

(案)

清涼飲料水評価書

アンチモン

2010年10月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 用途	5
2. 化学名、元素記号、原子量	5
3. 物理化学的性状	5
4. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	6
2. 国際機関等の評価	22
3. 曝露状況	25
III. 食品健康影響評価	26
略号	30
<参照>	31

<審議の経緯>

2003年7月1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のアンチモンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年10月25日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

<食品安全委員会委員名簿>

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

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

1
2
3 清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、アンチモンの食品健康影響を行
4 った。

5 評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性
6 試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・
7 発生毒性試験（マウス、ラット、ヒツジ）、遺伝毒性試験等の成績である。飲料水中
8 におけるアンチモンの形態は毒性の主要決定要因であり、アンチモン含有物質から浸
9 出するアンチモンの形態は、毒性の低い 5 価アンチモン（Sb(V)）オキソアニオンで
10 あると考えられる。

11 Sb(V)化合物の実験動物に対する反復投与経口毒性については、知見は多くないが、
12 肝臓への影響が報告されている。

13 発がん性に関しては、水溶性アンチモンの経口摂取による発がん性を示す知見は得
14 られていない。

15 以上のことから、アンチモンについては、非発がん影響に基づき耐容一日摂取量
16 (TDI) を算出することが適切と判断した。

17 アンチモンの非発がん毒性に関する TDI については、酒石酸アンチモニルカリウ
18 ムのラット 90 日間飲水投与試験において、摂水量減少、摂餌量減少及び体重増加抑
19 制が見られた試験データから、無毒性量 (NOAEL) はアンチモンとして 6.0 mg /kg
20 体重/日となり、不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、亜急性毒性所見からの外挿
21 10) を適用して 6.0 µg/kg 体重/日となった。

22 以上、アンチモンの TDI を 6.0 µg/kg 体重/日と設定した。

1 I. 評価対象物質の概要

2 1. 用途

3 アンチモン：蓄電池、軸受け等減摩合金、特殊鋼、電線・ケーブル等
 4 三酸化アンチモン：難燃助剤、ガラス清澄剤、塗料・顔料等（参照 1）

6 2. 化学名、元素記号、原子量

7 一般名：アンチモン

8 IUPAC

9 和名：アンチモン

10 英名：Antimony

11 CAS No. : 7440-36-0

12 元素名：Sb

13 原子量：121.8

15 3. 物理化学的性状

16 アンチモン化合物には様々な形態があるが、本評価書に引用した中で主なもの
 17 の物理化学的性状を示す。

名称	アンチモン (参照 1)	三酸化アンチモン (参照 1)	酒石酸アンチモニル カリウム (参照 88)	三塩化アンチモン (参照 89)
CAS No.	7440-36-0	1309-64-4	28300-74-5	10025-91-9
分子式	Sb	Sb ₂ O ₃	C ₈ H ₄ K ₂ O ₁₂ Sb ₂ ・3H ₂ O	SbCl ₃
分子量	121.8	291.5	667.9	228.1
沸点(°C)	1,635	1,550 (一部昇華する)	—	223.5
融点(°C)	630	656 (酸素がない状態のもの)	100	73
密度/ 比重	比重 6.7 (水=1)	5.2 又は 5.7 (g/cm ³) (結晶構造により異なる)	2.6 (20°C) (g/cm ³)	3.14 (g/cm ³)
水溶解度	溶けない	1.4 mg/100 mL (30°C) (溶けない)	83 g/L (やや溶けやすい)	10g/100 mL (25°C)
蒸気圧 (kPa)	0.133 (886°C)	0.130 (574°C)	—	0.133 (49°C)
物理的 性状	銀～白色で光沢がある。堅いがもろい塊状物、又は暗灰色の粉末	白色の結晶性粉末	透明結晶 (空気に触れると風解)、粉末	刺激臭のある、無色、吸湿性の結晶

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質管理目標値 (mg/L) : 0.015 (アンチモンの量に関して)

要監視項目指針値 (mg/L) : 0.02

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.02 (第3版)

EU (mg/L) : 0.005

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : 0.006 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (参照2) : なし

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ、独立行政法人 製品評価技術基盤機構、財団法人 化学物質評価研究機構の化学物質の初期リスク評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 3~8)。

なお、アンチモン化合物の重量から換算したアンチモン元素としての重量を mg Sb、 $\mu\text{g Sb}$ と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

三酸化アンチモン (ATO) の水に対する溶解度は、17.1 mg/L と報告されている (参照 9)。また、合成胃液中における ATO の溶解度は投与 24 時間後に 20 mg/L である (参照 10)。

シリアンハムスターに ^{124}Sb -酒石酸アンチモン水溶液(III)又は ^{124}Sb -酒石酸アンチモン水溶液(V)を強制経口投与したところ、3 価アンチモン (Sb(III))、5 価アンチモン (Sb(V)) とともに半減期は 1 日以下であった。Sb(III)、Sb(V)の投与 4 日後の体内残存量は、投与量の各 1.6%、2%であり、そのうち消化管内で認められたのは各 61%、64%であった (参照 11)。

酒石酸アンチモニルカリウム (APT) により急性中毒を起こした 4 人を調べたところ、ヒトでの吸収率は 5%であった (参照 15、16)。

② 分布

シリアンハムスターに ^{124}Sb -酒石酸アンチモン (III)又は ^{124}Sb -酒石酸アンチモン (V)複合体を吸入曝露させたところ、24 時間で 35%減少を示した相と半減期 16 日の相から成る二相性の全身クリアランスを示した。曝露 2 時間後にアンチモンが分布したのは、主に肝臓、大腿骨、頭皮であった。血液中では、Sb(III)は曝露 2 時間後に赤血球に蓄積し曝露 1 日後に最大濃度に達したのに対し、SB(V)は曝露 2 時

1 間後には血漿中に多く存在し、曝露 1 日後には赤血球中に血漿中の 3 倍蓄積した(参
2 照 11)。

3 SD ラット (雌雄、各投与群 15 匹) に ATO (0、0.5、5、50、500 ppm) を 13
4 週間飲水投与したところ、投与終了時では、アンチモンの組織内濃度は赤血球が最
5 も高く、脾臓、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織、血清の順であった (参照 24)。

6 ラット (系統及び性別不明) の ATO 混餌投与では、アンチモンは主に甲状腺、
7 次いで肝臓に高濃度で分布し、脾臓、腎臓、心臓、肺、骨の順に分布した。(参照
8 23)。

9 ③ 代謝

11 *in vivo*における Sb(V)から Sb(III)の還元に関する知見はほとんどない(参照 3)。

12 Sb(OH)₃はトリヒドロキシヒ素 (As(OH)₃) と同様、チオール基と容易に反応す
13 る。これら 2 つの 3 価の金属化合物は、*in vitro* で培養哺乳類細胞に容易に蓄積し、
14 共に培養すると相加的な毒性を示す (参照 11、26~30)。細胞からの Sb(III)及び
15 3 価ヒ素 (As(III)) の排泄は、ATP 依存性メカニズムにより起こる。このことは、
16 細菌細胞及び哺乳類細胞にみられるこれら 3 価元素間の交差耐性を説明するもの
17 である (参照 31、32、33)。

18 最近、三硫化二アンチモン、酸化テルル、酸化ゲルマニウムをラットに同時投与
19 した場合の代謝に関する研究で、アンチモンはメチル化されない無機物の形で赤血
20 球に蓄積され、尿中アンチモンはメチル化されずに酸化されていると報告されてい
21 る (参照 34)。

22 ④ 排泄

24 ハムスターに強制経口投与された Sb(III)と Sb(V)の大部分は吸収されずに速や
25 かに糞中に排泄された(参照 11)。ラットの ATO 混餌投与では、アンチモンは主に
26 糞中に排泄された (参照 23)。BALB/c 系マウス (雌) に ¹²⁵Sb (塩化アンチモン)
27 を妊娠から離乳後 15 日間混餌投与した結果、¹²⁵Sb は胎盤を通過することが示され、
28 授乳中のラットの乳汁からも検出された (参照 19)。

29 ATO、水素化アンチモンに曝露した電池製造工場労働者 2 人の尿中アンチモン濃
30 度は、各 5.1、8.3 µg Sb/L であり、化合物として主に Sb(V)、次いで二塩化トリメ
31 チルアンチモン、Sb(III)が少量検出された (参照 35)。

32 ドイツ、ポーランド、チェコの母親 (計 19 人、24~38 歳) を対象とした、食物
33 から母乳へのアンチモンの移行調査が行なわれた。各人、2~8 週間、毎食の食物
34 と 1 日 1 回母乳が採集された。アンチモンの一日平均摂取量は 0.154 µg Sb/kg 体
35 重/日であり、母乳中のアンチモン平均濃度は 0.14 µg Sb/L であった。個人差が大
36 きく、アンチモン摂取量と母乳中のアンチモン濃度には相関はみられなかった (参
37 照 36)。

38 (2) 実験動物等への影響

39 ① 急性毒性試験

1 APT の経口半数致死量 (LD₅₀) は、ウサギ及びラットで 115 mg/kg 体重、マウ
 2 スで 600 mg/kg 体重である。ATO は水に対する溶解度が極めて低いため、LD₅₀>
 3 20,000 mg/kg 体重であり、毒性の報告はない (参照 37)。

4 ② 亜急性毒性試験

5 a. 14 日間亜急性毒性試験 (APT ; マウス)

6 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 5 匹) における APT (0、0.3、0.65、1.25、
 7 2.5、5.0 mg/mL : 0、59、98、174、273、407 mg Sb/kg 体重/日) の 14 日間飲
 8 水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

