

有害性評価書
(最終版)

物質名：三酸化二アンチモン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：三酸化二アンチモン

別名：酸化アンチモン(III)

化学式：Sb₂O₃

分子量：291.5

CAS 番号：1309-64-4

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 38 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観	白色の結晶性粉末
沸点、℃	1550(一部昇華)
融点、℃	656
引火点、℃	-
密度、 g/cm ³	5.2/5.7 結晶構造で異なる
蒸気密度(空気=1)	-
水溶解性 g/100ml	0.0014(30℃)
蒸気圧、	130Pa(574℃)

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

火災危険性	不燃性である。 火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。
爆発危険性	報告なし
物理的危険性	報告なし
化学的危険性	加熱すると分解し、有毒なフェームを生じる。ある状況下で水素と反応し、非常に有毒な気体(スチビン)を生成する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量:6,845,800kg(2010年)(アンチモンの酸化物として)²⁾

輸入量:報告なし²⁾

輸出量:1,872,24kg(2010年)(アンチモンの酸化物として)²⁾

生産/輸入量:1,000-10,000トン未満(平成 20 年)³⁾

用途:各種樹脂、ビニル電線、帆布、繊維、塗料などの難燃助剤、高級ガラス清澄剤、ほうろう、吐酒石、合繊触媒、顔料²⁾

製造業者: 山中産業、日本精鉱、東湖産業²⁾

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

	マウス	ラット	ウサギ
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経口 LD ₅₀	-	34,600 mg/kg bw 以上 ⁵⁾	-
経皮 LD ₅₀	-	7,904 mg/kg bw ⁵⁾	-
腹腔内 LD ₅₀	-	3,250 mg/kg bw ⁵⁾	-

健康影響

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²⁰⁾。

イ 刺激性及び腐食性

ウサギに対する三酸化二アンチモンの経皮適用試験で、刺激性は認められなかった。一方、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²⁰⁾。

ウ 感作性

モルモットに対する三酸化二アンチモンのビューラー法による皮膚感作性試験で、皮膚刺激のない最大濃度の三酸化二アンチモンを剪毛した背部に閉塞適用して感作し、その2 週間後に 10%(w/v) 水溶液で惹起した結果、陰性であったという報告がある²⁰⁾。

エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く)

吸入ばく露

・雌雄F344ラットに三酸化二アンチモン 0、0.2、1.0、5.0、25.0 mg/m³(実測濃度: 0、0.25、1.08、4.92、23.46 mg/m³、0、0.21、0.90、4.11、19.60 mg Sb/m³相当)(粒径: 0.485-0.536 μm) を6時間/日、5日間/週、13週間吸入ばく露(全身)し、その後27週間の観察期間を設けた試験で、雌雄の5.0 mg/m³以上の群に肺の絶対及び相対重量増加、肺胞マクロファージ増加、25.0 mg/m³群に間質性肺炎、外来性微粒子を含む肺胞マクロファージの増加、雄の25.0 mg/m³群に体重増加抑制がみられた。また、ばく露終了後の観察期間27週間後に、雌雄の0.2 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、雌の5.0 mg/m³以上の群及び雄の25.0 mg/m³群に外来性微粒子を含むマクロファージの増加が肺の血管周囲/細気管支周囲リンパ組織にみられた。また、ばく露濃度の増加とともに、三酸化二アンチモンの肺からの半減期が増大し、肺の粒子クリアランス機能がばく露濃度の増加とともに低下することが示され

た²⁴⁾。

- ・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) (粒径: 0.44 μm) を6時間/日、5日間/週、55週間吸入ばく露 (全身) した試験で、1.9 mg/m³以上の群に限局性肺線維症、肺胞上皮過形成、コレステロール裂 (cholesterol clefts)、5.0 mg/m³群に肺の腺腫様過形成、多核巨細胞がみられた²⁰⁾。

雌雄Wistarラットに三酸化二アンチモン 0、45 mg/m³ (0、37.61 mg Sb/m³) (粒径: 0.347 μm) を7時間/日、5日間/週、52週間吸入ばく露した試験で、投与群に肺の間質性線維症がみられた²⁰⁾。

経口投与

- ・雌雄Wistarラットに三酸化二アンチモン 0、1,000、5,000、20,000 ppm (雄: 0、84、421、1,686 mg/kg bw/日相当、雌: 0、97、494、1,879 mg/kg bw/日相当) を90日間混餌投与した試験で、20,000 ppm群の雌雄に肝臓重量のわずかな増加、雌にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加がみられた²⁰⁾。雄のWistarラットに三酸化二アンチモン 0、10,000、20,000 ppmを24週間混餌投与した試験で、10,000 ppm以上に赤血球数減少、AST活性の増加、20,000 ppm群にアルカリホスファターゼ (ALP)の増加がみられたが、軽微な影響であった。また、病理組織学的検査において変化は認められなかった²⁰⁾。三酸化二アンチモン894 mg/kg bw/日を一か月間摂餌したラットでは赤血球数の増加がみられたが、対照的に、三酸化二アンチモン418 mg/kg bw/日を24週間与えたラットでは赤血球数が減少した⁶⁾。

