



府 食 第 6 8 6 号

平成 2 4 年 8 月 2 日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

化学物質・汚染物質専門調査会

座長代理 長谷川 隆一

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関する
審議結果について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた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、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

清涼飲料水評価書

アンチモン

2012年8月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

	頁
＜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
(1) 体内動態	6
(2) 実験動物等への影響	8
(3) ヒトへの影響	19
2. 国際機関等の評価	21
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
2012 年 3 月 22 日	第 9 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2012 年 6 月 21 日	第 436 回食品安全委員会報告
2012 年 6 月 21 日	より 2012 年 7 月 20 日 国民からの御意見・情報の募集
2012 年 8 月 2 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長代理より食品安全委員会委員長へ報告

＜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

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

(2012 年 7 月 1 日から)

熊谷 進（委員長*****）	
佐藤 洋（委員長代理*****）	
山添 康（委員長代理*****）	*：2007 年 2 月 1 日から
三森 国敏（委員長代理*****）	**：2007 年 4 月 1 日から
石井 克枝	***：2009 年 7 月 9 日から
上安平冽子	****：2011 年 1 月 13 日から
村田 容常	*****：2012 年 7 月 2 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

(2011年10月1日から)

佐藤 洋¹ (座長¹)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史※

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機※

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

¹：2012年6月30日まで

要 約

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評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）、亜急性毒性試験（マウス及びラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス及びラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット及びヒツジ）、遺伝毒性試験等の成績である。

飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性の重要な決定要因である。また、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 5 価アンチモン（Sb(V）オキソアニオンであると考えられている。

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、肝臓への影響が報告されている。

発がん性については、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られていない。

遺伝毒性については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

以上のことから、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切と判断した。

摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制及び肝線維症等の肝臓の器質的変化がみられた酒石酸アンチモニルカリウム（APT）のラット 90 日間亜急性毒性試験のデータから、無毒性量（NOAEL）はアンチモンとして 6.0 mg/kg 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 10）で除した 6.0 µg/kg 体重/日をアンチモンの TDI と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

アンチモン：蓄電池、軸受け等減摩合金、特殊鋼、電線・ケーブル等に使される。また、三酸化アンチモンは難燃助剤、ガラス清澄剤、塗料・顔料等に使される。（厚生労働省 2003）

2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：アンチモン

英名：Antimony

CAS No. : 7440-36-0

元素記号：Sb

原子量：121.8

3. 物理化学的性状

アンチモンには様々な化学形態があるが、本評価書に引用したものうち、主なものの物理化学的性状を示す。

名称	アンチモン (厚生労働省 2003)	三酸化アンチモン (ATO) (厚生労働省 2003)	酒石酸アンチモニル カリウム (APT) (The Merck Index 2006)	三塩化アンチモン (ICSC 日本語版)
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(℃)	1,635	1,550 (一部昇華する)	—	223.5
融点(℃)	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 g/cm ³ (20℃)	3.14 g/cm ³
水溶解度	溶けない	1.4 mg/100 mL (30℃) (溶けない)	83 g/L (やや溶けやすい)	10 g/100 mL (25℃)
蒸気圧 (kPa)	0.133 (886℃)	0.130 (574℃)	—	0.133 (49℃)
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)

水質汚濁に係る要監視項目及び指針値 (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4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 ; 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 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 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 (IARC 1989、US EPA 2002a、2002b、WHO 2003、NEDO 2008)。

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 又は µg 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

ATO の水に対する溶解度は、17.1 mg/L との報告がある (Kuroda 1991)。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 (DuPont 2001)。

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 (Felicetti et al. 1974)。

APT により急性中毒を起こした 4 名を調べたところ、ヒトでの吸収率は 5%であった (Iffland and Lauwers 1987、Lauwers et al. 1990)。

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

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 (Felicetti et al. 1974)。

Sprague - Dawley (SD) ラット (雌雄、各投与群 15 匹) に ATO (0、0.5、5、50、500 ppm) を 13 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も高く、脾臓、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織、血清の順であった (Poon et al. 1998)。

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、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 (Gross et al. 1955)。

③ 代謝

in vivo 試験における Sb(V) から Sb(III) の還元に関する知見はほとんどない (WHO 2003)。

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る。これら二つの 3 価の金属化合物は、*in vitro* 試験で培養哺乳類細胞に容易に蓄積し、共に培養すると相加的な毒性を示す (Felicetti et al. 1974、Gebel 1997、1998、Buchet et al. 1980、Bailly et al. 1991、Schaumlöffel and Gebel 1998)。細胞からの Sb(III) 及び 3 価ヒ素 (As(III)) の排泄は、アデノシン三リン酸 (ATP) 依存性メカニズムにより起こる。このことは、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である (Rosen et al. 1988、Mukhopadhyay et al. 1996、Wang et al. 1996)。

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した場合の代謝に関する最近の研究で、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る (Kobayashi and Ogra 2009)。

④ 排泄

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かに糞中に排泄された (Felicetti et al. 1974)。ラットの ATO 混餌投与では、アンチモンは主に糞中に排泄された (Gross et al. 1955)。BALB/c マウス (雌) に ¹²⁵Sb (塩化アンチモン) 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ている。また、授乳中のラットの乳汁からも検出されたことが報告されている (Gerber et al. 1982)。

ATO、水素化アンチモンに曝露した電池製造工場労働者 2 名の尿中アンチモン濃度は、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チルアンチモン、Sb(III) が少量検出された (Krachler and Emons 2001)。