9 273 mg Sb/kg 体重/日以下の投与群で、体重、摂水量に影響はみられなかつた
 10 が、407 mg Sb/kg 体重/日の投与群では、前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく
 11 軽度～中程度の肝細胞空胞変性が観察された (参照 38)。

12 表 1 マウス 14 日間亜急性毒性試験 (APT)

試験物質	投与群	雌雄
APT	5.0 mg/mL (407 mg Sb/kg 体重/日)	前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく 軽度～中程度の肝細胞空胞変性
	2.5 mg/mL (273 mg Sb/kg 体重/日)	毒性所見なし

15 b. 14 日間亜急性毒性試験 (APT ; ラット)

16 F344/N ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における APT (0、0.15、0.3、0.65、
 17 1.25、2.5 mg/mL : 0、16、28、59、94、168 mg Sb/kg 体重/日) の 14 日間飲
 18 水投与試験が行われた。

19 APT 投与による体重、摂水量に影響はみられなかつた (参照 38)。

20 c. 28 日間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)

21 Wistar ラット (Alpk:ApfSD) (雌雄、各投与群 8 匹) における ATO (0、1,000、
 22 5,000、20,000 ppm) の 28 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められ
 23 た毒性所見を表 2 に示す。

24 20,000 ppm 群の雌 2 匹のみに、通常見られない副腎被膜の病変があり、ATO
 25 投与と関連している可能性があつた。腎臓及び肝臓の病変は顕著なものではな
 26 かつた。

27 著者らは、この知見から、ATO の最小毒性量 (LOAEL) を 20,000 ppm (1,000
 28 mg Sb/kg 体重/日) とした (参照 3、39)。

1 表2 ラット 28 日間亜急性毒性試験 (ATO)

試験物質	投与群	雄	雌
ATO	20,000 ppm (1,000 mg Sb/kg 体重/ 日)	毒性所見なし	副腎被膜の病変
	5,000 ppm (換算値なし)	毒性所見なし	毒性所見なし

2
3 **d. 90 日間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)**

4 Wistar ラット (Alpk:ApfSD) (雌雄、各投与群 12 匹) における ATO (0、
5 1,000、5,000、20,000 ppm : 雄 0、84、421、1,686 mg/kg 体重/日、雌 0、97、
6 494、1,879 mg/kg 体重/日) の 90 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認
7 められた毒性所見を表 3 に示す。

8 20,000 ppm 群の雌雄に肝臓重量のわずかな増加、雌に血清 AST 上昇がみられ
9 たが、これらの変化は毒性学的に有意ではなかった。剖検では、投与に関連する
10 所見は認められなかった (参照 40)。

11 WHO は、本試験の NOAEL を 1685.9 mg /kg 体重/日¹ (1407.7 mg Sb/kg 体
12 重/日) とした (参照 3)。

13
14 表3 ラット 90 日間亜急性毒性試験 (ATO)

試験物質	投与群	雄	雌
ATO	20,000 ppm (1,407.7 mg Sb/kg 体重/ 日)	毒性所見なし	毒性所見なし

15
16 **e. 13 週間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)**

17 食物や香料の容器等に使用されるポリエチレン (PE) 及びポリエチレンテレ
18 フタレート (PET) 製スパンボンド式不織布は触媒として ATO 約 130 ppm を含
19 有している。SDCD ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における不織布 (餌中濃度
20 として 0.47、2.4、4.7%) の 13 週間混餌投与試験が行なわれた。粉碎した不織
21 布の餌中濃度は 0.47、2.4、4.7%であった。

22 血中のアンチモンは、対照ラットで 2/20 匹、4.7%投与群で 20/20 匹検出され
23 た。投与に関連する毒性影響は、混餌投与試験での全てのエンドポイントでみら
24 れなかった。アンチモンは、約 0.5~0.7 mg Sb/kg 体重/日であった。

25 この結果から、PE 及び PET 製不織布の反復経口摂取は、食事時の濃度 5%混
26 入までは臓器への明らかな有害性を示さないことが示唆された (参照 41)。
27

¹ 原著 (参照 40) には、平均計算値: 1,686 mg/kg 体重/日と記載されている。

f. 90日間亜急性毒性試験 (APT ; ラット)

SD ラット (雌雄、各投与群 15~25 匹) における APT (0、0.5、5.0、50、500 ppm : 雄 0、0.06、0.56、5.6、42.2 mg Sb/kg 体重/日、雌 0、0.06、0.64、6.1、45.7 mg Sb/kg 体重/日) の 90 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

0.5 ppm 以上の雄に肝細胞核の大小不同、雌に脾洞の過形成、5 ppm 以上の雄に脾洞のうっ血、雌に血清グルコース低下、50 ppm 以上の雌に胸腺相対重量減少、甲状腺ホルモン結合タンパク比上昇、500 ppm の雌雄に摂水量及び摂餌量の減少、体重増加抑制、腎臓相対重量増加、血清クレアチニン低下、アルカリフォスファターゼ (ALP) 低下、雄に血尿、肝硬変、雌に肝細胞核の大小不同、血清コレステロール及び血清総タンパク質の低下が認められた。

著者らは、0.5 ppm 以上でみられた肝細胞核の大小不同、脾洞の過形成は適応反応であると考察し、雄の脾洞うっ血、雌の血清グルコースの用量依存的低下を指標として、NOAEL を 0.5 ppm (0.06 mg Sb/kg 体重/日) と判断した (参照 24)。

一方、Lynch らは、この報告について、0.5 ppm 以上の群に認められた肝細胞核の大小不同、脾洞の過形成等の形態学的変化、血清グルコース低下などの生化学的変化は、いずれも、軽微な適応性変化、用量相関のない変化、背景データ範囲内の変化あるいは摂水量・摂餌量の減少に伴う 2 次的な変化と考えられることから、これらの変化は毒性学的に悪影響とはいえないと指摘し、500 ppm 群でみられた体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少に基づいて 50 ppm (約 6 mg Sb/kg 体重/日²) を NOAEL と考えるべきであるとの見解を示している (参照 42)。

化学物質の初期リスク評価書では、これらの見解を考慮しつつ、50 ppm 以下にみられた諸変化は軽微であるとともに可逆的な変化であり、著者ら自身これらの変化は主として適応変化であると考察していることから、被験物質の投与による毒性影響とはみなさず、500 ppm の雌雄にみられた体重増加抑制及び肝硬変等の肝臓の器質的変化を指標として NOAEL を 50 ppm (雄 : 5.6 mg Sb/kg 体重/日、雌 : 6.1 mg Sb/kg 体重/日) と判断した (参照 8)。

なお、Lynch らのコメント及び提案に対して、Valli らは、この 90 日間飲水投与試験では組織学的変化が血清生化学や血液学、組織残留データ等に基づき適切に観察、解析及び解釈されているとし、変化が可逆的であると考えられることを理由に、この試験において観察された変化を生理的な変化であるとして無視すべきではないと反論している (参照 43)。

WHO は、Lynch らの提案に基づき、体重増加抑制、摂餌及び飲水量減少を指標として NOAEL を 6.0 mg Sb/kg 体重/日としている (参照 3、42)。

² Poon ら (参照 24) の文献には、計算値として雄:5.58±1.77、雌:6.13±1.30 mg Sb/kg 体重/日と記載されている。

1

表4 ラット 90 日間亜急性毒性試験 (APT)

試験物質	投与群	雄	雌
APT	500 ppm (雄: 42.17 mg Sb/kg 体重/日、 雌: 45.69 mg Sb/kg 体重/日)	摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制、腎臓相対重量増加、血清クレアチニン低下、ALP 低下、血尿、肝硬変	摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制、腎臓相対重量増加、血清クレアチニン低下、ALP 低下、肝細胞核の大小不同、血清コレステロール低下、総タンパク質低下
	50 ppm (雄: 5.58 mg Sb/kg 体重/日、 雌: 6.13 mg Sb/kg 体重/日) 以上	—	胸腺相対重量減少、甲状腺ホルモン結合タンパク比上昇
	5 ppm (雄: 0.56 mg Sb/kg 体重/日、 雌: 0.64 mg Sb/kg 体重/日) 以上	脾洞うっ血	血清グルコース低下
	0.5 ppm (雌雄: 0.06 mg Sb/kg 体重/日) 以上	肝細胞核の大小不同	脾洞過形成

2

3

〔参考〕

4

5

6

7

8

9

ラット及びマウスにおける 16 日間腹腔内投与試験 (ラット ; 0、1.5、3、6、11、22 mg Sb/kg 体重/日、マウス ; 0、6、13、25、50、100 mg Sb/kg 体重/日) では、ラットの 22 mg Sb/kg 体重/日投与群で、死亡率の上昇、軽度～顕著な肝細胞壊死及び中程度の腎臓の空胞変性がみられ、マウスの 50 及び 100 mg Sb/kg 体重/日投与群で、死亡率の上昇及びごく軽度～軽度の肝細胞壊死が観察された (参照 3、38)。

10

11

経口投与 ((2)②a.参照) と腹腔内投与に見られた毒性の大きな違いは、APT の生物学的利用率及び吸収の違いによる (参照 42)。

12

13

14

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における APT (0、1.5、3.0、6.0、12、24 mgSb/kg 体重/日) の 13 週間 (3 日/週) 腹腔内投与試験では、投与による影響はみられなかった (参照 38)。