[神経毒性]

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。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・雌ラットに三酸化二アンチモン 0、250 mg/m³ を交配前1.5～2 ヶ月、交配期間、妊娠期間 (出産の3～5 日前まで) に4 時間/日吸入ばく露し、無処置の雄と交配させた試験で、妊娠匹数は対照群、ばく露群でそれぞれ、10/10 匹、16/24 匹であった。また、ばく露群の妊娠しなかった動物の卵胞に卵細胞がなく、卵巣嚢腫が観察された例もみられた²⁰⁾。

雌ラットに三酸化二アンチモン 0、0.027、0.082、0.27 mg/m³ を妊娠期間中1日24時間、21日間吸入ばく露し、妊娠21 日に帝王切開した試験で、母動物の体重変化には投与による影響はみられなかったが、0.082 mg/m³群に胎児体重の低値、0.082 mg/m³以上の群に着床前後の子宮内胚・胎児死亡率の増加、胎児の肝臓周辺部及び脳膜における出血、腎盂及び脳室の拡張がみられた^{10、20)}。

- ・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エアロゾル (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学検査では、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型上皮細胞の増殖が用量依存性に観察された。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。

EURAR²⁹⁾は、本試験で用いた最高用量 6.3 mg/m³で発生毒性が認められなかったことから、発生毒性をエンドポイントとするNOAELは6.3 mg/m³、母動物の肺障害(肺重量の増加と急性肺炎)をエンドポイントとするLOAELは 2.6 mg/m³であると判断した。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雄CD-1マウス及びWistarラットに三酸化二アンチモン 0、12、1,200 mg/kg/日 (0、10、1,000 mg Sb/kg/日相当) をマウスには5日/週、ラットには3日/週で4週間強制経口投与し、精巣への影響を調べた試験で、すべての投与群に精巣の影響はみられなかった²⁰⁾。

カ 遺伝毒性(変異原性)

In vitro 試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、S9の添加の有無にかかわらず、陰性であった²¹⁾。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった²⁰⁾。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、S9添加で陽性を示した²¹⁾。V79細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性を示した²¹⁾。また、枯草菌を用いたDNA 修復試験 (rec assay)で陽性を示した²⁰⁾。

In vivo 試験では、マウスに強制経口投与後、骨髓細胞を調べた染色体異常試験で、単回投与では陰性であったが、21日間反復投与では陽性であった²⁰⁾。マウス骨髓細胞を用いた小核試験では、単回、反復ともに陰性であった²⁰⁾。ラット肝細胞の不定期DNA合成 (UDS) 試験では陰性であった²⁰⁾。

In vivo 試験は、調査した範囲では情報は得られていない。

アンチモン化合物の遺伝毒性に関して、*in vitro* 系では復帰突然変異試験はいずれも陰性であるが、染色体異常試験、DNA損傷試験で陽性の結果が得られている。一方、*in vivo* 系でも、三酸化二アンチモンの反復投与、及びより水溶解度の高い三塩化アンチモンの単回投与によるマウスの骨髓細胞を用いた染色体異常試験では陽性であったが、三酸化二アンチモンの小核試験では陰性の結果が得られている²⁰⁾。

EURAR²⁹⁾は、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、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ことを示した。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100(-S9、+S9)	-
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌WP2(-S9、+S9)	-
	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞(L5178Y)(-S9、+S9)	-
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球(-S9)	-
		ヒト末梢血リンパ球(+S9)	+
	姉妹染色分体交換試験	V79 細胞(-S9)	+
		ヒト末梢血リンパ球(-S9)	+
	DNA 修復 rec assay	枯草菌(-S9)	+
枯草菌(-S9)		+	
<i>In vivo</i>	染色体異常	マウス骨髄細胞(経口 単回)	-
		マウス骨髄細胞(経口 21日間反復)	+
	小核試験	マウス骨髄細胞(経口 単回)	-
		マウス骨髄細胞(経口 7~21日間反復)	-
	不定期DNA合成	ラット肝細胞(経口 単回)	-

キ 発がん性

吸入ばく露

- 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(全身)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生率の増加がみられた^{10,20,28)}。
- 雌雄のWistar ラットに三酸化二アンチモン 0、45 mg/m³ (0、37.61 mg Sb/m³ 相当) (粒径: 0.347 μm) を7 時間/日、5日間/週、52 週間吸入ばく露した試験で、雌の19/70匹 (27%)に肺腫瘍がみられ、うち、9例が扁平上皮がん、5例が硬性がん、11例が細気管支腺腫またはがんであった²⁷⁾。
- 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。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²⁰⁾。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、三酸化二アンチモン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群では半減期が対照群に比較して、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²⁴⁾。

EURAR²⁹⁾は、三酸化二アンチモン吸入ばく露による上述の3つの発がん研究の用量—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、局所的な遺伝毒性が生物学的に意味を持つであろう(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)であることを示した。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ 調査した範囲では情報は得られていない。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