ドイツ、ポーランド、チェコの母親 (計 19 名、24～38 歳) を対象とした、食物から母乳へのアンチモンの移行調査が行われた。各人、2～8 週間、毎食の食物と 1 日 1 回母乳が採集された。アンチモンの一平均摂取量は 0.154 µg Sb/kg 体重/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 (Wappelhorst et al. 2002)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

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 は 20,000 mg/kg 体重以上であり、毒性の報告はない (Gebal 1999)。

② 亜急性毒性試験

a. 14 日間亜急性毒性試験 (APT ; マウス)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 5 匹) における APT (0、0.3、0.65、1.25、2.5、5.0 mg/mL : 0、59、98、174、273、407 mg Sb/kg 体重/日) の 14 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 1 に示す。

2.5 mg/L 以下の投与群で、体重、摂水量に影響はみられなかったが、5.0 mg/L の投与群では、前胃扁平上皮細胞の結節性過形成及びごく軽度から中程度の肝細胞空胞変性が観察された (NTP 1992)。

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)	前胃扁平上皮細胞の結節性過形成及びごく軽度から中程度の肝細胞空胞変性
	2.5 mg/mL (273 mg Sb/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

b. 14 日間亜急性毒性試験 (APT ; ラット)

Fischer344 (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、1.25、2.5 mg/mL : 0、16、28、59、94、168 mg Sb/kg 体重/日) の 14 日間飲水投与試験が行われた。

APT 投与による体重、摂水量に影響はみられなかった (NTP 1992)。

c. 28 日間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)

Wistar ラット (Alpk:ApfSD) (雌雄、各投与群 8 匹) における ATO (0、1,000、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た毒性所見を表 2 に示す。

20,000 ppm 群の雌 2 匹のみに、副腎被膜の病変があり、ATO 投与と関連している可能性があった。腎臓及び肝臓の病変は顕著なものではなかった。

WHO は、体重当たりの摂餌量を基に、ATO の最小毒性量 (LOAEL) 20,000 ppm は 1,000 mg Sb/kg 体重/日にあたると記載している (WHO 2003)。

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 以下 (換算値なし)	毒性所見なし	毒性所見なし

d. 90 日間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)

Wistar ラット (Alpk:ApfSD) (雌雄、各投与群 12 匹) における ATO (0、1,000、5,000、20,000 ppm : 雄 0、84、421、1,686 mg/kg 体重/日、雌 0、97、494、1,879 mg/kg 体重/日) の 90 日間混餌投与試験が行われた。

20,000 ppm 群の雌雄に肝臓重量のわずかな増加、雌に血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇がみられたが、これらの変化は毒性学的に有意ではなかった。剖検では、投与に関連する所見は認められなかった (Hext et al. 1999)。

WHO は、本試験の NOAEL を 1685.9 mg /kg 体重/日¹ (1407.7 mg Sb/kg 体重/日) としている (WHO 2003)。

e. 13 週間亜急性毒性試験 (ATO ; ラット)

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 を含有している。SD ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における不織布 (粉碎した不織布の餌中濃度として 0.47、2.4、4.7%) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

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。

この結果から、PE 及び PET 製不織布の反復経口摂取は、食事中の濃度 5% 混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 (Merski et al. 2008)。

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 3 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

¹ 原著 (Hext et al.1999) には、平均計算値: 1,686 mg/kg 体重/日と記載されている。

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、肝線維症、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。

Poon 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 (Poon et al. 1998)。

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变化は、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 (Lynch et al. 1999)。

NEDO 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、Poon 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臓の器質的变化を指標として 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 (NEDO 2008)。

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 (Valli et al. 2000)。

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 (WHO 2003、Lynch et al. 1999)。

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。

表 3 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 : 42.2mg Sb/kg 体重/日、 雌 : 45.7 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、 肝線維症	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、血清総タンパ ク質低下
	50 ppm (雄 : 5.6 mg Sb/kg 体重/日、 雌 : 6.1 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

〔参考〕腹腔内投与試験 (マウス、ラット)

ラット及びマウス (雌雄、各投与群 5 匹) における APT の 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、軽度から顕著な肝細胞壊死及び中程度の腎尿細管上皮細胞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、死亡率の上昇及び軽度の肝細胞壊死が観察された (WHO 2003、NTP 1992、Lynch et al. 1999)。

経口投与 ((2)②a.参照) と腹腔内投与にみ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 (Lynch et al. 1999)。

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 mg Sb/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 (NTP 1992)。

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 (WHO 2003、NTP 1992)。

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 (WHO 2003)。

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 生涯慢性毒性試験 (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 (Schroeder et al. 1968、Kanisawa and Schroeder 1969)。

b. 生涯慢性毒性試験 (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 4 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、血清グルコースの低下がみられた。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 (Schroeder et al. 1970)。

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 (US EPA 2002a)。

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 (Lynch et al. 1999)。

表 4 ラット生涯慢性毒性試験 (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 (Schroeder et al. 1968、Kanisawa and Schroeder 1969、Schroeder et al. 1970) 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 (Lynch et al. 1999)。

〔参考〕吸入曝露試験（ラット）

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 日間/週）を行った。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（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 週に剖検した曝露群の雌ラット 5 例中 2 例（腺腫及び扁平上皮細胞癌各 1 例）に認められ、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（27%）に肺腫瘍が見いだされた。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、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／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、対照群と曝露群に有意差はなかった（IARC 1989、Groth et al. 1986）。