15

16

17

18

19

20

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における APT (0、1.5、3.0、6.0、12、24 mg Sb/kg 体重/日) の 13 週間 (3 日/週) 腹腔内投与試験では、1.5 mg Sb/kg 体重/日以上以上の群で雄に肝臓の相対重量の増加、雌に肝臓の絶対及び相対重量の増加、6 mg Sb/kg 体重/日以上以上の群で雄に ALP 活性の上昇が認められた。12 mg Sb/kg 体重/日以上以上の群で雌雄に血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の上昇、雄に体重増加抑制、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇、

24 mg Sb/kg 体重/日の群で雌に体重増加抑制、血清 ALT 活性の上昇がみられた (参照 3、38)。

この試験における腹腔内投与によるアンチモンの NOAEL は 3.0 mg Sb/kg 体重/日であり、吸収を 20% と仮定すると経口投与では 15 mg Sb/kg 体重/日に相当する。ラットは、APT 腹腔内投与の毒性に対する感受性がマウスの約 4 倍であった (参照 3)。

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 生涯慢性毒性/発がん性併合試験 (APT ; マウス)

CD マウス (雌雄、各投与群 54 匹) における APT (0、5 ppm) の生涯飲水投与試験が行われた。

各投与群で発がん性を示唆する結果は示されなかった (参照 44、45)。

b. 生涯慢性毒性/発がん性併合試験 (APT ; ラット)

Long-Evans ラット (雌雄、各投与群 50 匹) における APT (0、5 ppm : 0、0.35 mg Sb/kg 体重/日) の生涯飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

5 ppm 投与群で死亡率増加、寿命の短縮、血清コレステロール異常、血清グルコース濃度の減少がみられた。腫瘍誘発の増加は認められなかった。病理組織学的検査は行われていない (参照 46)。

EPA は、寿命の短縮、血清コレステロール異常、血清グルコース濃度の低下を指標として、本試験の LOAEL を 0.35 mg Sb/kg 体重/日としている (参照 5)。

この検討について、Lynch らは、本試験にはエンドポイントの適切性に疑問があり、また、伝染性肺炎が生じたこと等から、試験として不適切なものであるとしている (参照 42)。

表 5 ラット生涯慢性毒性/発がん性併合試験 (APT)

試験物質	投与群	雄雌
APT	5 ppm (0.35 mg Sb/kg 体重/日)	死亡率増加、寿命の短縮、血清コレステロール異常、血清グルコース低下

Lynch らは、一連の発がん性試験 (参照 45~47) には実験設計及び方法論に多くの欠点があるため、アンチモンの発がん性に関する確定的評価を行うのに適していないと結論している (参照 42)。

【参考】

Groth らは、Wistar ラット (雌雄、各曝露群 90 匹) における ATO (0、45 mg/m³: 0、37.61 mg Sb/m³) (粒径 : 0.347 μm) の 52 週間吸入曝露試験 (7 時間/日、5

1 日間/週)を行なった。曝露開始後 6、9、12 か月に、雌雄各曝露群 5 匹ずつの動物を剖検し、残りの動物は曝露終了後 18~20 週に剖検した。肺の非腫瘍性病変
2 (間質線維化、II 型肺胞上皮過形成及び腺上皮化生)は、雌雄のラットで同様の
3 頻度で認められたが、重篤度は雄でわずかに低かった。最初の肺腫瘍は、53 週
4 に剖検した曝露群の雌ラット 5 例中 2 例(腺腫 1 及び扁平上皮細胞がん 1)に認め
5 られ、最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 70 例中 19 例
6 (27%)に肺腫瘍が見出された。曝露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認め
7 られなかった。曝露群の雌に認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞癌で、
8 5 例が硬癌、11 例が細気管支・肺胞の腺腫又は癌(細気管支・肺胞腫瘍の良性/
9 悪性の数は特定されていない)であった。他の腫瘍発生頻度については、対照群
10 と曝露群に有意差はなかった(参照 7、48)。

11 Groth らは、又、Wistar ラット(雌雄、各投与群 90 匹)におけるアンチモン
12 鉱石(主成分:三硫化二アンチモン、元素分析でアンチモン含有率 46%) (0、
13 36~40 mg/m³)の 52 週間吸入曝露試験(7 時間/日、5 日間/週)を行なった。曝
14 露開始後 6、9、12 か月に雌雄各曝露群 5 匹ずつ剖検し、残りの動物は曝露終了
15 後 18~20 週に剖検した。肺の非腫瘍性病変(II 型肺胞上皮過形成及び腺上皮化
16 生)は、雌雄のラットで同様の頻度で認められたが、重篤度は雄でわずかに低か
17 った。最初の肺腫瘍は、曝露開始 41 週に死亡した曝露群の雌ラットに認められ、
18 最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 68 例中 17 例(25%)に
19 肺腫瘍が形成された。曝露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認められず、他
20 の腫瘍発生頻度については、対照群と曝露群に有意差はなかった。曝露群の雌に
21 認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞癌で、4 例が硬癌、6 例が細気管
22 支・肺胞の腺腫又は癌であった(参照 7、48)。化学物質の初期リスク評価書は、
23 これらの結果は、アンチモン鉱石の主成分である三硫化二アンチモンの発がん性
24 を示唆しているが、純度が低いことから結論できないとした(参照 8)。

25 Newton らは、F344 ラット(雌雄、各投与群 65 匹)における ATO (0、0.05、
26 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
27 mg Sb/m³)) (粒径:0.63 µm)の 12 か月間吸入曝露試験(6 時間/日、5 日間/
28 週)を行なった。曝露に関連する腫瘍発生は認められなかった(参照 49)。

29 Watt は、Fischer ラット(雌、各投与群 49~51 匹)における ATO (0、1.9、
30 5.0 mg/m³:0、1.6、4.2 mg Sb/m³) (粒径:0.44 µm)の 13 か月間吸入曝露試
31 験(6 時間/日、5 日間/週)を行なった。曝露終了 12 か月後、対照群 12 匹、低
32 濃度曝露群 17 匹、高濃度曝露群 18 匹の動物が剖検され特定の臓器が検査された。
33 細気管支・肺胞の肺腫瘍が、5.0 mg/m³曝露群 18 例中 14 例(腺腫 3 例、硬癌 9
34 例(p < 0.01)、扁平上皮癌 2 例)に認められた。1.9 mg/m³曝露群では、1 例
35 に細気管支・肺胞腺腫が認められ、最終剖検時に対照群の肺に腫瘍は認められな
36 かった。硬癌は、曝露終了後 2 か月から最終解剖の間又は、曝露終了後 2 か月間
37 に死亡又は剖検した 5.0 mg/m³曝露群の動物の、それぞれ 5/7 例、1/9 例にも認
38 められた。曝露終了後 2 か月と最終解剖の間に死亡した、又は剖検された 6 例の
39 対照群ラット中の 1 例に、細気管支・肺胞腺腫が認められた。認められた他の腫
40

1 瘍の発生頻度については、曝露群と対照群で有意差はみられなかった（参照 7、
2 50）。化学物質の初期リスク評価書は、本試験で、1.9 mg/m³以上の群に限局性
3 肺線維化、II型肺胞上皮過形成、コレステリン結晶、5.0 mg/m³群に肺の腺腫様
4 過形成、多核巨細胞がみられたことから、吸入曝露での LOAEL を 1.9 mg/m³
5 としている（参照 8）。また、EPA/IRIS は、肺への影響から LOAEL を 1.9 mg/m³
6 とした（参照 6）。

7
8 Newton ら（参照 49）は、Watt（参照 50）及び Groth らの吸入曝露試験（参
9 照 48）では、高濃度曝露の結果、肺における過負荷が生じた結果としてがんが
10 誘導された可能性があるとして指摘している（参照 3）。

11 化学物質の初期リスク評価書では、Watt（参照 50）及び Groth らの吸入曝露
12 試験（参照 48）で ATO による肺がんの発生が認められているが、Watt の試験
13 では統計的解析手法の詳細が不明であり、また、Groth らの試験では、投与開始
14 時のラットの月齢が 8 か月と高く、曝露群を 1 用量しか設定していない等、いず
15 れにも試験法に問題があるとしている。さらに、Newton らの試験では曝露期間
16 が 1 年間の試験ではあるが、腫瘍の発生はみられていないこと（参照 49）、肺
17 腫瘍のみられた 2 つの報告（参照 48、50）では、発がん性試験では通常みられな
18 い硬癌の発生がみられており、ATO の発がんの可能性は高いものの、ATO 以外
19 のアンチモン及びその他化合物の発がん性試験の報告はほとんどないこと等か
20 ら、アンチモン及びその化合物の発がん性に関して明確に判断することはできな
21 いとしている（参照 8）。また、発がん機序に関するレビューで、アンチモンの
22 基本的な発がん機序は明確ではないと報告されている（参照 51）。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖毒性試験（ATO 及び APT ; マウス）

26 CD-1 マウス（雄、各投与群 10 匹）における ATO（0、12、1,200 mg/kg 体重
27 /日（0、10、1,000 mg Sb/kg 体重/日））及び APT（0、12 mg/kg 体重/日（0、
28 10 mg Sb/kg 体重/日））の 4 週間（5 日/週）強制経口投与試験が行われた。APT
29 では投与量に拠らず影響は認められなかった。

30 ATO でも投与量に拠らず、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、精子
31 運動性及び精子の形態には変化が認められなかった。いずれの投与群でも精囊重
32 量が減少したが、統計的に有意な変化ではなかった。また、低濃度投与群で 10
33 匹中 1 匹に精上皮の剥離がみられ、その頻度は 50%以上にもなったが、高濃度
34 投与群には明確な剥離頻度の増加は認められなかった（参照 52）。

b. 生殖毒性試験（ATO 及び APT ; ラット）

36
37
38 Wistar ラット（雄、各投与群 8 匹）における ATO（0、12、1,200 mg/kg 体
39 重/日 ; 0、10、1,000 mg Sb/kg 体重/日））及び APT（0、12 mg/kg 体重/日 ; 0、
40