一般店で、エナメルでコーティングされた容器にレモネード粉末を溶かしてつくったレモネードを飲んだ店員の50人余が非常に不快になり、診療所で治療を受けた。その後、ほとんどすべての人が速やかに回復した。レモネード液の成分を分析した結果、金属アンチモンに換算して0.013%のアンチモン化合物と検出限界に近い微量な亜鉛が検出された。10オンス(およそ300 mL)のレモネードに金属アンチモンとして37 mg Sb含まれていたことに相当した。一方、エナメルの成分分析から、2.9%の三酸化二アンチモンが検出された²⁰⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ 英国北部の三酸化二アンチモン製造工場の労働者150人のうち23人が2年間の作業期間中に皮膚炎を発症した。これらの労働者は、硫化アンチモン鉱石を製錬し、酸化工程を経て、三酸化二アンチモンを白色粉末として製造する作業に従事していた。三酸化二アンチモン粉じんの平均粒径は1 μm以下であり、他に微量の鉛、ヒ素、鉄を含んでいた。皮膚炎患者の17人は溶鉱炉作業員であり、残りは別の高温作業に従事していた。皮疹は前脛部、後頸部、前腕、胴体、顔に認められ、

皮疹に先立って強い搔痒感があった。皮疹の形態及び組織学的検査から、初期の損傷は急性皮膚炎症反応を伴う表皮細胞壊死であり、汗腺周辺に生じていた。その結果、三酸化二アンチモンの粉じんのばく露によるアンチモン疹 (antimony spots) と診断された。特に夏場や高温作業中にばく露した場合に皮疹が多くみられた。患者を涼しい環境に移すと3~14日間で皮疹は消失した。三酸化二アンチモンの水懸濁液や50%パラフィン混合液を用いたパッチテストを10人の患者と対照20人に行った結果、すべて陰性であった。以上の結果、少人数ではあるが、高温下での作業や夏の暑さなどで発汗する状況下で、三酸化二アンチモンの粉じんにばく露すると、粉じんが汗腺に浸透して皮膚刺激性反応をおこし、一過性の発疹を生ずるようになるかと推論している²⁰⁾。

- アンチモン製錬工場の労働者でじん肺を罹患した51人 (31~54歳、平均45.2歳; 勤続年数9~31年、平均17.9年) のうちの32人に色素沈着と小水疱性あるいは膿疱性発疹で特徴づけられるアンチモン皮膚炎が認められた。発症者は主に三酸化二アンチモンと五酸化二アンチモンを含む粉じん (Sb_2O_3 , 38.7~88.9%; Sb_2O_5 , 2.1~7.8%; SiO_2 , 0.8~4.7%; Fe_2O_3 , 0.9~3.8%; As_2O_3 , 0.2~6.5%) にばく露されており、特に夏場と溶鉱炉近辺の高温下で作業をした際に発症した²⁰⁾。
- アンチモン製錬工場の労働者でじん肺を罹患した51人中の14人に結膜炎が認められた。他に、喀痰を伴う慢性気管支炎が19人に、喀痰を伴わない慢性気管支炎が12人に、上気道炎が18人に認められた。しかし、これらの症状は珪肺などの他のじん肺と同様の症状であり、アンチモンじん肺との関連は不明である²⁰⁾。
- ろう付け棒 (brazing rod) 製造工場ではアンチモンの溶融工程に従事し、皮膚炎を罹患した労働者3人の症例報告がある。アンチモン銻塊を破碎して、るつぼで断片を溶融する作業に3年間従事した28歳の労働者が前腕、胴、額に小胞状の丘疹や膿疱の発疹を生じた。作業場の空気中アンチモン濃度は8時間-1時間加重平均として 0.39 mg Sb/m^3 と測定され、尿中から $53.2 \mu\text{g Sb/L}$ のアンチモンが検出された。非ばく露の人の尿中濃度は $1.0 \mu\text{g Sb/L}$ 以下であった。同一の作業に従事した33歳の労働者では、腕に小胞状の丘疹や膿疱、胴体に乾燥した湿疹様斑点がみられた。31歳のもう1人には、前腕に紅斑状の丘疹、脚と背に丘疹が認められた。3人ともアンチモン関連作業から離れた後皮膚炎は完治した。金属アンチモンは溶融過程で蒸発し、空気中で凝固する際に酸化されて、三酸化二アンチモンのフェームを生ずることが知られていることから、患者は作業中に金属アンチモンの粉じんや三酸化二アンチモンのフェームにばく露されたと著者らは推定している²⁰⁾。

ウ 感作性

陶磁器製造の5工場ではエナメル装飾作業に従事した労働者190人(女性119人、男性71人: 皮膚炎患者22人、皮膚炎既往症者44人、健常者124人)を対象に、アンチモンの皮膚感作性が調べられた。皮膚炎患者は全員手に皮膚炎を発症し、そのうちの5人には前腕にも皮膚炎が認められた。対照群として92人のボランティアが選ばれた。エナメル装飾材料として用いられた三酸化二アンチモンを含む15種類の化学物質に加えて、7種類の作業中使用化合物とともにアレルギー検査標準物質など合わせて29物質について、パッチテストを行った。被験者の背中に各物質を2日間閉塞貼付し、その後1日おいて皮膚反応を調べた。パッチテスト陽性を示した53人のうち、2人が三酸化二アンチモン粉末に陽性を示した。対照群はすべて陰性であった。三酸化二アンチモンのパッチテストで陽性結果が得られたが、皮膚感作性物質であると結論するには、今後