Groth らは、また、Wistar ラット（雌雄、各投与群 90 匹）におけるアンチモン鉱石（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、36～40 mg/m³）の 52 週間吸入曝露試験（7 時間/日、5 日間/週）を行った。曝露開始後 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後 18～20 週に剖検した。肺の非腫瘍性病変（II 型肺胞上皮細胞過形成及び腺上皮化生）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、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 例が細気管支・肺胞の腺腫又は癌であった（IARC 1989、Groth et al. 1986）。NEDO は、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（NEDO 2008）。

Newton らは、F344 ラット（雌雄、各投与群 65 匹）における ATO (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））（粒径：0.63 μm）の 12 か月間吸入曝露試験（6 時間/日、5 日間/週）を行った。曝露に関連する腫瘍発生は認められなかった（Newton et al. 1994）。

Watt は、Fischer ラット（雌、各投与群 49～51 匹）における ATO (0、1.9、5.0 mg/m³：0、1.6、4.2 mg Sb/m³)（粒径：0.44 μm）の 13 か月間吸入曝露試験（6 時間/日、5 日間/週）を行った。曝露終了後 12 か月に、対照群 12 匹、低濃度曝露群 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。細気管支・肺胞由来の腫瘍が、5.0 mg/m³曝露群 18 例中 14 例（腺腫 3 例、硬癌 9 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

間に死亡若しくは剖検した 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 (IARC 1989、Watt 1983)。NEDO は、本試験で、1.9 mg/m³ 以上の群に限局性肺線維化、II 型肺胞上皮細胞過形成、コレステリン結晶、5.0 mg/m³ 群に肺の腺腫様過形成、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 としている (NEDO 2008)。また、EPA/IRIS は、肺への影響から LOAEL を 1.9 mg/m³ としている (US EPA 2002b)。

Newton ら (Newton et al. 1994) は、Watt (Watt 1983) 及び Groth らの吸入曝露試験 (Groth et al. 1986) 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誘導された可能性があるとして指摘している (WHO 2003)。

NEDO は、Watt (Watt 1983) 及び Groth らの吸入曝露試験 (Groth et al. 1986) で ATO による肺癌の発生が認められているが、Watt の試験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 (Newton et al. 1994)、肺腫瘍のみられた二つの報告 (Groth et al. 1986、Watt 1983) では、発がん性試験では通常みられな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いとしている (NEDO 2008)。また、発がん機序に関する総説で、アンチモンの基本的な発がん機序は明確ではないと報告されている (Beyersmann and Hartwig 2008)。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖毒性試験 (ATO 及び APT ; マウス)

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/日 ; 0、10、1,000 mg Sb/kg 体重/日) 及び APT (0、12 mg/kg 体重/日 ; 0、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 では投与量によらず影響は認められなかった。

ATO でも投与量によらず、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、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。いずれの投与群でも精囊重量が減少したが、統計的に有意な変化ではなかった。また、低用量投与群で 10 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、高用量投与群には明確な剥離頻度の増加は認められなかった (Omura et al. 2002)。

b. 生殖毒性試験（ATO 及び APT；ラット）

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

APT 曝露では、曝露量にかかわらず影響は認められなかった。

ATO 曝露でも、曝露量にかかわらず、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、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が認められたが、精子放出遅延の頻度は 1%以下であった（Omura et al. 2002）。

以上の a. マウス及び b. ラットの結果より、著者らは ATO、APT のいずれの化合物もげっ歯類の精巣には毒性を示さないと結論した（Omura et al. 2002）。

c. 生殖発生毒性試験（三塩化アンチモン；ラット）

NOS ラット（雌、各投与群 30 匹）における三塩化アンチモン（0.1、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。母動物への影響及び催奇形性は示されなかった（Rossi et al. 1987）。

d. 生殖発生毒性試験（APT；ヒツジ）

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（James et al. 1966）。

〔参考〕吸入曝露試験（ラット）、筋肉内投与試験（ラット）、皮下投与試験（ラット）

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 0～19 日まで吸入（鼻部）曝露（6 時間/日）し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、胎児に投与による影響はみられなかった（Newton et al. 2004）。

ラット（雌、各投与群 6～7 匹）に ATO（0、0.027、0.082、0.27 mg/m³）を妊娠期間中 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くも膜における出血、腎盂及び脳室の拡張がみられた（Grin et al. 1987）。

しかし、NEDO は、本試験では、被験物質の純度や粒径、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 の発生毒性に関して評価することはできないとしている（NEDO 2008）。

ラット（雌、対照群 10 匹、曝露群 24 匹）に ATO（0、250 mg/m³）を交配前 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）

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 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、卵巣嚢腫が観察された例もみられた (Belyaeva 1967)。

しかし、NEDO は、本試験では、妊娠率に関する統計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 の生殖毒性に関して評価することはできないとしている (NEDO 2008)。

Wistar ラット (雌) に Sb(V) (アンチモンデキストラングリコシド) (125、250 mg Sb/kg) を妊娠 8～14 日に 5 回、筋肉内投与した結果、催奇形性は示されなかった (Casals 1972)。

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 体重/日) を妊娠 6～15 日まで筋肉内投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、投与群に吸収胚増加、生存胎児数の減少、胎児体重低値がみられた (Alkhawajah et al. 1996)。

Miranda らは、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、150、300 mg Sb/kg 体重/日) を妊娠 1～20 日まで皮下投与し、妊娠 21 日目に帝王切開した。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 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加、胎児体重減少、一部の軟組織及び骨変異の発生の増大がみられた。したがって、著者らは胎児毒性の NOAEL は 75 mg Sb/kg 体重/日とした。