1 10 mg Sb/kg 体重/日)) の 4 週間 (3 日/週) 強制経口投与試験が行われた。

2 APT 曝露では曝露量に抛らず影響は認められなかった。

3 ATO 曝露でも曝露量に抛らず、精巣、精巣上部、腹側前立腺重量、精子数、
4 精子運動性、及び精子の形態には変化が認められなかった。また、精巣の組織学
5 的検査で、低濃度群で 8 匹中 1 匹に、高濃度群では 7 匹中 1 匹に精子放出の遅れ
6 が認められたが、精子放出遅延の頻度は 1%以下であった (参照 52) 。

7
8 以上の a.マウス及び b.ラットの結果より、著者らは ATO、APT のいずれの化
9 合物もげっ歯類の精巣には毒性を示さないと結論した (参照 52) 。

10 11 **c. 生殖発生毒性試験 (三塩化アンチモン ; ラット)**

12 NOS 系アルビノラット (雌、各投与群 30 匹) における三塩化アンチモン (0.1、
13 1 mg/dL) の妊娠から離乳後 22 日間の飲水投与試験が行われた。母動物への影
14 響及び催奇形性は示されなかった (参照 53) 。

15 16 **d. 生殖発生毒性試験 (APT ; ヒツジ)**

17 ヒツジ (雌、投与群 2 匹) における APT (2 mg/kg 体重/日) の妊娠初期 45 日
18 間の強制経口投与試験が行われた。催奇形性は示されなかった (参照 54) 。

19 20 **【参考】**

21 SD ラット (雌、各投与群 26 匹) に ATO (0、2.6、4.4、6.3 mg/m³) を妊娠
22 0~19 日まで吸入 (鼻部) 曝露 (6 時間/日) し、妊娠 20 日に帝王切開した試験
23 で、胎児に投与による影響はみられなかった (参照 55) 。

24 ラット (雌、各投与群 6~7 匹) に ATO (0、0.027、0.082、0.27 mg/m³) を
25 妊娠期間中 21 日間吸入曝露し、妊娠 21 日目に帝王切開した試験で、母動物の体
26 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
27 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
28 臓周辺部及び脳くも膜における出血、腎盂及び脳室の拡張がみられた (参照 56) 。

29 しかし、化学物質の初期リスク評価書では、本試験では、被験物質の純度や粒
30 径、供試動物の飼育条件等についての詳細が不明であり、この結果から ATO の
31 発生毒性に関して評価することはできないとしている (参照 8) 。

32 ラット (雌、対照群 10 匹、曝露群 24 匹) に ATO (0、250 mg/m³) を交配前
33 1.5~2 か月、交配期間、妊娠期間及び出産の 3~5 日前まで吸入曝露 (4 時間/日)
34 し、無処置の雄と交配させた試験で、妊娠匹数は対照群、曝露群でそれぞれ、10/10
35 匹、16/24 匹であった。また、曝露群の非妊娠動物では、卵胞に卵細胞がなく、
36 卵巣嚢腫が観察された例もみられた (参照 57) 。

37 しかし、化学物質の初期リスク評価書では、本試験では、妊娠率に関する統計
38 学的有意差の有無も記載されておらず、また、被験物質の純度や粒径、供試動物
39 の飼育条件等についての詳細も不明であり、この結果から ATO の生殖毒性に関
40 して評価することはできないとしている (参照 8) 。

1
2 **【参考】** Wistar ラット（雌）に Sb(V)（アンチモンデキストラングリコシド）
3 （125、250 mg Sb/kg）を妊娠 8～14 日に 5 回、筋肉内投与した結果、催奇形性
4 は示されなかった（参照 21）。

5 SD ラット（雌、各投与群 10 匹）に三塩化アンチモン（0、100 mg Sb/kg 体
6 重/日）を妊娠 6～15 日まで筋肉内投与し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、投
7 与群に吸収胚増加、生存胎児数の減少、胎児体重低値がみられた（参照 58）。

8 ラットにおけるアンチモン酸メグルミン（MA）の発生毒性とアンチモンの経
9 胎盤移行について検討した。Wistar ラット（各投与群約 20 匹）に MA（0、75、
10 150、300 mg Sb/kg 体重/日）を妊娠 1～20 日まで皮下投与し、妊娠 21 日に帝王
11 切開した。母動物への影響は全ての用量でみられなかった。胎児毒性は 75 mg
12 Sb/kg 体重/日群ではみられなかったが、300 mg Sb/kg 体重/日群で胎児死亡率増
13 加、胎児体重減少及びいくつかの軟組織及び骨変異の発生の増大がみられた。し
14 たがって、胎児毒性の NOAEL は 75 mg Sb/kg 体重/日とした。

15 別のラット群に MA（300 mg Sb/kg 体重/日）を妊娠期間中、皮下投与した。
16 投与されたアンチモンのほとんどは速やか（6 時間以内）に排泄されたが、血中
17 濃度は 1 回目の投与後 24 時間で 1 から 2 µg/g に増加し、20 回目の投与後に約
18 38 µg/g となった。胎児の血中濃度は 10～15 µg/g、出産間近の母動物の約 30%
19 と高かった。MA の妊娠期間中の反復投与は母動物及び胎児でアンチモンが蓄積
20 されることを示している（参照 59）。

21
22 化学物質の初期リスク評価書は、現在までに得られている限られた報告からは、
23 アンチモン及びその化合物に対する生殖・発生毒性について結論することはでき
24 ないとしている（参照 8）。

25 26 27 ⑤ 遺伝毒性試験

28 アンチモン及びその化合物の *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 6、
29 7 に示す（参照 8）。

30 31 a. *in vitro* 試験

32 (a) 突然変異

33 ATO、三塩化アンチモン、五酸化二アンチモン、五塩化アンチモン及び APT
34 は、サルモネラ菌 (*Salmonella typhmuri*) を用いた復帰突然変異試験で、S9
35 の添加の有無にかかわらず、陰性であった（参照 9、38、59）。ATO は、マ
36 ウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった
37 （参照 60）。

38 39 (b) 染色体異常

40 ATO は、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（参照 60）。三塩化アンチモンは、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79 細胞）及びヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験で、陽性を示した（参照 30、61、62）。

(c) DNA 損傷

ATO 及び三塩化アンチモンは、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（SCE）試験やコメットアッセイで陽性を示した（参照 9、63）。また、枯草菌を用いた DNA 修復試験（rec assay）で陽性を示した（参照 9、64）。五酸化二アンチモン及び五塩化アンチモンは、枯草菌を用いた DNA 修復試験（rec assay）で陽性を示したが、V79 細胞を用いた SCE 試験で陰性を示した（参照 9）。三塩化アンチモンは、サルモネラ菌や大腸菌を用いた DNA 修復試験（umu 試験、SOS 修復試験）では陰性であった（参照 65、66）。

表 6 アンチモン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者
			代謝活性有	代謝活性無	
ATO	復帰突然変異試験	<i>S.typhmurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991(参照9)
ATO		<i>S.typhmurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、大腸菌 WP2	—	—	Elliott et al.1998(参照 60)
SbCl ₃		<i>S.typhmurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991(参照9)
Sb ₂ O ₅		<i>S.typhmurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₅		<i>S.typhmurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991(参照9)
APT		<i>S.typhmurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA1535	—	—	U.S.NTP 1992 (参照 38)
ATO	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	—	—	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	+	—	Elliott et al.1998(参照 60)
SbCl ₃	小核試験	CHO 細胞	ND	+	Huang et al.1998(参照 62)
SbCl ₃		V79 細胞	ND	+	Gebel et

					al.1998(参照 61)
SbCl ₃		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Schaumlöffel & Gebel 1998(参照 30)
ATO	SCE 試験	V79 細胞	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
ATO		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Gebel et al.1998(参照 61)
SbCl ₃		V79 細胞	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₃		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Gebel et al.1998(参照 61)
Sb ₂ O ₅		V79 細胞	ND	—	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₅		V79 細胞	ND	—	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₃	コメットアッセイ試験	V79 細胞	ND	+	Gebel et al.1998(参照 61)
ATO	DNA 修復試験 rec assay	枯草菌	ND	+	Kanematsu et al.1980(参照 64)
ATO		枯草菌	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₃		枯草菌	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₃		枯草菌	ND	+	Kanematsu et al.1980(参照 64)
Sb ₂ O ₅		枯草菌	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₅		枯草菌	ND	+	Kuroda et al.1991(参照9)
SbCl ₃	DNA 修復 umu 試験	<i>S.typhmuri</i> um TA1535/pSK1002	—	—	Yamamoto et al. 2001(参照 66)
SbCl ₃	DNA 修復 SOS 修復試験	<i>E. coli</i> PQ37	ND	—	Lantzsch & Gebel, 1997(参照 65)

1 + : 陽性 — : 陰性 ND : データなし

2
3
4

b. *in vivo* 試験

1992 年の Gurnani らの報告 (参照 69、73) では、ATO および三塩化アンチ

1 モンは、マウスに強制経口投与後、骨髄細胞を調べた染色体異常試験で陽性であ
2 ったとされている。一方、1998年のElliottら（参照60）の報告では、単回及び
3 反復強制経口投与によるマウス骨髄細胞小核試験、ラット肝細胞の不定期DNA
4 合成（UDS）試験でいずれも陰性であった。Elliottらは、Gurnaniらの結果と
5 の不一致は、Gurnaniらの試験ではATOの純度が不明であること、全身毒性が
6 かなり高いこと（最高投与群で全例死亡している）によると考察した。この理由
7 及び低水溶性（17 µg/L）から、ATOは*in vivo*では遺伝毒性を示さないと結論
8 づけている。2007年に実施されたATOの21日間反復経口投与によるラット骨
9 髄細胞小核試験及び染色体異常試験においても陰性であった（参照71）。三塩
10 化アンチモンについては追試したデータはない。

