

有害性総合評価表

物質名:三酸化二アンチモン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性:LC₅₀ 情報なし 経口毒性:LD₅₀ = 34,600 mg/kg bw 以上 経皮毒性:LD₅₀ = 7,904 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性:LC₅₀ 情報なし 経口毒性:LD₅₀ 情報なし 経皮毒性:LD₅₀ 情報なし</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性:LD₅₀ 情報なし</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ラットに三酸化二アンチモン 2,760 mg/m³を4 時間吸入ばく露した試験で、肺の軽度の限局性変色、白色巣がみられた。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性:あり</p> <p>根拠:アンチモンフューム及び三酸化二アンチモン粉じんは、全身（皮膚）ばく露によってアンチモン皮疹と呼称される皮膚炎を発症し、色素沈着、水疱性あるいは膿疱性発疹を前腕、胴体、顔などに生ずる。特に、夏場や高温作業で発症する。したがって、アンチモンフューム、三酸化二アンチモンは皮膚刺激性を示す。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性又は眼刺激性:あり</p> <p>根拠:三酸化二アンチモン 100 mg を眼に適用した試験で、重度の刺激性が認められた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性:判断できない。</p> <p>職業性に曝露された皮膚炎患者のパッチテスト結果から、三酸化二アンチモンは皮膚感作性を有することが示唆されているが、事例が少なく、皮膚感作性の有無について現時点では判断できない。</p> <p>呼吸器感作性:報告なし</p>
エ 反復投与	<p>反復投与毒性:あり</p>

<p>毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>NOAEL = 0.51 mg/m³ (0.43 mg Sb/ m³相当) (三酸化二アンチモン:ラット、吸入ばく露、24ヶ月間試験 (12ヶ月間ばく露))</p> <p>根拠:雌雄のF344ラットに三酸化二アンチモン 0、0.05、0.5、5.0 mg/m³ (実測濃度: 0、0.06、0.51、4.50 mg/m³、0、0.05、0.43、3.76 mg Sb/m³相当) (粒径: 0.63 μm) を6時間/日、5日/週、12ヶ月間全身吸入ばく露し、その後12ヶ月間の観察期間を設けた。雌雄の0.05 mg/m³ 以上の群に肺胞マクロファージ及び外来性微粒子を含む肺胞マクロファージの増加、血管周囲/細気管支周囲リンパ組織に外来性微粒子を含むマクロファージの増加、雌に用量に関連しない白内障の増加、5.0 mg/m³群では重篤度が中等度以上の間質性肺炎、間質性線維症、肉芽性炎症、細気管支/肺胞過形成がみられた。また、ばく露終了時の肺中の総三酸化二アンチモン量から求めた三酸化二アンチモンの肺からのクリアランスは、ばく露濃度の増加とともに低下し、5.0 mg/m³群では半減期が80%増大した。</p> <p>本有害性評価書では、肺クリアランス低下に伴う炎症性障害の病理組織所見は 5.0 mg/m³群から明確に認められることから、NOAELは0.51 mg/m³ (0.43 mg Sb/ m³相当)であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠:種差(10)</p> <p>評価レベル = 0.032 mg Sb/m³</p> <p>計算式:0.43 mg Sb/ m³×6/8×1/10=0.032 mg Sb/m³</p> <p>[神経毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・三酸化二アンチモン投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。 ・三酸化二アンチモンにばく露された労働者への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。
<p>オ 生殖・発生毒性</p>	<p>三酸化二アンチモン</p> <p>生殖・発生毒性:判断できない</p> <p>根拠:母体毒性が認められた報告はあるが、生殖に対する影響が不明なことから、生殖・発生毒性については判断できないとした。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL: 6.3 mg/m³ (三酸化二アンチモンとして)</p> <p>根拠:雌 SD ラットに三酸化二アンチモンを、Sb₂O₃として 2.6、4.4、6.3 mg/m³ エアロ (Sb₂O₃純度 99.86%の微粒子で、MMAD は 1.59 - 1.82 μm) を、妊娠 0 日から妊娠 19 日まで、1日 6 時間鼻部吸入ばく露し、妊娠 20 日に帝王切開して、児動物を取り出した。母動物には、死亡や体重増加の抑制はみられず、赤血球数</p>