の研究が必要であると、著者らは結論している²⁰⁾。

エ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

- ・硫化アンチモン鉱石から金属アンチモンを製造する製錬工場内の精錬部門に従事した労働者69人を対象に、操業開始後5ヶ月間の症例研究が行われた。硫化アンチモン鉱石は、硫化アンチモンを酸化アンチモンに変換する焙焼工程と、溶解還元して粗金属アンチモンとした後に溶解分離して不純物を除く精錬工程を経て、金属アンチモンに精製された。精錬部門の建物内のアンチモンとヒ素の空气中平均濃度は、それぞれ、10.07～11.81 mg Sb/m³、0.36～1.10 mg As/m³であった。対象者は鼻炎 (20%)、皮膚炎 (20%)、喉頭炎 (11%)、気管炎 (10%)、鼻腔中隔穿孔 (8.5%)、咽頭炎 (8%)、気管支炎 (7%)、胃腸炎 (5.5%)、結膜炎 (4%) などに罹患していた。精錬作業中にヒ素を含むアンチモンのフュームに高濃度ばく露された6人に急激な腹痛、下痢、嘔吐、眠気、重度の頭痛、虚脱などの全身症状が認められ、胸部X線検査で肺炎と診断された。空気中のアンチモンとヒ素のフュームは、精錬工程で放出されたアンチモンやヒ素が空气中的酸素と反応して生成した酸化物であると考えられた。これらの結果、労働者は主に酸化アンチモンフュームにばく露され、上気道刺激、肺炎、皮膚炎、全身症状を引き起こすことが示唆された²⁰⁾。
- ・米国テキサス州アンチモン製錬工場のラテンアメリカ系米国人男性労働者928人を対象に死亡率の追跡調査が行われた。ラテンアメリカ系米国人は非ラテンアメリカ系米国人より喫煙率が低いこと、肺がん及び心疾患死亡率が一般的に低いことが知られているので、1937年から1971年までの間に少なくとも3ヶ月間雇用された労働者が調査対象とされた。異なる3地域のスペイン姓の人口集団を対象とした虚血性心臓疾患死亡率と比較した。第1集団として、ニューメキシコ州のスペイン姓男性の1958～1989年の虚血性心臓疾患死亡率と比較すると、虚血性心疾患の標か準化率比 (standardized rate ratios: SRR) は、0.91 (90%信頼区間 (CI): 0.84～1.09)であり、増加は認められなかったが、第2集団として、コロラド州カドミウム製錬工場のスペイン姓男性225人(雇用期間1940～1969年)の1940～1989年の心血管疾患死亡率と比較すると、SRR は1.22 (90%CI: 0.78～1.89)、第3集団として、100万人を対象とした全国死亡率調査からのメキシコ系アメリカ人男性15,711人の1979～1981年の虚血性心臓疾患死亡率と比較すると、SRR1.49 (90%CI: 0.84～2.63) と有意な増加はなかった。じん肺死亡率の他の肺疾患死亡率に対する比率に関するスペイン姓を名乗る男性集団のデータがないので、代わりに白人男性を対照としたデータが用いられた。その結果、SMRは1.22 (90%CI:0.80～1.80) であった。以上の結果は、アンチモンにばく露されると、非腫瘍性呼吸器・心臓疾患による死亡率が増加することを示唆しているが、多くの交絡変数や適切な対照群が得られていないために結論できないと、著者らは考察している^{20,30)}。

製品評価技術基盤機構のリスク評価書は、呼吸器・心臓疾患による死亡率増加傾向の示唆に対して、データを見る限り有意な変化ではないと判断した²⁰⁾。

- ・三酸化二アンチモン製造工場でアンチモン粗鉱と三酸化二アンチモンの粉じんにはく露された労働者28人 (25～61歳、曝露期間1～15年) を対象に胸部X線検査と肺機能検査が行われた。37か所の作業区域での空气中アンチモン濃度は0.081～138 mg Sb/m³であった。27人の尿中アンチモン濃度は0～1.02 mg Sb/Lであった。13人の肺のX線検査で、肺にピンヘッド様の小さい不透明な斑点が散在している像が観察された3人がじん肺 (粉じんを吸入することで生じた刺激による肺

の炎症)、5人が擬陽性と診断された。観察された不透明像は三酸化二アンチモンによる陰影であると推察された。一方、14人の肺機能検査が行われたが、X線検査で異常が認められた8人のうち3人の肺機能は正常であったなど、X線検査と肺機能検査との検査結果の間に関連性のある結果は得られなかった。また、じん肺患者3人を含む7人の心電図検査では、1人に軽微な徐脈が認められたが、6人が正常であり、じん肺と心電図の結果との関連性は示されなかった³⁵⁾。

