01	0.70 ± 0.06	4.79 ± 0.38	0.23 ± 0.01	0.18 ± 0.01	141 ± 102	0.60 ± 0.02	3.0 ± 0.3	15.6 ± 3.3	1.00 ± 0.13	0.10 ± 0.04	45.2 ± 5.2	0.28 ± 0.14
		D	BSH	300	3	306 ± 13	0.35 ± 0.03	0.40* ± 0.02	0.82* ± 0.02	4.59 ± 0.10	0.29** ± 0.02	0.17 ± 0.00	102 ± 31	0.65 ± 0.02	3.3 ± 0.4	16.3 ± 3.1	1.11 ± 0.12	0.12 ± 0.02	47.2 ± 5.2	0.20 ± 0.14
		A	Control	-	4	228 ± 30	0.36 ± 0.02	0.44 ± 0.01	0.67 ± 0.02	4.28 ± 0.28	0.25 ± 0.03	0.19 ± 0.01	184 ± 40	0.81 ± 0.10	5.8 ± 0.3	30.1 ± 3.4	1.00 ± 0.13	0.10 ± 0.04	39.1 ± 3.4	0.31 ± 0.12
		D	BSH	300	4	219 ± 13	0.38 ± 0.03	0.49** ± 0.01	0.92* ± 0.10	4.65 ± 0.36	0.29 ± 0.05	0.21 ± 0.01	181 ± 38	0.86 ± 0.05	5.1 ± 0.9	31.6 ± 5.8	1.11 ± 0.12	0.12 ± 0.02	47.9 ± 8.7	0.24 ± 0.05

a): Mean ± SD.

*, **: Significant difference from control at P<0.05 and P<0.01.

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

ほぼ比例した値を示し、明らかな雌雄差はなかった。また、各群共に投与後時間の経過とともにホウ素濃度は低下したが、投与量の増大とともに血中ホウ素の消失が遅延する傾向を示した。14回反復投与後の各時点のホウ素濃度は、初回投与時との間に明らかな差はみられず、反復投与による血中ホウ素の蓄積や動態変化は認められなかった。休薬2週後にはいずれの群も定量下限以下となった。(Table 12)

考 察

中性子捕捉療法による悪性脳腫瘍の治療に使用されるホウ素化合物BSHの安全性評価のため、ラットを用いて100, 300及び600 mg/kgの単回静脈内投与試験及び30, 100及び300 mg/kgの2週間反復静脈内投与試験

を実施した。単回投与試験では投与速度の毒性への影響についても検討した。

単回投与時の中毒死例は、投与速度に関係なく、600 mg/kg群で発生した。死に至る経過は、投与直後から全身硬直、呼吸抑制、活動性低下及び異常歩行等の後、投与後10分以内に死亡する即時型と投与5時間後から2日後に死亡する遅延型に大別された。また、死亡率に明らかな性差並びに投与速度による差はなかったが、雄の急速群では即時死例が、雌では投与速度に関係なく遅延死例が多かった。死亡例の病理検査では、即時死例は循環障害を示唆する肺のうっ血・水腫、遅延死例は腎障害が主病変であり、これらが主な死因と推察された。2週間投与試験における中毒死例は300 mg/kg群で雄1例発生し、肺のうっ血及び腎障害が高度であり、随伴所見と考えられる(Snell,1967)骨障害、胃壁や

Table 12. Whole blood levels of boron(^{10}B) in rats administered BSH intravenously for 14 days.