	<p>(RBC)にもばく露の影響は認められなかった。母動物の肺病理組織所見では、微粒子を貪食した肺胞マクロファージの集積、急性の炎症巣、II型細胞の増殖が用量依存性に増加した。母動物の肺重量の増加と急性肺炎は 2.6 mg/m³ 群から認められたが、体重と摂餌量には変化はなかった。同腹児の数はばく露群と対照群の間に有意な差はなかった。子宮内での胎児の吸収や着床後の消失は 6.3 mg/m³ 群で増加傾向を示したが、統計的な有意差が認められず、ヒストリカルコントロール値の範囲内であった。胎児の体重、性比、骨格奇形と骨化遅延はばく露群と対照群の間に有意差はなかった。6.3 mg/m³ 群にばく露された母動物 1 匹の児から無眼球症がみられたが、外表検査では、奇形も変異も認められなかった。母動物の毒性(肺重量の増加とII型細胞の増殖)は 2.6 mg/m³ 群から認められたが、体重と摂餌量には変化はなかった。なお、本試験は US.EPA Health Effects Test Guideline および OECD Test Guideline No.414 に準拠して実施された。</p> <p>不確実性係数 UF = 10 根拠:種差(10) 評価レベル =0.47 mg Sb₂O₃/m³ (Sbとして 0.2 mg/m³相当) 計算式:6.3 mg/m³×6/8×1/10=0.47 mg/m³</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)</p>	<p>三酸化二アンチモン 遺伝毒性:あり 根拠:<i>In vitro</i> では突然変異試験は陰性を示し、染色体異常、姉妹染色分体交換及び DNA 損傷試験で陽性を示した。<i>In vivo</i> では、染色体異常試験はマウス経口単回投与では陰性、マウス経口反復投与では陽性を示した。小核試験および不定期 DNA 合成では陰性であった。三酸化二アンチモンに職業ばく露した男性労働者を対象としたリンパ球を用いたコメットアッセイで高濃度ばく露群(0.12 μg Sb/m³)で陽性を示した。</p> <p>本有害性評価書では、三酸化二アンチモンには遺伝毒性があり、肺過負荷を引き起こす高濃度ばく露では、二次的な遺伝毒性(微粒子を貪食したマクロファージの持続的な活性酸素種放出による間接的な DNA 損傷)が生物学的には意味を持つと考察した。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無:三酸化二アンチモンは、ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠: IARC は三酸化二アンチモンを「グループ 2B」に分類した。三酸化二アンチモンのヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、動物における発がん性の証拠は三酸化二アンチモンでは十分である。ただし、ACGIH は、アンチモン工程に従事する労働者の職業がん疫学調査報告を評価して、三酸化二アンチモンの発がん性を A2「ヒトに対しておそらく発がん性がある」に分類している。</p>

閾値の有無:判断できない

根拠:*In vitro* では突然変異試験は陰性を示すが、染色体異常、姉妹染色分体交換及び DNA 損傷試験で陽性を示した。*In vivo* では、染色体異常試験はマウス経口単回投与では陰性、マウス経口反復投与では陽性を示した。小核試験および不定期 DNA 合成では陰性であった。三酸化二アンチモンに職業ばく露した男性労働者を対象とした、リンパ球を用いたコメットアッセイで高濃度ばく露群(0.12 μ g Sb/m³)で陽性を示した。以上より遺伝毒性があると考えられるため。