- アンチモン製錬工場の労働者でじん肺を罹患した51人(31～54歳、平均45.2歳; 勤続年数9～31年、平均17.9年)の胸部X線検査と肺機能検査を行った。患者は主に三酸化二アンチモンと五酸化二アンチモンを含む粉じん(粉じん組成: Sb_2O_3 , 38.7～88.9%; Sb_2O_5 , 2.1～7.8%; SiO_2 , 0.8～4.7%; Fe_2O_3 , 0.9～3.8%; As_2O_3 , 0.2～6.5%)にばく露された。粉じん濃度は17～86 mg/m^3 であり、80%以上の粒子の粒径は5 μm 以下であった。X線検査で、肺の中葉及び下葉に直径1.0 mm以下の円形、多角形または不定形をした斑点状の不透明像が密に分布しているのが観察された。他に、肺気腫が17人に認められたが、広範囲に広がった肺線維症は一人も観察されなかった。じん肺は9年間以上作業に従事した製錬工に発症していた。慢性的な咳症状が31人に、慢性気管支炎が19人に認められたが、心血管系、肝臓、腎臓、造血系、神経系に関する全身症状はみられなかった。肺機能検査で、残気量の増加(17人)、軽度の気道抵抗の増加(9人)、気管支けいれん(2人)などがみられたが、臨床所見と肺機能変化との関連は明確ではなかった。じん肺は三酸化二アンチモンと五酸化二アンチモンに起因していると結論している²⁰⁾。
- 1963年に、イングランド、ニューカースル・アポン・タインのアンチモン加工工場のほとんどの作業場で0.5～5.3 mg/m^3 の範囲のアンチモン粉じんとヒュームが観測された。金属採取作業場では濃度は時折37 mg/m^3 にまで達した。肺にX線検査の有所見を示す3名の労働者は、単純型じん肺と分類され、尿中アンチモン濃度は425～680 $\mu g/L$ であった。その当時よりも以前のばく露は1963年の平均濃度約5 mg/m^3 をはるかに超えていたが、全身性毒性を示す臨床的証拠はみつからなかった^{15, 31)}。
- 1967年に、X線の技術改良の結果として、アンチモンじん肺26例が発見された。18例は、1963年の研究の後では既に臨床的な観察状態にあった。ニューカースル・アポン・タインのアンチモン工場に雇用された262名の男性のうち44名がアンチモンばく露に起因するじん肺を罹患していた。すべてのじん肺は単純型であった^{15, 32)}。
- アンチモンとその化合物の毒性には3つの発生源があると知られている。医学的な利用、加工労働者のばく露、都市環境や家庭内環境におけるばく露である。アンチモン化合物への長期にわたるばく露は、通常、硫化物(SbS_3)や酸化物(Sb_2O_3)の鉱山労働者や加工労働者間に起きる。作業環境の研究、とりわけ、加工労働者の肺がんリスクの研究ではアンチモン化合物への高濃度ばく露が問題とされた。しかし、アンチモン加工における作業条件は過去30年の間に著しく改善された。家庭内環境に存在するアンチモンは突然死(SIDS:Sudden infant death syndrome, cot death syndrome)の原因として研究されてきたが、広範な研究にもかかわらず、これを確認するまでに至っていない。環境中に存在するアンチモンの重要性はまだ決定されていないし、特定の影響の証拠も提示されていない³²⁾。医薬品としてのアンチモン利用に伴う副作用としての心臓疾患に関する記述はみられなかった。具体的には、住血吸虫病と内臓リージュマニア症の治療薬として投与された場合に副作用としての心臓疾患についても確認されていない。また、アンチモンの職業性ばく露による心臓疾

患と心臓毒性に関しても本論文では言及されていなかった。

- ・アンチモン中毒は職業性ばく露または治療時に生じる。職業性ばく露では呼吸刺激性、じん肺と皮膚または胃腸症状のアンチモン斑が発現する。さらに、三酸化アンチモンはおそらく発がん物質である。治療薬として住血吸虫病と内臓リージュマニア症の治療に用いられている。主な副作用は心臓毒性(患者の9%)と膵臓炎であり、一般にHIVと内臓リージュマニア症との共感染でみられる。アンチモン化合物が治療薬として用いられる場合には、投薬される薬剤の管理と毒性の定期的な監視が必要である³⁴⁾。

[神経毒性]

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。

オ 生殖・発生毒性

- ・旧ソ連のアンチモン冶金工場で金属アンチモン、三酸化二アンチモン、五硫化二アンチモンを含む粉じん職業性にばく露された女性労働者の生殖能力への影響が調べられた。アンチモン工場の女性従業員に対して1962～1964年の間、アンチモン検出測定と年2回の婦人科検診が行われた。アンチモンの空気中濃度の記載はないが、ばく露された女性全員の血液、尿及び糞便中にアンチモンが検出された。血液中平均アンチモン濃度は、アンチモン製造従事者群(161人)では53 mg Sb/L、研究・保守管理従事者群(157人)では40 mg Sb/L、対照群(115人)では3.3 mg Sb/Lであり、アンチモンばく露群の血液中濃度は対照群の12～16倍であった。また、製造及び研究・保守部門の出産経験者(人数不詳)において、アンチモンが母乳(平均3.3 mg Sb/L)、羊水(平均62 mg Sb/L)、胎盤(32～126 μg Sb/g)、臍帯血(平均63 mg Sb/L)中に検出された。婦人科検診の結果、月経周期の異常が対照群では35.7%みられたのに対してばく露群では61.2%であった。自然流産が対照群では4.1%に対して、ばく露群では12.5%、未熟児出産が対照群1.2%に対して、ばく露群では3.4%であった。新生児の体重は対照・ばく露群ともにほぼ同じであったが、ばく露群からの子供の体重増加に遅延が認められた²⁰⁾。

