

発がん性分類 (2024) の提案理由

2024年 5月22日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

三酸化アンチモン (三酸化ニアンチモン) Sb_2O_3 [CAS No. 1309-64-4] 発がん分類第 2 群 A

日本産業衛生学会では、1991年に、アンチモンおよびアンチモン化合物 (スチビン: SbH_3 を除く) として許容濃度が設定され、発がん分類は、アンチモン化合物に含まれる Sb_2O_3 を第 2 群 B とした (2013年に再検討されたが変更なし)。この度、新たな疫学知見が利用できるようになったこと、発がんメカニズムからの強い証拠がでてきたことで、国際がん研究機関 (IARC) においても2023年に Sb_2O_3 を含め三価アンチモン (Trivalent antimony) として Group 2A に変更していることから¹⁾、発がん性分類を再々検討した。

ヒトにおける発がん性評価では肺がんに関する知見の蓄積がなされており、1989年以降の重要な職域疫学研究は以下の3つである。

Jones (1994) らによる英国のアンチモン製錬工場における調査⁴⁾では、労働者をアンチモン製造部、保守作業部、粉碎作業部、事務部の4部門に分け、工場のある地域の男性人口から各種がんの標準化死亡比 (SMR) を求めると、アンチモン製造部及び保守作業部の労働者において、肺がんの SMR がそれぞれ、1.5 (95% CI: 1.1–2.1), 1.9 (95% CI: 1.1–3.0) であり、統計的に有意な上昇が認められた。なお、本工場では金属アンチモンの製造もなされており、労働者は Sb_2O_3 、金属アンチモンに加え、金属ヒ素、三酸化ヒ素、二酸化硫黄、多環芳香族炭化水素にもばく露されていたと考えられている。ばく露評価は職種分類に依存しており、 Sb_2O_3 のばく露量推定はなされておらず、喫煙の調整もなされていない。

Schnorr ら (1995) による米国のアンチモン製錬工場における調査⁵⁾では、男性労働者 (白人91人、ヒスパニック系923人) を対象とした死因調査において、テキサス州の男性人口から求めた肺がんの SMR が全体で1.39 [90% CI: 0.94–1.96] (白人で1.27 [90% CI: 0.32–3.46]、ヒスパニック系で1.40 [90% CI: 0.93–2.04]) であり、雇用期間が <5年、5–10年、>10年と長くなるにつれ、SMR は、それぞれ、0.83 [90% CI: 0.43–1.44]、2.24 [90% CI: 1.04–4.26]、2.73 [90% CI: 1.33–5.01] と統計学的に有意に上昇することが示されている ($p < 0.005$)。なお、1975–1976年に実施されたアンチモンの作業場濃度測定と

個人ばく露濃度測定 of 幾何平均値は、それぞれ $551 \mu\text{g}/\text{m}^3$ および $747 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、OSHA のばく露限界値 ($500 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を上回っていた。また、同時に測定されたヒ素のレベルはそれぞれ $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ および $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、これらは当時の OSHA 基準 ($500 \mu\text{g}/\text{m}^3$) よりもはるかに低かったとされる。喫煙の調整はなされていない。

Jones ら (2007) による英国錫製錬工場における調査⁶⁾では、1967年から1995年まで少なくとも12か月間雇用された男性労働者1,462人を対象に、作業環境測定、及び、個人ばく露測定値を利用した職業ばく露マトリックスを適用し、アンチモンの累積ばく露量を3つのシナリオで推定した上で、肺がんの SMR を検証したところ、アンチモンへの加重累積ばく露量の増加につれ、肺がんの超過死亡リスクが増加することが示されている。なお、この工場では、錫鉱石から、高純度スズの製造を主に、アンチモン、鉛、銅、銀、カドミウムを副次的に生産している。以上、ヒトへの Sb_2O_3 ばく露が、肺がん発症に関連するであろうことが示されているが、ヒ素を含め他の既知の肺がん原因物質による交絡を完全には排除できておらず、その証拠は限定的であると考えられた。