Sex	Dose of BSH	^{10}B concentration ($\mu\text{g/g}$)						
		Time after administration						
		day 0			day 13			day 28
		5 min	2 hrs	24 hrs	5 min	2 hrs	24 hrs	
Male	Control	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<0.5	<0.6	<0.6
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(3)
	30 mg/kg	37.2 a) ± 28.5	10.1 ± 10.5	0.3 ± 0.5	28.2 ± 9.3	6.0 ± 1.9	0.4 ± 0.3	
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
	100 mg/kg	77.3 ± 43.2	31.5 ± 17.0	1.9 ± 1.3	90.8 ± 12.1	36.1 ± 3.9	2.5 ± 0.9	
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
	300 mg/kg	275.2 ± 27.9	135.4 ± 31.2	4.9 ± 1.5	240.5 ± 24.8	130.4 ± 23.9	5.8 ± 2.3	<0.5
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(3)
Female	Control	<0.5	0.1	<0.7	<0.5	<0.5	<0.6	<0.6
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(4)
	30 mg/kg	35.0 ± 5.1	8.6 ± 2.4	0.2 ± 0.3	49.5 ± 66.0	18.2 ± 25.9	0.8 ± 1.0	
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
	100 mg/kg	85.9 ± 40.5	35.0 ± 11.8	2.4 ± 1.6	98.1 ± 26.8	45.1 ± 7.2	2.9 ± 1.5	
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
	300 mg/kg	244.0 ± 15.5	139.9 ± 36.6	17.0 ± 17.1	245.1 ± 14.5	123.1 ± 26.4	9.4 ± 7.2	<0.5
		(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(4)

a): Mean $\pm$ SD (N).

大動脈壁の鉍質沈着が認められた。

BSHによる腎障害は、単回投与試験、2週間反復投与試験ともに300 mg/kg以上の投与群で発現した。また、その組織像は近位尿細管壊死を特徴とし、単回投与7日後及び2週間反復投与後には壊死後の再生であった。これらの事実は、BSHの腎毒性が初回投与量に依存し、反復投与によって増強することなく、むしろ再生に向かうことを示唆した。なお、単回投与では、300 mg/kg群の腎組織障害発生率は雌で頻度が高かった。しかし、2週間投与試験で腎障害に性差は認められず、BSHのラットにおける腎障害性に性差はないと判断した。単回投与時の血中ホウ素濃度測定において300 mg/kg急速群の24時間値が雌で高濃度を示したが、これも腎障害が発生した個体で排泄が遅延した結果と解釈された。反復投与試験では、100 mg/kg以下の群でも腎障害発生を疑わせる変化、即ち尿検査では沈渣中上皮細胞の増加や潜血反応の陽性化、血液化学的検査ではCaの減少がみられたが、形態学的には変化が認められなかった。従って、これら変化の毒性学的意義は少ないと判断した。

ホウ素化合物による腎障害は、BSHのようなケージ型のボロン化合物のみならず(Janku *et al.*,1993 ; Miura *et al.*,1992), 3フッ化ホウ素でも報告があり(Rusch *et al.*,1986), ホウ素化合物に共通したものと考えられる。BSH投与後のホウ素の組織分布は、Jankuら(1993)のウサギでの成績と同様、特に腎臓に高濃度に集中し(Yamaguchi *et al.* 投稿中), このことがホウ素化合物による腎障害に深く関与していることを示唆した。

血液学的検査では、単回投与、2週間反復投与試験ともに、腎障害発生量である300 mg/kg以上の群で貧血傾向が認められ、単回投与試験では骨髓に赤芽球系細胞の低形成も散見された。本化合物による赤血球減少はウサギでも報告があり(Janku *et al.*,1993), BSHの血液毒性が疑われるが、腎障害に起因したエリスロポイエチン低下によるもの(McGonigle *et al.*,1984)と解釈された。なお、単回投与翌日に100 mg/kg低速群を除いたBSH投与全群の雄に赤血球数の減少が認められ、脾臓では髄外造血の亢進がみられたが、これらについてはホウ素濃度測定用の採血が主因と思われた。

単回投与試験では他に、肝細胞の変性、心臓の出血・壊死、リンパ組織のリンパ球の核崩壊、下垂体前葉細胞の空胞化、脳・脾臓の出血等が認められ、血液化学的検査ではAST, LD, CK及びアミラーゼ活性の上昇、総コレステロール及びグルコースの減少が認め