カ 遺伝毒性

自動車の座席の難燃加工に従事し、三酸化二アンチモンに職業ばく露した男性労働者23人(平均年齢: 41.7歳)の血液から調製したリンパ球に対する遺伝毒性が調べられた。対照群として年齢、喫煙習慣でマッチングした非ばく露の労働者23人を選んだ。ばく露群は、空気中平均アンチモン濃度が $0.052 \pm 0.038 \mu\text{g Sb/m}^3$ (低ばく露群: n=15、平均±標準偏差)と $0.12 \pm 0.11 \mu\text{g Sb/m}^3$ (高ばく露群: n=26、平均±標準偏差)の2群に分けられた。調製されたリンパ球の姉妹染色分体交換試験と小核試験結果はすべての群で陰性であったが、酸化的DNA損傷を検出する酵素処理コメットアッセイでは、陽性の頻度は対照群で3/23(13%)、低ばく露群で1/6(17%)、高ばく露群で11/17(65%)であり、高ばく露群は有意に高い陽性を示した^{20,25)}。

キ 発がん性

- ・9～31 年間勤務した労働者51人が主に三酸化二アンチモンと五酸化二アンチモンを含む粉じんを粉じん濃度17～86 mg/m³で吸入ばく露されたが、がんの発生率には影響しなかった²¹⁾。英国北東部のアンチモン製錬工場で1961年初めに勤務していたアンチモン製造、保守管理、ジルコン粉砕作業、事務・管理の4部門の男性労働者1,420人を対象に1961～1992年中のアンチモン製錬工程による発がんに関するコホート研究が行われた。この期間中にアンチモン製造及び保守部門の労働者は金属アンチモン、三酸化二アンチモン、金属ヒ素、三酸化ヒ素、二酸化硫黄、芳香族多環炭化水素などにばく露されたが、各ばく露量についての定量的なデータはなかった。1992年末までに357人が死亡し、29人が移住した。ジルコン作業に従事した同工場労働者を対照とし、当該地方の人口死亡率を用いて死亡率の期待値を算出した。アンチモン部門では、肺がん、胃がん、その他の腫瘍による全死亡率（期待値54.7人に対し観察値69人：有意水準P=0.07）は増加し、肺がんによる有意な増加（期待値23.9人に対し観察値37人：P=0.016）がみられた。胃がん、その他の腫瘍による増加はなかった。保守管理部門では、腫瘍による全死亡率（期待値18.2人に対し観察値34人：P=0.002）は増加した。肺がんによる増加（期待値8.1人に対し観察値15人：P=0.038）とその他の腫瘍（期待値8.4人に対し観察値18人：P=0.006）による増加がみられたが、胃がんによる増加はなかった。対照群としてのジルコン部門及び事務・管理部門では腫瘍による死亡率の増加は認められなかった。肺がん死亡率に関しては、1961年以前に勤務した労働者に肺がん死亡率の増加（期待値14.7人に対して観察値32人：P<0.001）が認められ、保守管理部門の労働者にも肺がん死亡率の増加（期待値5.3人に対して観察値12人：P=0.016）がみられた。しかし、多くの化学物質にばく露されているために、この増加をもたらした化学物質を特定できなかった。最初のばく露から肺がんによる死亡までに最低20年の潜伏期間が認められたが、勤続年数と肺がん死亡との間には関連は認められなかった。一方、1960年以降雇用された労働者には死亡率の増加はなかった。1960年以降の肺がん死亡率の低下は、アンチモンフェームなど種々の化学物質のばく露を減少するように労働環境を改善してきた結果であるかもしれないが、喫煙に関する適切なデータは示されていない²⁰⁾。
- ・米国テキサス州アンチモン製錬工場のラテンアメリカ系米国人男性労働者928人を対象にアンチモン製錬工程による発がんの追跡調査が行われた。1937年から1971年までの間に少なくとも3ヶ月間雇用された労働者が対象とされた。対照に用いたテキサス州のラテンアメリカ系米国人住民の肺がん死亡率と比較すると、肺がんで死亡した労働者の死亡率は高く、標準死亡比（SMR）は1.39（90% CI: 1.01～1.88）であった。雇用期間が長くなると、死亡率が高くなる傾向が認められた。この結果は、アンチモンの職業ばく露によって肺がんで死亡率が増加することを示唆しているが、交絡変数が多く、また、適切な対照群が得られていない²⁰⁾。
- ・イングランド(英国)のアンチモン工場で働いた労働者の肺がん死亡が1973年に報告された。その後ろ向き研究は、1962年に開始され、それ以前の8年間で7名の労働者が肺がんで死亡していたがわかった。7名のうちの4名はニューカースルのアンチモン工場で働いており、他の3名は既に操業を停止していたアンチモン処理工程で働いていた。1961年～1971年の間に1,081名の男女労働者について調査した結果、56名が死亡しており、そのうち、10名が肺がんであった。10名のうち9名がアンチモン精錬及び関連工程で働いており、9名のうちの8名は45～64歳の年齢であり、その年齢での期待値は4.5であった。アンチモン工場の労働者の肺がん死亡数はその地