11
12 アンチモン化合物の遺伝毒性に関して、*in vitro*試験では遺伝子突然変異試験
13 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
14 れている。一方、*in vivo*試験では、ATO、三塩化アンチモンのマウスの骨髄細
15 胞を用いた染色体異常試験で陽性報告が1つあるが、その後の試験で再現性が確
16 認されていないことから、現時点ではアンチモン化合物が*in vivo*で染色体異常
17 を誘発する可能性は低いと考えられる。

18

1

表7 アンチモン *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果	著者
ATO	染色体異常試験	マウス骨髄細胞；経口(単回)	－	Gurnani et al.1992(参照 69)
ATO		マウス骨髄細胞；経口(21日間 反復)	＋	Gurnani et al. 1992(参照 69)1993(参 照 70)
SbCl ₃		マウス骨髄細胞；経口(単回)	＋	Gurnani et al.1992(参 照 73)
ATO		ラット骨髄細胞；経口(21日間 反復)	－	Kirkland D 2007(参照 71)
ATO	小核試験	マウス骨髄細胞；経口(単回)	－	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO		マウス骨髄細胞；経口(21日間 反復)	－	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO		ラット骨髄細胞；経口(21日間 反復)	－	Kirkland D 2007(参照 71)
ATO	不定期 DNA 合 成 (UDS)試験	ラット肝細胞；経口(単回)	－	Elliott et al.1998(参照 60)

2 +：陽性 ー：陰性

3

4 (3) ヒトへの影響

5 アンチモンの毒性は、アンチモン化合物の酸化状態と水溶解度に依存する（参照
6 17、75）。一般に、Sb(III)の方が Sb(V)よりも毒性が強く、また、無機化合物の方
7 が有機化合物よりも毒性が強い（参照 25）。

8 可溶性アンチモン塩は、経口摂取後、消化管粘膜に強い刺激を与え、持続性の嘔
9 吐、腹部痙攣、下痢、心毒性を引き起こす（参照 75）。APT の経口投与の最小致
10 死量は、子どもで 300 mg APT、成人で 1,200 mg APT であり、急性症状はヒ素の
11 急性経口投与で見られる症状と類似している（参照 76）。

12 アンチモンの亜急性又は慢性投与は、頭痛、咳、嘔吐、関節痛と筋肉痛、食欲不
13 振、睡眠障害、めまいを引き起こす。Sb(III)は Sb(V)より毒性が強く、APT による
14 治療中に症状がみられることが多い。治療後に発症する肺炎は、アンチモンの直接
15 作用であり、疾病の合併症ではない（参照 25）。

16 ビルハルツ住血吸虫症患者のうち APT を週二回、2 mg/kg/injection で 6 週間投
17 与されている 15 人（8～18 歳）の末梢リンパ球を Phytohemagglutinin (PHA)
18 刺激下で培養したところ、有意な染色体異常誘発性及び小核誘発性が認められた
19 （参照 77）。

20 ヒトのリーシュマニア症治療に Sb(V)化合物が使用される。MA (Sb(V)) による

1 治療を受けた内臓リーシュマニア症患者に関する症例研究では、この患者のリンパ
2 球では小核を伴う細胞数が増加したが、SCE の変化又は染色体の構造異常は見ら
3 れなかった。これらの所見に基づき、著者らはこの化合物はヒトに対する突然変異
4 又は発がんリスクを示さないと結論している（参照 78）。

5 リーシュマニア症に対する Sb(V)化合物の作用機序は解明されていない。*in vivo*
6 での Sb(V)から Sb(III)への還元に関する検討では、細胞や組織でみられる通常の生
7 理的状態では還元は起こらず、低 pH の特殊条件下でのみ起こり易い。摂取された
8 Sb(V)は還元されにくい、ある程度は起こり、この還元は MA の抗リーシュマニ
9 ア活性（リーシュマニア種の固有オルガネラで生ずる Sb(V)から Sb(III)への還元）
10 において重要な役割を果たしている可能性がある」と述べている（参照 79、80）。

11 また、Sb(V)の APT(Sb(III)を含む)は、10 µg/ml という低濃度で、内臓リーシュ
12 マニア症病原体において DNA 断片化のようなアポトーシスの特徴を示す細胞死を
13 誘導すると報告されている（参照 81）。アメリカ型皮膚リーシュマニア症患者か
14 らの臨床分離株を用いた試験では、寄生虫がアンチモン化合物耐性を獲得する過程
15 は段階的であり、最初は Sb(V)、次に Sb(III)に対して耐性となるとしている（参照
16 82）。

17 ATO は急性前骨髄性白血病細胞株の増殖阻害を誘発するが、これはアポトーシ
18 スの増加と関連している。ATO 誘発の活性酸素種（ROS）はアポトーシスの増加
19 と関連し、ATO は細胞内シグナル伝達因子（c-Jun N-terminal Kinase(JNK)）と
20 その下流標的である Activation Protein 1 (AP-1) を活性化させた。JNK の上流調
21 節因子である SAPK/Erk kinase (SEK1) での遺伝子欠失を有する線維芽細胞にお
22 いて、JNK 活性や ATO 誘発の増殖阻害は減少した。これらのデータは ROS の役
23 割と ATO 曝露に関連する細胞毒性の SEK1/JNK 伝達経路を示唆している（参照
24 83）。

25 PET 製オープン皿（アンチモンを重合触媒として含有）を使用したインスタ
26ント食品でのアンチモンの移行量を検討した。食品のアンチモン濃度は、検出なしか
27ら 3.4 µg/kg の範囲であり、電子レンジや汎用加熱機での料理によりアンチモン濃
28度は、各 0~17、8~38 µg/kg に増加した。アンチモンの移行量は 3~13 µg に相当
29する。しかし、アンチモンの移行量は TDI と比較すると、毒性的に懸念するもの
30ではないと報告されている（参照 84）。

31 職場における ATO の吸入曝露は肺癌発生頻度の上昇に関係していたが、他の臓
32器の腫瘍発生頻度とは無関係であった（参照 75）。

33 アンチモン含有粉じんを慢性的に吸入すると、気道を刺激し、心筋及び肝臓に損
34傷を生じる（参照 75、85）。

35 ヒトにおけるアンチモンの生殖影響に関しては、吸入されたアンチモン化合物が
36早産及び自然流産の引き金になりうると報告されているが（参照 57）、詳細は示
37されていない。

38 ATO に職業（自動車座席の難燃加工）曝露した男性労働者 23 人（平均年齢：41.7
39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
40齢、喫煙習慣のマッチした非曝露の労働者 23 人を選んだ。曝露群は、空气中平均

アンチモン濃度が $0.052 \mu\text{g Sb}/\text{m}^3$ (低曝露群 : 6 人) と $0.12 \mu\text{g Sb}/\text{m}^3$ (高曝露群 : 7 人) の 2 群に分けられた。調製されたリンパ球の SCE 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 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、低曝露群で 1/6、高曝露群で 11/17 であり、高曝露群は有意に高い陽性を示した。これらの結果は、アンチモンが酸化ストレスを引き起こして DNA に酸化損傷を起こしていることを示しているが、遺伝毒性との関連についてはさらに研究する必要があると、著者らは考察している (参照 86)。

2. 国際機関等の評価

(1) IARC

①ATO (参照 7)

グループ 2B : ヒトに対して発がん性の可能性がある。

ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物における発がん性の証拠は十分である。実験動物での十分な証拠は、吸入曝露試験において雌ラットに肺腫瘍の発生頻度の有意な増加が見られたことに基づく。

②三硫化アンチモン (参照 7)

グループ 3 : ヒトに対する発がん性について分類できない。

ヒトでの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物では発がん性の証拠が限られている。

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

評価書なし。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 一次及び二次追補包括版 (参照 4) 及び第 3 版根拠文書 (参照 3)

飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性の主要決定要因であり、アンチモン含有物質から浸出するアンチモンの形態は、毒性の低い Sb(V) オキソアニオンであると考えられる。

ATO の亜慢性毒性は、最も溶解性の高い形態である APT よりも低い。ATO は生物学的利用率が低いため、一部の *in vitro* 試験において遺伝毒性を発現するのみで、*in vivo* では遺伝毒性を示さない。一方、水溶性 Sb(III) 塩は *in vitro* と *in vivo* の両方で遺伝毒性を示す。水溶性あるいは不溶性のアンチモン化合物の発がん性を定量化する基礎となる動物実験はない。IARC (参照 7) は、ラットの吸入試験に基づいて ATO をヒトに対して発がん性を示す可能性がある (グループ 2B)、三硫化アンチモンについては、ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3) と評価している。

アンチモンは吸入曝露では肺に対してのみ発がん性を示し、その他の器官に対しては発がん性を示さず、不溶性粒子の過負荷による長期吸入の結果、肺に直接的な損傷をもたらすことが知られている。ある種のアンチモン化合物が吸入によって発がん性を示す証拠は若干あるが、経口経路による発がん性を示すデータはない。