られたが、これらは致死量である600 mg/kg群に限って認められた変化であり、総コレステロールの減少を除いて300 mg/kgの2週間反復投与では認められなかった。また、以上の障害には明らかな投与速度による差並びに性差はなかった。器官重量でみられた副腎重量の増加、胸腺重量の減少はBSHの毒性による二次的なストレスに起因したものと思われた。反復投与試験では、血液化学的検査及び肝臓生化学検査で主として300 mg/kg群に脂質の軽度な変動がみられたが、毒性学的意義はないと判断した。

単回投与毒性に対する投与速度の影響については、BSHの毒性を同用量間で比較すると顕著な差は認められず、BSHのラットにおける毒性は投与速度を遅くしても軽減されないことが示唆された。このことは、投与速度を10倍遅くしても血中ホウ素濃度推移に大きな差がないことから裏付けられた。

反復投与試験の尿検査において、BSH投与全群でケトン体の陽性化が認められた。しかし、定性試験紙(BMテスト9-RL)に対してBSH投与製剤が強いケトン体陽性反応を示すこと(塩野義製薬社内資料), BSHの主要排泄経路が尿であること(Yamaguchi *et al.* 投稿中), さらに単回投与試験で投与24時間後からの採尿ではケトン体に異常がなかったことから、尿中に排泄されたBSHあるいはその代謝物が陽性反応に関与したと考えられた。

以上のように、BSHのラット単回静脈内投与時の致死量は600 mg/kg, 主な死因は、即時死例では循環障害、遅延死例では腎障害であった。また、ラットに2週間反復静脈内投与時の無毒性量は体重増加抑制のみられない30 mg/kg/日と判断した。

参考文献

- Gad, S. C. and Weil, C. S. (1982): Statistics for toxicologists. In Principles and Method of Toxicology (Hayes, A. W. ed), pp. 273-320, Raven Press, New York
- Janku, E., Buchar, E. and Jiricka, Z. (1993): Nephrotoxicity of borocaptate after short-term administration in rabbits. *Toxicol.*, **79**, 99-108
- McGonigle, R. J. S., Wallin, J. D., Shadduck, R. K. and Fisher, J. W. (1984): Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int.*, **25**, 437-444

Toxicity study of boron compound BSH in rats.

- Miura,M., Micca,P.L., Heinrichs,J.C., Gabel,D., Fairchild,R.G. and Slatkin, D.N.(1992) : Biodistribution and toxicity of 2,4-divinylnido-o-carboranyldeutero-porphyrin IX in mice. *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 467-476
- Nakagawa,Y. and Hatanaka,H.(1996a) : Recent study of boron neutron capture therapy for malignant brain tumor in Japan. In *Cancer Neutron Capture Therapy* (Mishima Y.,ed) pp.717-724, Plenum Press, New York
- Nakagawa,Y., Pooh,K., Kageji,T., Kitamura,K., Komatsu,H., Tsuji,F., Hatanaka,H. and Minobe,T.(1996b) : Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors in children. In *Cancer Neutron Capture Therapy* (Mishima Y.,ed) pp.725-731, Plenum Press, New York
- Nakagawa,Y. and Hatanaka,H.(1997) : Boron neutron capture therapy. *Clinical brain tumor studies. J. Neuro-Oncol.*, **33**, 105-115
- Rusch,G.M., Hoffman,G.M., McConnell,R.F. and Rinehart,W.E.(1986) : Inhalation toxicity studies with boron trifluoride. *Toxicol., Appl. Pharmacol.*, **83**, 69-78
- Snell,K.C.(1967) : Renal disease of the rats. In *Pathology of laboratory rats and mice* (Cotchin,E, and Roe,F.C., eds), pp.105-147, Blackwell Scientific Publ., Oxford and Edinburgh
- Yamaguchi,T., Nakajima,Y., Miyamoto,H., Mizobuchi,M., Kamazu,T., Kadono,K., Nakamoto,K. and Ikeuchi,I. : Distribution and excretion of boron after intravenous administration of disodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate to rat. *J.Toxicol.Sci.*, **23**, suppl IV. 577-585.
- 吉村功 編著 (1987): 基本的な検定法, 毒性・薬効データの統計解析, pp. 28-92, サイエンティスト社, 東京