域の統計値よりも高値を示した。Employment Medical Advisory Serviceは、1973年に肺がんの死亡統計に基づいて、2倍以上の余剰死亡があったと推定した。しかし、その余剰死亡は、死亡数が比較的僅少であるために、必ずしもばく露の結果を反映するとは限らないとしている^{16,36)}。

発がんの定量的リスク評価

三酸化二アンチモンについてのユニットリスクに関する報告はない⁷⁻⁹⁾。

しかし、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(全身)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生率の増加がみられた^{20,27,28)}。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²²⁾を用いて、BMCL₁₀ (95% confidence limit of the benchmark concentration associated with 10% risk over background) 及び BMC₁₀ (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)²³⁾ で Linearized multistage model を適用して計算した。なお、Multistage cancer slope factor 値は 0.0687 となり、Linearized multistage model に適合した BMCL₁₀ 値と BMC₁₀ 値は、それぞれ 1.45 mg Sb/m³ と 1.94 mg Sb/m³ になった。

発がん性分類

IARC: 2B (三酸化二アンチモン)¹⁰⁾

産衛学会: 2B (酸化アンチモン(III)、アンチモン及びアンチモン化合物)¹¹⁾

NTP 12th: 報告なし¹³⁾

ACGIH: A2 (三酸化二アンチモン)¹⁵⁾

EU Annex-1: Carc. Cat.3 (三酸化二アンチモン)¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV:

TWA: 0.5 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物、1979)、2012 年に変更予定なし¹⁵⁾

勧告根拠(要約):

アンチモン及びその化合物への職業ばく露について、TLV-TWA を 0.5 mg/m³ (アンチモンとして) を勧告する。この値は上気道の刺激、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ばく露による重大な影響、例えば心臓や血液の障害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。

A2 (三酸化二アンチモン(Sb₂O₃)製造現場、1977)、2012 年に変更予定なし¹⁵⁾

(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。

勧告根拠(要約):

ヒト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ばく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。これらのデータは、 Sb_2O_3 の製造現場環境を発がん性 A1(人に対する発がん性がある)に分類するためには不十分でそれぞれが対立的である。TLV が勧告されていないが、発がん性が指定される全ての化学物質について、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し、ばく露濃度はできるだけ低くしなければならない。

日本産業衛生学会 許容濃度¹¹⁾

TWA:0.1 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物、スチビンを除く、1991)

勧告根拠(要約):

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 μg/m³ (68.5 μg Sb/m³)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、現行のTLVやMAKの勧告値0.5mg/m³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。

したがって、現行のTLVやMAKの勧告値0.5 mg/m³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、ばく露濃度が0.6～5.5 mg Sb/m³となっており、やはり、0.5 mg/m³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/m³を提案する。

DFG MAK¹⁷⁾

設定なし(アンチモン及びその化合物、スチビンを除く)

NIOSH REL¹⁸⁾

TWA:0.5 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物)

OSHA PEL¹⁹⁾

TWA:0.5 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物)

引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版:アンチモン ICSC 番号 0775(2006 更新);三酸化アンチモン ICSC 番号 0012(2003 更新);三塩化アンチモン ICSC 番号 1224(2004 更新);五フッ化アンチモン ICSC 番号 0220(1995 更新);スチビン ICSC 番号 0776(2008 更新)
- 2) 化学工業日報社:16112 の化学商品(2012 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 20 年実績)結果報告(平成 13 年度実績)
- 4) 日本精鉱(株)データシート(<http://www.nihonseiko.co.jp/products/pdf/datasheet.pdf>)
- 5) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of

- Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2009))
- 6) Gallicchio L, Fowler BA, Madden EF. Antimony in Arsenic, Antimony, and Bismuth. In: Patty's Toxicology 5th ed. by Bingham E, Cofrancesco J, Powell CH. vol. 2, Chapt. 36, pp. 770 - 779. Wiley-Interscience, New York, NY, USA. 2001.
 - 7) US. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>
 - 8) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
 - 9) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
 - 10) International Agency for Research on Cancer (IARC). Antimony Trioxide and Antimony Trisulfide. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs Vol 47, Lyon: IARC, 1989; 291 - 305.
 - 11) (社)日本産業衛生学会:許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 194 - 224 頁 (2012)
 - 12) (社)日本化学物質安全・情報センター:EU 危険な物質のリスト日本語版 第 8 版(2009)(第 31 次適応化委員会指令 2009/2/EC 対応)
 - 13) National Institute of Health:Report on Carcinogens in the twelfth edition, 2011
(<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.
 - 14) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2012 TLVs and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
 - 15) ACGIH. Antimony and Compounds. In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
 - 16) ACGIH. Antimony Trioxide. In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
 - 17) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values (2007)
 - 18) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Antimony and antimony hydride (stibine). NIOSH, Cincinnati, OH USA.
(<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0036.html> or [npgd056.html#563.html](http://www.cdc.gov/niosh/npgd056.html#563))
 - 19) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), US. Department of Labor. Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
(http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992)