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。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 38 µg/g となった。胎児の血中濃度は 10～15 µg/g で、これは出産間近の母動物の約 30% であり高い値であった。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されることを示している (Miranda et al. 2006)。

NEDO は、現在までに得られている限られた報告からは、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ないとしている (NEDO 2008)。

⑤ 遺伝毒性試験

アンチモンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 5 及び表 6 に示す (NEDO 2008)。

a. *in vitro* 試験

(a) 突然変異

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 は、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) 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（Kuroda et al. 1991、NTP 1992、Miranda et al. 2006）。ATO は、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった（Elliott et al. 1998）。

(b) 染色体異常

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（Elliott et al. 1998）。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（Schaumlöffel and Gebel 1998、Gebel et al. 1998、Huang et al. 1998）。

(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（Kuroda et al. 1991、Gebel et al. 1997）。また、枯草菌（*Bacillus subtilis*）を用いた DNA 修復試験（rec assay）で陽性を示した（Kuroda et al. 1991、Kanematsu et al. 1980）。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（Kuroda et al. 1991）。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（Lantzsich and Gebel 1997、Yamamoto et al. 2001）。

表 5 アンチモンの *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	
原核生物					
ATO	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991
		<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌 WP2	—	—	Elliott et al.1998
SbCl ₃		<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991
Sb ₂ O ₅		<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991
SbCl ₅		<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Kuroda et al.1991
APT		<i>S.typhimurium</i>	—	—	NTP 1992

		TA97 、 TA98 、 TA100 、 TA1535			NTP 1992
ATO	DNA 修復試験 rec assay	<i>B. subtilis</i> H17、H45	ND	+	Kanematsu et al.1980 Kuroda et al.1991
SbCl ₃		<i>B. subtilis</i> H17、H45	ND	+	Kanematsu et al.1980 Kuroda et al.1991
Sb ₂ O ₅		<i>B. subtilis</i> H17、H45	ND	+	Kuroda et al.1991
SbCl ₅		<i>B. subtilis</i> H17、H45	ND	+	Kuroda et al.1991
SbCl ₃	DNA 修復 umu 試験	<i>S.typhimurium</i> TA1535/pSK1002	—	—	Yamamoto et al. 2001
SbCl ₃	DNA 修復 SOS 修復試験	<i>E. coli</i> PQ37	ND	—	Lantzsch & Gebel, 1997
哺乳類細胞					
ATO	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	—	—	Elliott et al.1998
ATO	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	+	—	Elliott et al.1998
SbCl ₃	小核試験	CHO 細胞	ND	+	Huang et al.1998
SbCl ₃		V79 細胞	ND	+	Gebel et al.1998
SbCl ₃		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Schaumlöffel and Gebel 1998
ATO	SCE 試験	V79 細胞	ND	+	Kuroda et al.1991
		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Gebel et al.1998
SbCl ₃		V79 細胞	ND	+	Kuroda et al.1991
		ヒト末梢血リンパ球	ND	+	Gebel et al.1998
Sb ₂ O ₅		V79 細胞	ND	—	Kuroda et al.1991
SbCl ₅		V79 細胞	ND	—	Kuroda et al.1991
SbCl ₃	コメットアッセイ試験	V79 細胞	ND	+	Gebel et al.1998

＋：陽性 —：陰性 ND：データなし

b. *in vivo* 試験

1992 年の Gurnani らの報告 (Gurnani et al. 1992、El Nahas et al. 1982) では、ATO 及び三塩化アンチモンは、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陽性であったとされている。一方、1998 年の Elliott ら (Elliott et al. 1998) の報告では、単回及び反復強制経口投与によるマウス骨髓

細胞小核試験、ラット肝細胞の不定期 DNA 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、全身毒性がかなり高いこと（最高投与（1,000 mg/kg 体重/日）群で全例死亡している）によると考察した。この理由及び低水溶性 (17 mg/L) から、ATO は *in vivo* では遺伝毒性を示さないと結論づけている。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髓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 (Kirkland et al. 2007)。三塩化アンチモンについては追試したデータはない。

表 6 アンチモンの *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	マウス骨髓細胞；経口(単回)	—	Gurnani et al.1992a
		マウス骨髓細胞；経口(21 日間反復)	+	Gurnani et al. 1992、1993
SbCl ₃		マウス骨髓細胞；経口(単回)	+	Gurnani et al.1992b
ATO		ラット骨髓細胞；経口(21 日間反復)	—	Kirkland D 2007
ATO	小核試験	マウス骨髓細胞；経口(単回)	—	Elliott et al.1998
		マウス骨髓細胞；経口(21 日間反復)	—	Elliott et al.1998
		ラット骨髓細胞；経口(21 日間反復)	—	Kirkland et al. 2007
ATO	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	ラット肝細胞；経口(単回)	—	Elliott et al.1998

＋：陽性 —：陰性

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* 試験では、ATO、三塩化アンチモンのマウスの骨髓細胞を用いた染色体異常試験で陽性報告が一つあるが、その後の試験で再現性が確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* 試験で染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられる。

(3) ヒトへの影響

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 (Fowler and Goering 1991、Elinder and Friberg 1986)。一般に、Sb(III)の方が Sb(V)よりも毒性が強く、また、無機化合物の方が有機化合物よりも毒性が強い (Stemmer 1976)。