1 APT のラットを用いた 90 日間飲水投与試験における、体重増加抑制、摂餌及び
2 飲水量減少を指標にした NOAEL 6.0 mg Sb/kg 体重/日を基に、不確実係数 1,000
3 (個体差及び種差：100、亜慢性試験の使用：10) を用いて TDI として 6 µg Sb/kg
4 体重/日を算出した (参照 24、42)。

6 **【参考】**

7 TDI を 6 µg Sb/kg 体重/日とし、ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮
8 定し、飲水量への割り当てを 10% とすると、アンチモンのガイドライン値は 20
9 µg Sb/L (端数処理値) となる。この値はかなり安全側に立った評価である可能
10 性に注意すべきである。

12 **(4) EPA/IRIS**

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

18 **① 経口 RfD**

19 **a. アンチモン (参照 5)**

19 臨界影響	20 用量*	不確実係数 (UF)	修正係 数 (MF)	参照用量 (RfD)
21 寿命、血中グルコース、 22 コレステロール 23 ラット慢性経口試験 (参照 46)	NOAEL:なし LOAEL:0.35 mg Sb/kg 体重/日	1,000 (種差 10×個人差 10×LOAEL 使用 10)	1	4×10 ⁻⁴ mg Sb/kg 体 重/日

21 APT 5 ppm (5 mg/L) の単一用量の飲水投与試験のため、NOAEL は設定できなかった。著者は詳細を記述していな
22 いが、5 ppm は 0.35 mg Sb/kg 体重/日に相当するとしている。

24 **b. ATO (参照 6)**

25 算出されていない。

27 **② 発がん性**

28 ヒトに対する発がん性については評価されていない。

31 **(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)**

32 アンチモンは、半導体材料、潤滑剤、弾薬、ケーブル被覆材料、陶器、硝子など
33 材料成分として使われる他、Sb(V)塩はリーシュマニア症の治療など、寄生虫駆除

1 や殺虫剤として使われている。Sb(III)は容易に赤血球に取り込まれるが、Sb(V)は
2 取り込まれない。飲料水中のアンチモンの形態が毒性のキー決定要因であるが、飲
3 料水中のアンチモンはほとんどが、弱毒性型の Sb(V)オキソアニオンと思われる。

4 1989年にIARCでは、ATOはGroup 2B (Possibly carcinogenic to humans)
5 に、三硫化アンチモンは、Group 3 (Unclassifiable as to carcinogenicity to
6 humans)にそれぞれ分類されている。これらの判断となった知見のほとんどは、
7 水に不溶な粒子による吸入暴露による影響であり、水溶性アンチモンの経口摂取に
8 による発がん性を示す知見は知られていない。

9 WHO (1996) の飲料水水質ガイドラインでは、Schroeder³ら (参照 46) のラッ
10 トへの2年間の飲水投与を行った実験で得られたLOAEL : 0.43 mg/kg 体重/日か
11 ら、UF=500 (LOAELであることから5) を適用して、TDIを0.00086 mg/kg 体
12 重/日と算出した。ガイドライン値は、配分率を10%として、0.003 mg/Lという値
13 が算出されるが、実際の定量限界値が0.005 mg/Lであることより、暫定値として
14 0.005 mg/Lを設定した。日本では、同様の手法により、0.002 mg/Lを監視項目基
15 準値として設定した。しかし、この根拠となったSchroederら (1970) の試験は、
16 単一用量での試験であり、明確な毒性が認められていないにも関わらず、寿命の短
17 縮がみられたなど、毒性試験としての信頼性に欠けるものであると判断される。

18 前回の基準値設定以来、多くの毒性データが報告されたが、その大部分は腹腔内
19 径路曝露関連である。その中でも、雌雄SDラットにSb(III)塩、APTを0.5、5、
20 50、500 ppmで90日間飲水投与した研究が報告されている。その結果、500 ppm
21 群の雌雄に飲水量減少、体重増加抑制、血清ALP減少、クレアチニン増加、肝GST
22 活性増加がみられ、雄に肝硬変、肉眼的血尿、赤血球減少、血小板減少、MCV増
23 加、肝EROD活性増加が認められた。5 ppm以上の群に甲状腺の軽微な組織変化
24 と雌に血糖低下がみられたことより、NOAELは0.5 ppmと判断された(参照 24)。
25 しかし、その後のレビューで、50 ppm以下の群にみられた変化は毒性学的に意味
26 のないものであり、NOAELは50 ppm (6.0 mg Sb/kg 体重/日に相当) とすべき判
27 断が示されている(参照 42)。

28 以上のことから、上記の飲料水亜慢性研究で求められたNOAEL : 6 mg/kg/day
29 を耐容1日摂取量 (TDI) 算定の根拠とすることが妥当であると判断した。

30 TDIは、不確実係数 : 1000 (種差および個体差 : 100、亜慢性研究を用いたこと :
31 10) を適用して6 µg/kgと求められる。TDIへの飲料水の寄与率を10%とし、体重
32 50kgの人が1日2L飲むと仮定すると、健康評価値は15 µg/Lとなる。この値は、
33 三酸化アンチモンを用いた研究より導き出されていることを考慮すると、かなり安
34 全側にたった評価であることに注意すべきである。

35
36

³ Schroederら (参照 46) の試験は、ラットの生涯飲水投与試験 (APT 5 ppm (5 mg/L) の単一用
量) である。著者は、5 ppmは0.35 mg Sb/kg 体重/日に相当するとしているため、LOAELはWHO
の値とは異なり0.35 mg Sb/kg 体重/日となる。

表 8 WHO 等によるアンチモンの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg Sb/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI ($\mu\text{g Sb/kg 体重/日}$)
WHO/D WGL 第 3 版 (一次及 び二次追 補包括版) (2008)	ラットの APT 90 日間飲 水投与試験 (参照 24、42) における体重増加抑制、 摂餌及び飲水量減少の影 響	6.0	—	1,000 10(種差)×10(個体 差)×10(亜慢性試験 の使用)	6
EPA/IRIS (2002)	ラットの慢性経口投与試 験 (参照 46) における寿 命、血中グルコース、コ レステロールへの影響	—	0.35	UF:1,000 10(種差)×10(個体 差)×10(LOAEL 使 用)	0.4
修正係数 1					
水道水 (2003)	ラットの APT 90 日間飲 水投与試験 (参照 24、42) における飲水量減少、体 重増加抑制、飲水量減少、 ALP 減少、クレアチニン 増加、肝 GST 活性増加、 雄の肝硬変、肉眼的血尿、 赤血球減少、血小板減少、 MCV 増加、肝 EROD 活 性増加	6	—	1,000 10(種差)×10(個体 差)×10(亜慢性試験 の使用)	6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

3. 曝露状況 (参照 87)

平成 20 年度の水道統計におけるアンチモンの水道水の検出状況 (表 9) から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水質管理目標値 (0.015 mg/L) の 20%超過 30%以下の箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (1,595/1,597 地点) であった。また、浄水においては、同様に 20%超過 30%以下の箇所が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (1,932/1,935 地点) であった。

1

表9 水道水（原水・浄水）での検出状況（参照87）

浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	目標値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～ 0.0015 (mg/L)	～ 0.0030 (mg/L)	～ 0.0045 (mg/L)	～ 0.0060 (mg/L)	～ 0.0074 (mg/L)	～ 0.0090 (mg/L)	～ 0.0105 (mg/L)	～ 0.0120 (mg/L)	～ 0.0135 (mg/L)	～ 0.0150 (mg/L)	0.0151 (mg/L) ～
原水	全体	1,597	1,595	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	467	467	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	170	170	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	784	782	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	176	176	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	1,935	1,932	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	455	455	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	154	154	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	924	921	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	402	402	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(平成20年度調査結果)

2

3

4

5

6 III. 食品健康影響評価

7 アンチモンの毒性は、アンチモン化合物の酸化状態と水溶解度に依存する。一般に
8 Sb(III)は Sb(V)よりも毒性が強く、無機化合物の方が有機化合物よりも毒性が強い。
9 したがって飲料水中のアンチモンの形態が毒性の重要な決定要因であるが、飲料水中
10 のアンチモンのほとんどは、弱毒性型の Sb(V)オキソアニオンであると考えられてい
11 る。

12 Sb(V)化合物の実験動物に対する反復投与経口毒性については、知見は多くないが、
13 肝臓への影響が報告されている。

14 発がん性に関しては、IARC は、ラットの吸入曝露試験に基づいて ATO をヒトに
15 対して発がん性を示す可能性がある（グループ 2B）、三硫化アンチモンについては、
16 ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）と評価している。しかし、
17 これらの評価のもととなった知見のほとんどは水に不溶な粒子による吸入曝露によ
18 る影響であり、水溶性アンチモンの経口摂取による発がん性を示す知見は得られてい
19 ない。

20 アンチモンの遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験では遺伝子突然変異試験はいずれ
21 も陰性であるが、染色体異常試験、DNA 損傷試験では陽性の結果が得られている。

1 一方、*in vivo* 試験では、ATO のマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験、及びマウ
 2 ス小核試験のいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考
 3 えられる。

4 上記のことから、アンチモンについては、非発がん影響に基づき TDI を算出する
 5 ことが適切と判断し、各種の実験動物による経口投与試験の中から感受性の高い影響
 6 に着目した。