- 20) (独)製品評価技術基盤機構、有害性評価書_アンチモン及びその化合物(2008)
(<http://www.safe.nite.go.jp/pdf/No-132.pdf>)
- 21) 日本産業衛生学会、許容濃度の提案理由、産業医学 33 卷 4 号 299-305(1991)
- 22) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum. EPA/630/P-03/001B. Washington DC, US. EPA.
- 23) US. Environmental Protection Agency (EPA) 2009. Benchmark dose software. Version 2.2. (05/26/2010) User's Manual. Washington DC, US. EPA.
- 24) Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT, Ben-Dyke R, Sheldon AW, Rubin LF. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22: 561 - 576.
- 25) Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, Marinaccio A, Perniconi B, Carelli G, Iavicoli S. Genotoxic risk and oxidative damage in workers exposed to antimony trioxide. *Environ Mol Mutagenesis* 2002; 40: 184 - 189.
- 26) Newton PE, Schroeder RE, Zwick L, Serex T. Inhalation developmental toxicity studies in rats with antimony trioxide (SB₂O₃). *Toxicologist* 2004; 78: 38.
- 27) Groth DH, Settler LE, Burg JR, Busey WM, Grant GC, Wong L. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J Toxicol Environ Health* 1986; 18: 607 - 626.
- 28) Watt WD. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold limit value. Ph.D. thesis, Wayne State University, Detroit, Mich, (原典(学位記論文)入手不能につき、原典の内容は文献 29 より判断した)
- 29) European Union Risk Assessment Report (EURAR) "Antimony Trioxide" ENECS No: 215-175-0, November 2008, Swedish Chemicals Inspectorate, Sweden, published by Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- 30) Schnorr TM, Steenland K, Thun MJ, Rinsky RA. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med* 1995; 27: 759 - 770.
- 31) McCallum RI. The work of an occupational hygiene service in environmental control. *Ann Occup Hyg* 1963; 6: 55 - 64.
- 32) McCallum RI. Detection of antimony in process workers' lungs by X-radiation. *Tans Soc Occup Med* 1963; 6: 55 - 64.
- 33) McCallum RI. Occupational exposure to antimony compounds. *J Environ Monit* 2005; 7: 1245 - 1250.
- 34) Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 4267 - 4277.
- 35) Cooper DA, Pendergrass EP, Vorwald AJ, Mayoock RL, Brieger H. Pneumoconiosis among workers in an antimony industry. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuclear Med* 1968; 103: 495 - 508.
- 36) Davies TAL. Employment Medical Advisory Service Statement, Health of Workers engaged in antimony oxide Manufacture. Baynards House, Chepstow Place, London (November 1973).

有害性総合評価表原案

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</p> <p>経皮毒性:LD₅₀ = 7,904 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u></p> <p>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></p> <p>経口毒性:LD₅₀ 情報なし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><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:アンチモンフェ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、アンチモンフェーム、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は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	反復投与毒性:あり

<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、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群では半減期が対照群に比較して、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、試験の詳細が不明なことから、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 (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</p>

	<p>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>本有害性評価書では、Newton らの報告は 2004 年 SOT 学会での発表であり、OECD414 に試験法は準拠しているが、詳細は不明であることから、参考データとすることが妥当であると判断した。</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(微粒子を食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、ACGI 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> <p>閾値の有無:判断できない 根拠:<i>In vitro</i> 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。<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</p>

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 $\mu\text{g Sb}/\text{m}^3$)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/m^3 (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/m^3 (0、1.6、4.2 $\text{mg Sb}/\text{m}^3$ に相当、粒径:0.44 μm)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/m^3 群：0/31 例、5.0 mg/m^3 群：15/34 例)。5.0 mg/m^3 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 $\text{mg Sb}/\text{m}^3$ 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 $\text{mg Sb}/\text{m}^3$ である。

参考【閾値がある場合】

- 1) NOAEL = 0.51 mg/m^3 (0.43 $\text{mg Sb}/\text{m}^3$ 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/m^3 (実測濃度：0、0.06、0.51、4.50 mg/m^3 、0、0.05、0.43、3.76 $\text{mg Sb}/\text{m}^3$ 相当) (粒径：0.63 μm) 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/m^3 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/m^3 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。5.0 mg/m^3 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/m^3 群雄各一匹及び 0.5- mg/m^3 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、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/m^3 群では半減期が対照群に比較して、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—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 mgSb₂O₃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生率の有意な増加がみられた。

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。

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>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)</p> <p>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)</p> <p>(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</p> <p>TWA:0.1 mg/m³ as Sb (アンチモン及びその化合物、スチビンを除く、1991:設定年)</p> <p>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 μg/m³ (68.5 μg Sb/m³)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、現行の TLV や MAK の勧告値 0.5 mg/m³ 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/m³ 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 0.6~5.5 mg Sb/m³ になっており、やはり 0.5 mg/m³ 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/m³ を提案する。</p>
------------------	---