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、持続性の嘔吐、腹部痙攣、下痢、心毒性を引き起こす (Elinder and Friberg 1986)。APT の経口投与の最小致死量は、子どもで 300 mg APT、成人で 1,200 mg APT であり、急性症状はヒ素の急性経口投与でみられる症状と類似している (Wirth 1994)。

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、アンチモンの直接作用であり、疾病の合併症ではない (Stemmer 1976)。

ビルハルツ住血吸虫症患者のうち APT を週二回、2 mg/kg で 6 週間投与されている 15 名 (8~18 歳) の末梢血リンパ球を Phytohemagglutinin (PHA) 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 (Hashem and Shawki 1976)。

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みられなかった。これらの所見に基づき、Hantson らはこの化合物はヒトに対する突然変異又は発がんリスクを示さないと結論している (Hantson et al. 1996)。

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 試験での 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理的状态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 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) において重要な役割を果たしている可能性があるとして述べている (Frezard et al. 2001, Shaked-Mishan et al. 2001)。

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誘導すると報告されている (Sereno et al. 2001)。米国型皮膚リーシュマニア症患者か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 (Yardley et al. 2006)。

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、これはアポトーシスの増加と関連している。ATO 誘発の活性酸素種 (ROS; reactive oxygen species) はアポトーシスの増加と関連し、ATO は細胞内シグナル伝達因子 (c-Jun N-terminal Kinase (JNK)) とその下流標的である Activation Protein 1 を活性化させた。JNK の上流調節因子である 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 (Mann et al. 2006)。

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

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/kg に相当する。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ではないと報告されている (Haldimann et al. 2007)。

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、他の臓器の腫瘍発生頻度とは無関係であった (Elinder and Friberg 1986)。

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、心筋及び肝臓に損傷を生じる (Elinder and Friberg 1986、Winship 1987)。

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 (Belyeava 1967)、詳細は示されていない。

ATO に職業 (自動車座席の難燃加工) 曝露した男性労働者 23 名 (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、喫煙習慣のマッチした非曝露の労働者 23 名を選んだ。曝露群は、空气中平均アンチモン濃度が 0.052 µg Sb/m³ (低曝露群: 6 名) と 0.12 µg Sb/m³ (高曝露群: 7 名) 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全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、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、アンチモンが酸化的ストレスを引き起こして DNA に酸化的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 (Cavallo et al. 2002)。

2. 国際機関等の評価 (表 7)

(1) 国際がん研究機関 (IARC)

①ATO (IARC 1989)

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みられたことに基づく。

②三硫化アンチモン (IARC 1989)

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) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

評価書はない。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO 2003, 2011)

飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性の重要な決定要因であり、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* 試験では遺伝毒性を示さない。一方、水溶性 Sb(III) 塩は *in vitro* 試験と *in vivo* 試験の両方で遺伝毒性を示す。水溶性又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 (IARC 1989) 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。

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 (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 体重/日を算出した (Poon et al. 1998, Lynch et al. 1999)。

〔参考〕

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 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性に注意すべきである。

(4) EPA/IRIS

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量 (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、発がん影響に関し、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

a. アンチモン (EPA 2002a)

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
寿命、血中グルコース、 コレステロール ラット慢性経口試験 (Schroeder et al. 1970)	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

* 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。著者らは詳細を記述していないが、5 ppm は 0.35 mg Sb/kg 体重/日に相当するとしている。

b. ATO (EPA 2002b)

算出されていない。

② 発がん性

ヒトに対する発がん性については評価されていない。

(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003)

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)は取り込まれない。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。

1989年に IARC では、ATO は Group 2B (Possibly carcinogenic to humans) に、三硫化アンチモンは、Group 3 (Unclassifiable as to carcinogenicity to 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、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よる発がん性を示す知見は知られていない。

WHO (1996) の飲料水水質ガイドラインでは、Schroeder³ら (1970) のラットへの 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/日から、UF=500 (LOAEL であることから 5) を適用して、TDI を 0.00086 mg/kg 体重/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 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、

³ Schroeder ら (1970) 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。著者らは、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。

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かかわらず、寿命の短縮がみられたなど、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。

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経路曝露関連である。その中でも、雌雄 SD ラットに Sb(III)塩、APT を 0.5、5、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 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、肝グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) 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、平均赤血球容積 (MCV) 増加、肝 Ethoxyresorufin-*O*-deethylase (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 (Poon et al. 1998)。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) とすべき判断が示されている (Lynch et al. 1999)。

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 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。

TDI は、不確実係数 1000 (種差及び個体差 : 100、亜慢性研究を用いたこと : 10) を適用して 6.0 µg/kg と求められる。TDI への飲料水の寄与率を 10% とし、体重 50 kg の人が 1 日 2 L 飲むと仮定すると、健康評価値は 15 µg/L となる。この値は、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、かなり安全側にたった評価であることに注意すべきである。

表 7 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 (μg Sb/kg 体重/日)
WHO/DW GL 第 4 版 (2011)	ラットの APT 90 日間飲 水投与試験 (Poon et al. 1998、Lynch et al. 1999) 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 (Schroeder et al. 1970) 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					
厚生労働省 水道水 (2003)	ラットの APT 90 日間飲 水投与試験 (Poon et al. 1998、Lynch et al.1999) における飲水量減少、体 重増加抑制、飲水量減少、 血清 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(亜慢性研究 の使用)	6

3. 曝露状況（日本水道協会 2009）

平成 21 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 8）から、各測定地点における最高値別でみると、原水においては、水質管理目標値 (0.015 mg/L) の 90%超過 100%以下の箇所が 1 か所あったが、ほとんどが 10%以下 (1,665/1,675 地点) であった。また、浄水においては、同様に 10%超過 20%以下の箇所が 5 か所あったが、ほとんどが 10%以下 (2,093/2,098 地点) であった。