参考【閾値がない場合】

評価レベルは 0.0011 mg/m³ (Sbとして)である。

根拠:雌 F344 ラットに三酸化二アンチモン 0、1.9、5.0 mg/m³(0、1.6、4.2 mg Sb/m³に相当、粒径:0.44 μ m)を 6 時間/日、5 日/週、約 55 週、吸入ばく露した試験で、ばく露終了後の観察期間中に肺硬性がんの発生率の増加がみられた(対照群:0/28 例、1.9 mg/m³群:0/31 例、5.0 mg/m³群:15/34 例)。5.0 mg/m³群の硬性がん発生率は統計学的に有意であった。この用量—肺硬性がん発生率との関係と米国環境保護庁の発がんリスクアセスメント法を用いて、BMCL₁₀ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) を US.EPA ベンチマークソフトウェア (Version 2.2) で Linearized multistage model を適用して計算した結果、Linearized multistage model に適合した BMCL₁₀ 値は、1.45 mg Sb/m³になった。従って、余剰発がんリスク 1×10^{-4} における作業環境中の三酸化二アンチモン濃度は、BMCL₁₀ 値を過剰発がんリスクレベル 1×10^{-4} に直線外挿し、労働時間(6/8)を補正した後では、0.0011 mg Sb/m³である。

参考【閾値がある場合】

1) NOAEL = 0.51 mg/m³ (0.43 mg Sb/m³に相当) (肺クリアランス機能の低下:Newton らのデータより EURAR が推定)

根拠:雌雄の F344 ラットに三酸化二アンチモン 0、0.05、0.5、5.0 mg/m³ (実測濃度:0、0.06、0.51、4.50 mg/m³、0、0.05、0.43、3.76 mg Sb/m³相当) (粒径:0.63 μ m) を 6 時間/日、5 日/週、12 ヶ月間吸入ばく露 (全身) し、その後 12 ヶ月間の観察期間を設けた。ばく露群間に生存率の有意な差は認められなかった。ばく露後及び観察期間終了後ともに、雌雄の 0.05 mg/m³ 以上の群に肺泡マクロファージ及び外来性微粒子を含む肺泡マクロファージの増加、血管周囲/細気管支周囲のリンパ節に外来性微粒子を含むマクロファージの増加、雌に用量に関連しない白内障の増加、5.0 mg/m³ 群では重篤度が中等度以上の間質性肺炎、間質性線維症、肉芽性炎症、細気管支/肺泡過形成がみられた。5.0 mg/m³ 群に限った眼球検査で雌の水晶体変性がみられた。対照群雌と 5.0

mg/m³ 群雄各一匹及び 0.5-mg/m³ 群の雌一匹に肺腫瘍がみられたが、ばく露に関連する腫瘍発生の増加は認められなかった。また、ばく露終了時の肺中の総三酸化二アンチモン量から求めた三酸化二アンチモンの肺からのクリアランスは、ばく露濃度の増加とともに低下し、5.0 mg/m³ 群では半減期が 80% 増大した。著者 (Newton) らは、この結果から、既に報告されている三酸化二アンチモン粒子ばく露による肺がんは肺クリアランス機能の低下による”外来性異物“の肺内過負荷に起因すると考察した。

EURAR は、三酸化二アンチモン吸入ばく露による3つの発がん研究の用量一肺腫瘍発生率を比較検討し、発がん機序の背景に肺クリアランス機能の低下が存在することを示した。即ち、Newton らの 13 週間及び 1 年間三酸化二アンチモンエアロゾル吸入ばく露試験から、肺当たり 0.01 - 0.02 mg Sb₂O₃ の肺内蓄積では半減期が 2 か月であり、肺当たり 2 mg Sb₂O₃ の肺内蓄積では半減期が 10 ヶ月に増大すると推算した。さらに、肺クリアランス低下に伴う炎症性障害の病理組織所見は 5.0 mg/m³ 群から明確に認められるとして、NOAEL は 0.51 mg/m³ であると判断した。三酸化二アンチモンエアロゾルの長期吸入ばく露による肺がんは、肺クリアランス機能の低下による微粒子の肺内蓄積の増加によって肺炎症性反応が長期にわたって持続する結果として引き起こされると考察した。従って、三酸化二アンチモンは、閾値のある発がん物質であり、肺クリアランス機能低下 (肺内粒子の過負荷) をエンドポイントとする NOAEL 0.51 mg/m³ が肺腫瘍発現の閾値とみなすことができると考察した。遺伝毒性に関して、三酸化二アンチモンの変異原活性は低く、肺過負荷を引き起こす高濃度ばく露では、局所的な遺伝毒性 (微粒子を貪食したマクロファージの持続的な活性酸素種 (ROS) 放出による間接的な DNA 損傷) が生物学的に意味を持つことを示した。