7 ラットの APT 90 日間飲水投与試験において、雄の肝細胞核の大小不同及び雌の脾
 8 洞過形成が 0.5 ppm (アンチモンとして 0.06 mg/kg 体重/日) で、雄の脾洞うっ血及
 9 び雌の血清グルコース低下が 5 ppm (アンチモンとして雄: 0.56 mg/kg 体重/日、雌:
 10 0.64 mg/kg 体重/日) で、雌の胸腺相対重量減少及び甲状腺ホルモン結合タンパク比
 11 上昇が 50 ppm (アンチモンとして 6.13 mg/kg 体重/日) で認められた。しかし、こ
 12 れらの変化は毒性学的に意味のないものであると判断されるため、500 ppm 投与群の
 13 雌雄にみられた摂水量減少、摂餌量減少及び体重増加抑制に基づき、NOAEL は 50
 14 ppm (アンチモンとして 6.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。

15 この NOAEL より低い用量での有害影響は、ラットの APT 生涯飲水投与試験にお
 16 いて、死亡率増加、寿命の短縮等が 0.35 mg/kg 体重/日 (アンチモンとして) 投与群
 17 で認められた。しかし、本試験は、試験中に伝染性肺炎が生じたこと、エンドポイン
 18 トの適切性に疑問があること及び単一用量群のみの試験結果であることから、アンチ
 19 モンの TDI を算出する根拠としなかった。

20
 21
 22 以上の論点をふまえ、ラット 90 日間飲水投与試験に基づいてアンチモンの NOAEL
 23 を 6.0 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。また、この NOAEL か
 24 ら TDI を求める際の不確実係数としては、種差 10 及び個体差 10 の他に、亜急性毒
 25 性試験データから外挿していることを考慮した 10 を追加した。したがって、NOAEL
 26 の 6.0 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000 を適用し、アンチモンの TDI を 6.0 µg/kg
 27 体重/日と設定した。

28
 29
 30 TDI 6.0 µg/kg 体重/日

31 (TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
32 (動物種)	ラット
33 (期間)	90 日間
34 (投与方法)	飲水投与
35 (NOAEL 設定根拠所見)	体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量減少
36 (NOAEL)	6.0 mg/kg 体重/日
37 (不確実係数)	1,000 (種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験 38 データからの外挿 10)

1 <参考>

2 アンチモンの水質管理目標値の30%である濃度0.0045 mg/Lの水を体重50 kgの
3 人が1日あたり2 L摂水した場合、1日あたり体重1 kgの摂取量は、0.18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/
4 日と考えられる。この値は、TDI 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の約33分の1である。

5

6

1

表 10 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	化合物	エンドポイント (mg Sb/kg 体重/日)	NOAEL (mg Sb/kg 体重/日)	LOAEL (mg Sb/kg 体重/日)	備考
亜 a.	マウス B6C3F ₁ 雌雄 5	14 日間飲 水投与	APT	前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく軽度～中程度の肝細胞空胞変性 (407)			
亜 c.	ラット Wistar (Alpk:Apf SD) 雌雄 8	28 日間 混餌投与	ATO	雌のみに副腎被膜の病変 (1,000)		1,000[A]	
亜 d.	ラット Wistar (Alpk:Apf SD) 雌雄 12	90 日間 混餌投与	ATO	毒性所見なし(1,407.7)	1,407.7 [W]		
亜 f.	ラット SD 雌雄 15～ 25	90 日間 飲水投与	APT	雌雄；摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制、肝硬変、肝臓における細胞核大小不同(雄 42.2,雌 45.7) 雄；脾洞うっ血(0.56) 雌；血清グルコース低下(0.64)	0.06(0.5 ppm)[A] 6(50 ppm)[W] 5.6(50 ppm) [P]		WHO が TDI 算出に用いたデータ。
慢 b.	ラット Long-Evans 雌雄 50	生涯飲水 投与	APT	死亡率増加、寿命の短縮、血清コレステロール異常、血清グルコース低下(0.35)		0.35 [E]	EPA(IRIS) が経口 RfD 算出に用いたデータ。

2 亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験

3 APT：酒石酸アンチモンカルリウム、ATO：三酸化アンチモン

4 A：著者、W：WHO、E：EPA、P：化学物質の初期リスク評価書

5

1

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APT	酒石酸アンチモニルカリウム
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATO	三酸化アンチモン
ATP	アデノシン三リン酸
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
EPA	米国環境保護庁
EROD	Ethoxyresorufin-O-deethylase 薬物代謝酵素
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MA	アンチモン酸メグルミン
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
PE	ポリエチレン
PET	ポリエチレンテレフタレート
RfD	参照用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
Sb(III)	3 価アンチモン
Sb(V)	5 価アンチモン
SCE	姉妹染色分体交換
TDI	耐容一日摂取量

2

- 1
2 <参照>
3
4 1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活
5 環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 6 2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second
7 edition.2000
- 8 3 WHO:World Health Organization. Antimony in Drinking-water. Background document
9 for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
10 WHO/SDE/WSH/03.04/74. 2003
- 11 4 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and
12 second addenda. 2008
- 13 5 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System
14 (IRIS).Antimony (CASRN 7440-36-0), Reference dose for chronic oral exposure (RfD),
15 Last revised - 02/01/1991.Available online at
16 <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0006.htm> 2002
- 17 6 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System
18 (IRIS).Antimony trioxide (CASRN 1309-64-4).Available online at
19 <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0676.htm> 2002
- 20 7 IARC International Agency for Research on Cancer: Some organic solvents, resin
21 monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint
22 manufacture and painting. Lyon, 1989; (IARC Monographs on the Evaluation of
23 Carcinogenic Risks to Humans Volume 47).
- 24 8 化学物質評価研究機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.132 アンチモン及びそ
25 の化合物 2008 年 11 月
- 26 9 Kuroda, K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS and Horiguchi S: Genotoxicity of beryllium,
27 gallium and antimony in short-term assays. Mutat. Res. 1991;264:163-170.
- 28 10 DuPont: Solubility of antimony trioxide in synthetic gastric juice. Wilton, Redcar,
29 DuPont Polyester Technologies (Report NAM 64).2001
- 30 11 Felicetti SA, Thomas RG and McClellan RC: Metabolism of two valence states of
31 inhaled antimony in hamsters. J. Am. Ind. Hyg. Ass 1974;35: 292-300.
- 32 12 Van Bruwaene R, Gerber GB, Kirchmann R, Colard J: Metabolism of antimony-124 in
33 lactating cows. Health physics 1982;43:733-738.
- 34 13 Waitz JA, Ober RE, Meisenhelden JE and Thompson PE: Physiological disposition of
35 antimony after administration of 124Sb-labeled tartar emetic to rats, mice and
36 monkeys, and the effects of tris(paminophenyl) carbonium pamoate on this
37 distribution. WHO Bull 1965;33:537-546.

- 1 14 Moskalev YI: Materials on the distribution of radioactive antimony. Medical radiology
2 1959;4(3):6-13.
- 3 15 Iffland R and Bösche G: Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer
4 Brechweinstein- Vergiftung durch ein Ameisenvernichtungsmittel bei einem Kind.
5 Mschr. Kinderheilk. 1987;135:227-230.
- 6 16 Lauwers, LF, Roelants A, Rossel PM, Heyndrickx B and Baute L.: Oral antimony
7 intoxications in man. Crit. Care. Med. 1990;18:324-326.
- 8 17 Fowler BA, and Goering PL.: in: Merian E (ed.) Metals and their compounds in the
9 environment. VCH, Weinheim, 1991;pp 743-750
- 10 21 Casals JB: Pharmacokinetic and toxicological studies of antimony dextran glycoside
11 (RL-712). Brit. J. Pharmacol. 1972;46:281-288.
- 12 23 Gross P, Brown JHU, Westrick ML., Srsic RP, Butler NL and Hatch TF: Toxicologic
13 study of calcium halophosphate phosphors and antimony trioxide. I. Acute and
14 chronic toxicity and some pharmacologic aspects. In: Drinker, P. ed., A.M.A. Archives
15 of Industrial Health, 1955;pp. 473-478, American Medical Association, Chicago.
- 16 24 Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S et al.: Effects of antimony on
17 rats following 90-day exposure via drinking water. Food and Chemical Toxicology
18 1998;36(1):21-35.
- 19 26 Gebel T: Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology.
20 Chem. Biol. Interact. 1997;107:131-144.
- 21 27 Buchet JP, Lauwerys R and Roels H: Comparison of several methods for the
22 determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the
23 study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. Int.
24 Arch. Occup. Environ. Health 1980;46:11-29.
- 25 28 Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J: Experimental and human
26 studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of
27 workers exposed to inorganic antimony. Br. J. Ind. Med. 1991;48:93-97.
- 28 29 Gebel T: Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony in
29 V79 cells. Mutat. Res. 1998;412:213-218.
- 30 30 Schaumlöffel N and Gebel T: Heterogeneity in the DANN damage provoked by
31 antimony and arsenic. Mutagenesis 1998;13:281-286.
- 32 31 Rosen BP, Weigel U, Karkaria C and Gangola P: Molecular characterization of an
33 anion pump. The *arsA* gene product is an arsenite(antimonite)-stimulated ATPase. J.
34 Biol. Chem. 1988;263:3067-3070.
- 35 32 Mukhopadhyay R, Dey S, Xu N, Gage D, Lightbody J, Ouellette M et al.:
36 Trypanothione overproduction and resistance to antimonials and arsenicals in
37 Leishmania. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996;93:10383-10387.