表 8 水道水（原水・浄水）での検出状況（日本水道協会 2009）

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	1,675	1,665	8	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	480	476	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	167	165	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	地下水	848	845	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	180	179	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	2,098	2,093	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	480	478	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	149	149	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	1,026	1,023	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	436	436	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 21 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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 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。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る。また、アンチモンのヒトでの吸収率は 5%と報告されている。

ヒトでは、APT はビルハルツ住血吸虫症やリーシュマニア症の治療に使用された経緯があり、染色体異常や小核誘発性が認められたとの報告がある。

アンチモン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、肝臓への影響が報告されている。

発がん性に関しては、IARC は、ラットの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みられたことに基づいて、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）と評価している。しかし、この評価に用いられ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ない。また、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。一方、*in vivo* 試験では、ATO のマウス骨髓細胞を用いた染色体異常試験及びマウ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えられる。

以上のことから、非発がん毒性に関する TDI を算出する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に着目した。

ラットの APT 90 日間亜急性毒性試験において、雄の肝細胞核の大小不同及び雌の脾洞過形成が 0.5 ppm で、雄の脾洞うっ血及び雌の血清グルコース低下が 5 ppm 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上昇が 50 ppm で認められた。しかし、こ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 投与群の雌雄にみられた摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制及び肝線維症等の肝臓の器質的变化に基づき、NOAEL は 50 ppm（アンチモンとして 6.0 mg/kg 体重/日）と考えられた。

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、アンチモンの TDI を算出する根拠としなかった。

以上の論点を踏まえ、ラット 90 日間亜急性毒性試験に基づいてアンチモンの NOAEL 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 の 6.0 mg/kg 体重/日を不確実係数 1,000 で除して、アンチモンの TDI を 6.0 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI 6.0 µg/kg 体重/日（アンチモンとして）

（TDI 設定根拠）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	90 日間
（投与方法）	飲水投与
（NOAEL 設定根拠所見）	摂水量減少、摂餌量減少、体重増加抑制及び肝線維症等の肝臓の器質的变化
（NOAEL）	6.0 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	1,000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験データからの外挿 10）

<参考>

アンチモンの水質管理目標値の上限値である濃度0.015 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日当たり2 L摂水した場合、1日当たり体重1 kgの摂取量は、0.6 µg/kg体重/日と考えられる。この値は、TDI 6.0 µg/kg体重/日の約10分の1である。

表 9 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から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 f.	ラット SD 雌雄 15 ~ 25	90 日間 飲水投与	APT	摂水量減少、摂餌量減少、 体重増加抑制、肝線維症、 肝臓における細胞核大小不同(雄 42.2,雌 45.7) 脾洞うっ血(雄 0.56) 血清グルコース低下(0.64) 肝細胞核の大小不同 (雄)、 脾洞過形成 (雌) (0.06)	0.06(0.5 ppm)[A] 6(50 ppm)[W] 5.6(50 ppm)[N]		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。

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験

APT：酒石酸アンチモンカリウム、ATO：三酸化アンチモン

A：著者、W：WHO、E：EPA、N：NEDO

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
ATO	三酸化アンチモン
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
EPA	米国環境保護庁
EROD	Ethoxyresorufin- <i>O</i> -deethylase 薬物代謝酵素
F344 ラット	Fischer344 ラット
GST	グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
JNK	c-Jun N-terminal Kinase
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
NEDO	独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構
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
ROS	活性酵素種
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
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SEK1	SAPK/Erk kinase
TDI	耐容一日摂取量

<参照>

Alkhawajah AM, Jain S and Larbi EB: Effects of antimony compounds on foetal development in rats. *J. Appl. Animal Res.* 1996;10:15-24.

Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J: Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br. J. Ind. Med.* 1991;48:93-97.

Belyeava AP: The effect produced by antimony on the generative function (russ.). *Gig. Tr. Prof. Zabol* 1967;11:32-37.

Beyersmann D, Hartwig A: Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol.* 2008 Aug;82(8):493-512.

Buchet JP, Lauwerys R and Roels H: Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1980;46:11-29.

Casals JB: Pharmacokinetic and toxicological studies of antimony dextran glycoside (RL-712). *Brit. J. Pharmacol.* 1972;46:281-288.

Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, Marinaccio A, Perniconi B, Carelli G et al.: Genotoxic risk and oxidative DNA damage in workers exposed to antimony trioxide. *Environ. Mol. Mutagen.* 2002;40:184-189.

De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D: Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.* 2003;533:135-152.

DuPont: Solubility of antimony trioxide in synthetic gastric juice. Wilton, Redcar, DuPont Polyester Technologies (Report NAM 64).2001

El Nahas S, Temtamy SA, de Hondt HA: Cytogenetic effects of two antimonial antibilharzial drugs : tartar emetic and bilharcid. *Environ. Mutagen* 1982;4:83-91.

Elinder CG and Friberg L: Antimony. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds.) *Handbook on the toxicology of metals* 1986;pp. 26-42. Elsevier, Amsterdam.

Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J: An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. *Mut. Res.* 1998;415:109-117

Felicetti SA, Thomas RG and McClellan RC: Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters. J. Am. Ind. Hyg. Ass 1974;35: 292-300.

Fowler BA, and Goering PL.: in: Merian E (ed.) Metals and their compounds in the environment. VCH, Weinheim, 1991;pp 743-750

Frezard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MAP : Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001;45:913-916.