本有害性評価書では、EURAR による肺クリアランス機能低下をエンドポイントとする NOAEL 0.51 mg/m³ (0.43 mg Sb/m³ に相当) は妥当性のある推論であり、閾値のある発がんリスク評価に用いることができると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF = 100

根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)

評価レベル = 3.0×10^{-3} mg/m³ (Sb として)

計算式： $0.43 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 5/5 \times 1/100 = 0.0032 \text{ mg/m}^3$

2) NOAEL = 1.6 mg/m³ (Sb として) (ラット、吸入ばく露、雌の肺腫瘍)

根拠：雌の F344 ラットに三酸化二アンチモン 0、1.9、5.0 mg/m³ (0、1.6、4.2 mg Sb/m³ 相当) (粒径：0.44 μm) を 6 時間/日、5 日間/週、約 55 週間吸入ばく露した試験で、ばく露終了後の観察期間中 5.0 mg/m³ 群の肺に硬性がんの発

	<p>生率の有意な増加がみられた。</p> <p>本有害性評価書では、5.0 mg/m³群の肺腫瘍の発生率が有意に増加(20/34)し、1.9 mg/m³群(1.6 mg Sb/m³に相当)で肺腫瘍発生率が 1/31 であることから、NOAEL は 1.6 mg Sb/m³であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 1.2×10^{-2} mg/m³ (Sbとして) 計算式： $1.6 \text{ mg/m}^3 \times 6/8 \times 5/5 \times 1/100 = 0.012 \text{ mg/m}^3$</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA:0.5 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物、1979:設定年) 根拠：アンチモン及びその化合物の TWA 値 0.5 mg/m³ as Sb は上気道の刺激、腹痛及び食欲減退発現の可能性を最小限にする意図で設定した。著しく高い単回又は繰り返し曝露による重大な影響、例えば心臓や血液の障害を発生することがある。入手できる全てのアンチモン化合物に共通の有害性情報から TLV を導くことは困難である。当該 TLV は、生物学的に活性なアンチモン化合物の中の一つである五塩化アンチモンで特定できる健康影響からの外挿によって設定された。経皮吸収性、感作性、発がん性の注釈の付記、又は TLV-STEL を勧告するための十分な情報はない。</p> <p>A2(三酸化二アンチモン製造現場、1977:設定年) (後注(L)付記) TLV が勧告されていないが、発がん性が指定される化学物質については、全てのばく露経路による労働者のばく露は注意深く管理され、ばく露濃度は可及的に低くしなければならない。</p> <p>根拠：人の発がん性やその他の健康障害についての情報が不明確である英国及び米国のアンチモン製造工場の労働者の研究から得られたデータに基づいて三酸化二アンチモンの製造現場環境について数値的な TLV を勧告しない。アンチモンの製造工場の労働者におけるアンチモンへの曝露と肺がんに関する歴史的なデータに基づき発がん性を A2 (人に対する発がん性が疑われる)に分類する。</p> <p>日本産業衛生学会等 TWA:0.1 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物、スチピンを除く、1991:設定年) 根拠：アンチモンおよびその無機化合物の許容濃度の提案にあたって、肺がんの発生と、胚ないし胎児(仔)への影響および心臓毒性を考慮するべきと考える。ラットの胚への影響として報告のあった酸化アンチモン(III) $82 \mu \text{ g/m}^3$ ($68.5 \mu \text{ g Sb/m}^3$)を最小作用濃度と考えるべきであるが、この値を最小作用濃度と考えるとすれば、現</p>

	<p>行の TLV や MAK の勧告値 0.5 mg/m^3 とは 8 倍近い違いとなり、ラットの感受性が高いと仮定したとしても、十分な安全性を確保しているとは言いがたい。</p> <p>したがって、現行の TLV や MAK の勧告値 0.5 mg/m^3 より低い値を提案すべきであると考え。また、労働者の心臓毒性を報告した報告では、曝露濃度が $0.6 \sim 5.5 \text{ mg Sb/m}^3$ となっており、やはり 0.5 mg/m^3 が十分な安全率を見込んだ値とは言いがたく、暫定的に 0.1 mg/m^3 を提案する。</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------