- 1 33 Wang Z, Dey S, Rosen BP and Rossman TG: Efflux-mediated resistance to arsenicals
2 in arsenic-resistant and -hypersensitive Chinese hamster cells. *Toxicol. Appl.*
3 *Pharmacol.* 1996;137:112-119.
- 4 34 Kobayashi A, Ogra Y: Metabolism of tellurium, antimony and germanium
5 simultaneously administered to rats. *J Toxicol Sci.* 2009 ;34(3):295-303.
- 6 35 Krachler M, Emons H: Urinary antimony speciation by HPLC-ICP-MS. *J.*
7 *Anal.Atom.Spectrom.* 2001;16:20-25.
- 8 36 Wappelhorst O, Kuhn I, Heidenreich H, Markert B: Transfer of selected elements from
9 food into human milk. *Nutrition* 2002;18:316-322.
- 10 37 Gebel T: Metalle/Antimon. In: *Umweltmedizinisches Handbuch,*
11 *Wichmann-Schlipkötter-Fülgraff (eds.), 1999;17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed,*
12 *Landsberg*
- 13 38 NTP: NTP Technical Report on Toxicity Studies of Antimony Potassium Tartrate in
14 F344/N Rats and B6C3F(1) Mice (Drinking Water and Intrapertioneal Injection
15 Studies), 1992:NTP Toxicity Report Series, No. 11. National Toxicology Program
16 (NTP), Research Triangle Park, NC.
- 17 39 Central Toxicology Laboratory: Antimony trioxide: 28 day dietary toxicity study in
18 rats. Report number CTL/L/7222, 1996; referenced in IUCLID dataset.
- 19 40 Hext PM, Pinto PJ, Rimmel RA: Subchronic Feeding Study of Antimony Trioxide in
20 Rats. *J. Appl. Toxicol.* 1999;19:205-209
- 21 41 Merski JA, Johnson WD, Muzzio M, Lyang NL, Gaworski CL: Oral toxicity and
22 bacterial mutagenicity studies with a spunbond polyethylene and polyethylene
23 terephthalate polymer fabric. *Int J Toxicol.* 2008;27(5):387-395.
- 24 42 Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G and Deyo A: Review of
25 Subchronic/Chronic Toxicity of Antimony Potassium Tartrate. *Reg. Toxicol.*
26 *Pharmacol.* 1999;30:9-7.
- 27 43 Valli VE, Poon R, Chu I, Gupta S, Thomas BH: Subchronic/chronic toxicity of
28 antimony potassium tartrate. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000;32(3):337-338;
29 discussion 339-340.
- 30 44 Schroeder HA, Mitchener M, Balassa JJ, Kanisawa M and Nason AP: Zirconium,
31 niobium, antimony and fluorine in mice: Effects on growth, survival and tissue levels.
32 *Sterol. J. Biol. Chem.* 1968;95:95-101.
- 33 45 Kanisawa M, Schröder HA: Life term studies on the effect of trace elements on
34 spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res.* 1969;29:892-895.
- 35 46 Schroeder HA, Mitchener M and Nason AP: Zirconium niobium, antimony, vanadium
36 and lead in rats: Life term studies. *J. Nutr.* 1970;100 (1):59-68.

- 1 48 Groth DH, Stettler LE, Burg JR, Busey WM, Grant GC, Wong L: Carcinogenic effects
2 of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*
3 1986;18:607-626.
- 4 49 Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew R et al.: Subchronic
5 and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol*
6 1994;22(4):561-576.
- 7 50 Watt WD: Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold
8 limit value. 1983;Detroit, MI, Wayne State University, PhD thesis.
- 9 51 Beyersmann D, Hartwig A: Carcinogenic metal compounds: recent insight into
10 molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol.* 2008 Aug;82(8):493-512.
- 11 52 Omura M, Tanaka A, Hirata M, Inoue N: Testicular toxicity evaluation of two
12 antimony compounds, antimony trioxide and antimony potassium tartrate, in rats and
13 mice. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2002;7(1):15-18.
- 14 53 Rossi F, Acampora R, Vacca C and Maione S: Prenatal and postnatal antimony
15 exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development in pups. *Teratog.*
16 *Carcinog. Mutagen* 1987;7:491-496.
- 17 54 James LF, Lazar VA and Binns V: Effect of sublethal doses of certain minerals on
18 pregnant ewes and fetal development. *Am. J. Vet. Res.* 1966;27:132-135.
- 19 55 Newton PE, Schroeder RE, Zwick L and Serex T: Inhalation developmental toxicity
20 studies in rats with antimony trioxide (Sb2O3). *Toxicologist* 2004;78:38.
- 21 56 Grin NV, Govorunova NN, Bessemrnyy AN and Pavlovich LV: Study of the
22 embryotoxic effects of antimony oxide under experimental conditions. *Gig. Sanit.*
23 1987;10:85-86.
- 24 57 Belyeava AP: The effect produced by antimony on the generative function (russ.). *Gig.*
25 *Tr. Prof. Zabol* 1967;11:32-37.
- 26 58 Alkhawajah AM, Jain S and Larbi EB: Effects of antimony compounds on foetal
27 development in rats. *J. Appl. Animal Res.* 1996;10:15-24.
- 28 59 Miranda ES, Miekeley N, De-Carvalho RR, Paumgarten FJ: Developmental toxicity
29 of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. *Reprod*
30 *Toxicol.* 2006;21(3):292-300.
- 31 60 Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J: An assessment of the genetic toxicology of
32 antimony trioxide. *Mut. Res.* 1998;415:109-117
- 33 61 Gebel T, Birkenkamp P, Luthin S and Dunkelberg H: Arsenic(III), but not
34 antimony(III), induces DNAprotein crosslinks. *Anticancer Res.* 1998;18:4253-4258.
- 35 62 Huang H, Shu SC, Shih JH, Kuo CJ and Chiu ID: Antimony trichloride induces DNA
36 damage and apoptosis in mammalian cells. *Toxicology* 1998;129:113-123.

- 1 63 Gebel T, Christensen S and Dunkelberg H: Comparative and environmental
2 genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res.* 1997;17:2603-2607.
- 3 64 Kanematsu N, Hara M and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal
4 compounds. *Mutat. Res.* 1980;77:109-116.
- 5 65 Lantzsch H and Gebel T: Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS
6 chromotest. *Mutat. Res.* 1997;389:191-197.
- 7 66 Yamamoto A, Kohyama Y and Hanawa T: Mutagenicity evaluation of forty-one metal
8 salts by the umu test. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001;59:176-183.
- 9 69 Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of the clastogenic effects of antimony
10 trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. *Biometals* 1992;5:47-50
- 11 70 Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of clastogenic effects of antimony and
12 bismuth as trioxides in mice in vivo. *Biol. Trace Elem. Res.* 1993;37:281-292
- 13 71 Kirkland D, Whitwell J, Deyo J, Serex T: Failure of antimony trioxide to induce
14 micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral
15 dosing. *Mutat Res.* 2007;627(2):119-128.
- 16 72 El Nahas S, Temtamy SA and de Hondt HA: Cytogenetic effects of two antimonial
17 antibilharzial drugs : tartar emetic and bilharcid. *Environ. Mutagen* 1982;4:83-91.
- 18 73 Gurnani N, Sharma A and Talukder G: Cytotoxic effects of antimony trichloride on
19 mice in vivo. *Cytobios* 1992;70:131-136.
- 20 74 De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D: Cobalt and antimony:genotoxicity and
21 carcinogenicity. *Mutat. Res.* 2003;533:135-152.
- 22 75 Elinder CG and Friberg L: Antimony. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds.)
23 *Handbook on the toxicology of metals* 1986;pp. 26-42. Elsevier, Amsterdam.
- 24 76 Wirth C: *Wirth/Glohuber Toxikologie.* Georg Thieme, Stuttgart.New York 1994
- 25 77 Hashem N and Shawki R: Cultured peripheral lymphocytes: one biologic indicator of
26 potential drug hazard. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 1976;5:155-163.
- 27 78 Hantson P, Leonard ED, Crutzen-Fayt M-C, Leonard A, Vandercam B, Delaere B et
28 al.: Cytogenetic observations after meglumine antimoniate therapy for visceral
29 leishmaniasis. *Pharmacotherapy* 1996;16:869-871.
- 30 79 Frezard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MAP : Glutathione-induced conversion of
31 pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrobial*
32 *Agents and Chemotherapy* 2001;45:913-916.
- 33 80 Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M, Zilberstein D: Novel intracellular SbV
34 reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*.
35 *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:3971-3976.

- 1 81 Sereno D, Holzmuller P, Mangot I, Cuny G, Ouaiissi A, Lemesre JL:
2 Antimonial-mediated DNA fragmentation in *Leishmania infantum* amastigotes.
3 *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:2064-2069.
- 4 82 Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Doncker SD, Ramirez L et al.:
5 American tegumentary leishmaniasis: Is antimonial treatment outcome related to
6 parasite drug susceptibility? *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1168-1175.
- 7 83 Mann KK, Davison K, Colombo M, Colosimo AL, Diaz Z, Padovani AM et al.: Antimony
8 trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. *Toxicol Lett.*
9 2006;160(2):158-170.
- 10 84 Haldimann M, Blanc A, Dudler V: Exposure to antimony from polyethylene
11 terephthalate trays used in ready-to-eat meals. *Food Addit Contam.*
12 2007;24(8):860-868.
- 13 85 Winship KA: Toxicity of antimony and its compounds. *Adv. Drug. React. Ac. Pois. Rev.*
14 1987;2:67-90.
- 15 86 Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, Marinaccio A, Perniconi B, Carelli G et al.: Genotoxic
16 risk and oxidative DNA damage in workers exposed to antimony trioxide. *Environ.*
17 *Mol. Mutagen.* 2002;40:184-189.
- 18 87 厚生労働省: 平成 20 年度 水道統計
19
- 20 88 The Merck Index 14th ed. 2006; p.114
21
- 22 89 国立医薬品食品衛生研究所 国際化学物質安全性カード ICSC 番号:1224