Gebel T, Birkenkamp P, Luthin S and Dunkelberg H: Arsenic(III), but not antimony(III), induces DNAprotein crosslinks. Anticancer Res. 1998;18:4253-4258.

Gebel T, Christensen S and Dunkelberg H: Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. Anticancer Res. 1997;17:2603-2607.

Gebel T: Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. Chem. Biol. Interact. 1997;107:131-144.

Gebel T: Metalle/Antimon. In: Umweltmedizinisches Handbuch, Wichmann-Schlipköter-Fülgraff (eds.), 1999;17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg

Gebel T: Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony in V79 cells. Mutat. Res. 1998;412:213-218.

Gerber GB, Maes J, Eykens B: Transfer of antimony and arsenic to the developing organism. Arch Toxicol. 1982;49:159-168.

Grin NV, Govorunova NN, Bessemrnyy AN and Pavlovich LV: Study of the embryotoxic effects of antimony oxide under experimental conditions. Gig. Sanit. 1987;10:85-86.

Gross P, Brown JHU, Westrick ML., Srsic RP, Butler NL and Hatch TF: Toxicologic study of calcium halophosphate phosphors and antimony trioxide. I. Acute and chronic toxicity and some pharmacologic aspects. In: Drinker, P. ed., A.M.A. Archives of Industrial Health, 1955;pp. 473-478, American Medical Association, Chicago.

Groth DH, Stettler 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.
- Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of clastogenic effects of antimony and bismuth as trioxides in mice in vivo. *Biol. Trace Elem. Res.* 1993;37:281-292
- Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of the clastogenic effects of antimony trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. *Biometals* 1992a;5:47-50
- Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. *Cytobios* 1992b;70:131–136.
- Haldimann M, Blanc A, Dudler V: Exposure to antimony from polyethylene terephthalate trays used in ready-to-eat meals. *Food Addit Contam.* 2007;24(8):860-868.
- Hantson P, Leonard ED, Crutzen-Fayt M-C, Leonard A, Vandercam B, Delaere B et al.: Cytogenetic observations after meglumine antimoniate therapy for visceral leishmaniasis. *Pharmacotherapy* 1996;16:869-871.
- Hashem N and Shawki R: Cultured peripheral lymphocytes: one biologic indicator of potential drug hazard. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 1976;5:155–163.
- Hext PM, Pinto PJ, Rimmel RA: Subchronic Feeding Study of Antimony Trioxide in Rats. *J. Appl. Toxicol.* 1999;19:205-209
- Huang H, Shu SC, Shih JH, Kuo CJ and Chiu ID: Antimony trichloride induces DNA damage and apoptosis in mammalian cells. *Toxicology* 1998;129:113-123.
- IARC International Agency for Research on Cancer: Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Lyon, 1989; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 47).
- Iffland R and Bösche G: Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer Brechweinstein- Vergiftung durch ein Ameisenvernichtungsmittel bei einem Kind. *M Schr. Kinderheilk.* 1987;135:227-230.
- James LF, Lazar VA and Binns V: Effect of sublethal doses of certain minerals on

pregnant ewes and fetal development. *Am. J. Vet. Res.* 1966;27:132-135.

Kanematsu N, Hara M and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 1980;77:109-116.

Kanisawa M, Schroeder HA: Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res.* 1969;29:892-895.

Kirkland D, Whitwell J, Deyo J, Serex T: Failure of antimony trioxide to induce micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral dosing. *Mutat Res.* 2007;627(2):119-128.

Kobayashi A, Ogra Y: Metabolism of tellurium, antimony and germanium simultaneously administered to rats. *J Toxicol Sci.* 2009 ;34(3):295-303.

Krachler M, Emons H: Urinary antimony speciation by HPLC-ICP-MS. *J. Anal.Atom.Spectrom.* 2001;16:20-25.

Kuroda, K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS and Horiguchi S: Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat. Res.* 1991;264:163-170.

Lantzsch H and Gebel T: Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 1997;389:191-197.

Lauwers, LF, Roelants A, Rossel PM, Heyndrickx B and Baute L.: Oral antimony intoxications in man. *Crit. Care. Med.* 1990;18:324-326.

Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G and Deyo A: Review of Subchronic/Chronic Toxicity of Antimony Potassium Tartrate. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 1999;30:9-17.

Mann KK, Davison K, Colombo M, Colosimo AL, Diaz Z, Padovani AM et al.: Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. *Toxicol Lett.* 2006;160(2):158-170.

Merski JA, Johnson WD, Muzzio M, Lyang NL, Gaworski CL.: Oral toxicity and bacterial mutagenicity studies with a spunbond polyethylene and polyethylene terephthalate polymer fabric. *Int J Toxicol.* 2008;27(5):387-395.

Miranda ES, Miekeley N, De-Carvalho RR, Paumgartten FJ: Developmental toxicity

of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. *Reprod Toxicol.* 2006;21(3):292-300.

Mukhopadhyay R, Dey S, Xu N, Gage D, Lightbody J, Ouellette M et al.: Trypanothione overproduction and resistance to antimonials and arsenicals in *Leishmania*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93:10383–10387.

Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew R et al.: Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22(4):561-576.

Newton PE, Schroeder RE, Zwick L and Serex T: Inhalation developmental toxicity studies in rats with antimony trioxide (Sb₂O₃). *Toxicologist* 2004;78:38.

NTP: NTP Technical Report on Toxicity Studies of Antimony Potassium Tartrate in F344/N Rats and B6C3F(1) Mice (Drinking Water and Intrapertioneal Injection Studies), 1992:NTP Toxicity Report Series, No. 11. National Toxicology Program (NTP), Research Triangle Park, NC.

Omura M, Tanaka A, Hirata M, Inoue N: Testicular toxicity evaluation of two antimony compounds, antimony trioxide and antimony potassium tartrate, in rats and mice. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2002;7(1):15-18.

Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S et al.: Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food and Chemical Toxicology* 1998;36(1):21-35.

Rosen BP, Weigel U, Karkaria C and Gangola P: Molecular characterization of an anion pump. The *arsA* gene product is an arsenite(antimonite)-stimulated ATPase. *J. Biol. Chem.* 1988;263:3067-3070.

Rossi F, Acampora R, Vacca C and Maione S: Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development in pups. *Teratog. Carcinog. Mutagen* 1987;7:491-496.

Schaumlöffel N and Gebel T: Heterogeneity in the DANN damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis* 1998;13:281-286.

Schroeder HA, Mitchener M and Nason AP: Zirconium niobium, antimony, vanadium and lead in rats: Life term studies. *J. Nutr.* 1970;100 (1):59-68.

Schroeder HA, Mitchener M, Balassa JJ, Kanisawa M and Nason AP: Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: Effects on growth, survival and tissue levels. *Sterol. J. Biol. Chem.* 1968;95:95-101.

Sereno D, Holzmüller P, Mangot I, Cuny G, Ouaisi A, Lemesre JL.: Antimonial-mediated DNA fragmentation in *Leishmania infantum* amastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:2064-2069.

Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M, Zilberstein D: Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:3971-3976.

Stemmer KL: Pharmacology and toxicology of heavy metals: antimony. *Pharmac Ther.* 1976;A.1:157-160.

The Merck Index 14th ed. 2006; p.114

US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Antimony (CASRN 7440-36-0), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 02/01/1991.Available online at <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0006.htm> 2002a

US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Antimony trioxide (CASRN 1309-64-4).Available online at <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0676.htm> 2002b

Valli VE, Poon R, Chu I, Gupta S, Thomas BH: Subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000;32(3):337-338; discussion 339-340.

Wang Z, Dey S, Rosen BP and Rossman TG: Efflux-mediated resistance to arsenicals in arsenic-resistant and -hypersensitive Chinese hamster cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996;137:112-119.

Wappelhorst O, Kuhn I, Heidenreich H, Markert B: Transfer of selected elements from food into human milk. *Nutrition* 2002;18:316-322.

Watt WD: Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold limit value. 1983;Detroit, MI, Wayne State University, PhD thesis.

WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, fourth edition, 2011

WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000

WHO:World Health Organization. Antimony in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/74. 2003

Winship KA: Toxicity of antimony and its compounds. Adv. Drug. React. Ac. Pois. Rev. 1987;2:67-90.

Wirth C: Wirth/Glohuber Toxikologie. Georg Thieme, Stuttgart.New York 1994

Yamamoto A, Kohyama Y and Hanawa T: Mutagenicity evaluation of forty-one metal salts by the umu test. J. Biomed. Mater. Res. 2001;59:176-183.

Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Doncker SD, Ramirez L et al.: American tegumentary leishmaniasis: Is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? J Infect Dis. 2006 Oct 15;194(8):1168-1175.

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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

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）日本語版 番号:1224

独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構：化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.132 アンチモン及びその化合物 2008 年

日本水道協会：水道統計 平成 21 年度版 2009

清涼飲料水中の化学物質「アンチモン」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について

1. 実施期間 平成 24 年 6 月 21 日～平成 24 年 7 月 20 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. コメントの概要及びそれに対する化学物質・汚染物質専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	膨大な資料は良く整理され分かりやすい飼料です。以下の意見を述べさせていただきます。 1. ヒトへの影響に関する情報は貴重な情報です。吸入曝露影響は今回の議題とは直接関係ないでしょうが、大切な情報と言えるところを感じました。 2. ヒトへの影響ならびに実験動物を用いた諸毒性試験結果から得られた TDI 値は妥当なものと感じます。	御意見ありがとうございました。

評価書の変更点

修正箇所	変更前 〔 食品安全委員会 第436回資料 〕	変更後
P5 12行目	<u>元素名</u>	<u>元素記号</u>
P12 14行目、 P34 6行目	Kanisawa and <u>Schröder</u> 1969 Kanisawa M, <u>Schröder</u> HA	Kanisawa and <u>Schroeder</u> 1969 Kanisawa M, <u>Schroeder</u> HA
P21 24行目	(1) <u>International Agency for Research on Cancer</u>	(1) <u>国際がん研究機関 (IARC)</u>
P21 33行目	(2) <u>Joint Expert Committee on Food Additives</u> (JECFA)	(2) <u>FAO/WHO 合同食品添加物専門 家会議</u> (JECFA)
P23 10行目 39行目	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。 <u>Kanisawa</u> は詳細を記述していないが、5 ppm は 0.35 mg Sb/kg 体重/日に 相当するとしている。 <u>著者は、</u>	<u>*APT</u> 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。 <u>著者 らは</u> 詳細を記述していないが、5 ppm は 0.35 mg Sb/kg 体重/日に 相当するとしている。 <u>著者らは、</u>
P27 27行目	TDI 6.0 µg/kg 体重/日	TDI 6.0 µg/kg 体重/日 <u>(ア ンチモンとして)</u>

※ 修正箇所は、第436回資料におけるページ数及び行数