動物発がんについては、1989年の IARC 発がん性評価では、以下、Watt (1983)⁵⁾、及び、Groth ら (1986)⁶⁾ のラット発がん実験において肺腫瘍が発生したという報告が考慮されているが、その後、GLP 準拠で実施された National Toxicology Program (NTP 2017) によるマウス・ラット長期発がん実験が公開された⁷⁾。B6C3F1/N マウス (雌雄)、及び、Wistar Hannover [CrI:WI (Han)] ラット (雌雄) に、 Sb_2O_3 (空気動学的中央粒子径: $0.9\text{--}1.5 \mu\text{m}$) を 0, 3, 10, 30 mg/m^3 (各群50匹) で6時間/日、5日間/週、105週間吸入ばく露した試験において、マウスでは、細気管支肺胞上皮がん (雄: 4, 18, 20, 27匹、雌: 2, 14, 11, 11匹)、細気管支肺胞上皮腺腫 (雌: 1, 10, 19, 8匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。また、雄で皮膚線維腫 (0, 1, 1, 4匹)、雌で悪性リンパ腫 (7, 17, 20, 27匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。ラットでは、雌で細気管支肺胞上皮がんの発生 (0, 2, 6, 5匹)、肺嚢胞性角化上皮腫または肺扁平上皮がん (0, 0, 0, 3匹) の発生が傾向検定で有意な増加を示した。また、副腎褐色細胞腫 (良性) (雄: 1, 0, 2, 7匹、雌: 0, 2, 2, 6匹) が傾向検定で有意な増加を示した。なお、雌では良性または悪性副腎褐色細胞腫の発生 (0, 2, 2, 7匹) が傾向検定で有意な増加を示していた。以上、動物発がん実験では、肺がんを引き起こすことの証拠が十分であると考えられた。

Sb_2O_3 の発がん作用機序に関連する主要な知見は次の通り。

ヒトに対する遺伝毒性について、 Sb_2O_3 の取り扱いがある合成繊維工場で働く男性労働者 (25名) の末梢血リン

バ球における DNA 損傷量が、尿中アンチモン濃度と強く相関があることが示されている（年齢、喫煙、共ばく露因子等調整⁸⁾。また、免疫影響について調べた研究では、Sb₂O₃にばく露している労働者で、非ばく露者に比べて、血清中 IgG, IgE, IFN- γ 等のレベルが有意に低いことが示されている^{9, 10)}。

動物に対する遺伝毒性について、GLP 準拠で実施された Sb₂O₃の吸入ばく露試験において⁷⁾、雌雄マウスで、ばく露開始12か月後に、赤血球小核の出現が傾向検定で有意に増加していること、最高濃度をばく露された雌の肺で、DNA 損傷が誘導されていることが確認されている。

酸化ストレス・炎症反応については、雌雄のマウス、ラット共に、すべてのばく露濃度で肺に慢性炎症を示す証拠が確認されている。免疫影響については、Sb₂O₃をばく露した雌雄マウスで胸腺退縮の頻度が高いこと、質質転換については、マウス・ラット共に、肺胞、気管支上皮、気管支リンパ節、骨髄等の過形成、気管支肺胞上皮等の扁平上皮化を生じることを含む確実な証拠が揃っている。

In vitro 遺伝毒性試験では、ヒト末梢血リンパ球やげっ歯類の肺培養細胞株に Sb₂O₃が、染色体異常、及び、姉妹染色分体交換を誘導することが示されている¹¹⁻¹³⁾。また、ヒト各種血球細胞株、腎由来細胞株、マウス ES 細胞等において、Sb₂O₃の作用が細胞内活性酸素種量を増加させることが示されている¹⁴⁻¹⁸⁾。

以上のことから、ヒト発がん性については、肺がん発症に関連するであろうことが示されているが、ヒ素を含め既知肺がん原因物質による交絡を完全には排除できず、その証拠は限定的であると考えられる。動物発がん性については、GLP 準拠の長期発がん実験が追加され、Sb₂O₃が肺がんを引き起こすことの証拠がさらに強固になったと考えられる。発がん作用機序面については、Sb₂O₃が、遺伝毒性や酸化ストレス・炎症誘導性等、発がん物質としての重要な性質を示す十分な証拠があると考えられる。これらのことを総合的に勘案し、Sb₂O₃について、発がん性分類第 2 群 A を提案する。

勧告の履歴

2024年 発がん分類第 2 群 A

2013年 変更なし

1991年 アンチモンおよびアンチモン化合物 許容濃度：0.1 mg/m³発がん性分類第 2 群 B

文 献

- 1) Cobalt, Antimony Compounds, and Weapons-grade Tungsten Alloy. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans Volume 131.
- 2) Jones RD. Survey of antimony workers: mortality 1961–1992. *Occup Environ Med* 1994;51(11):772–6.
- 3) Schnorr TM, Steenland K, Thun MJ, Rinsky RA. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med* 1995;27(5):759–70.
- 4) Jones SR, Atkin P, Holroyd C, et al. Lung cancer mortality at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 2007;57(4):238–45.
- 5) Watt WD. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: validation of the threshold limit value [thesis]. Detroit: Wayne State University, 1983.
- 6) 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(4):607–26.
- 7) NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of antimony trioxide (CASRN 1309-64-4) in Wistar Han [CrI:WI (Han)] rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). Technical Report 590. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 2017.
- 8) El Shanawany S, Foda N, Hashad DI, Salama N, Sobh Z. The potential DNA toxic changes among workers exposed to antimony trioxide. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017;24(13):12455–61.
- 9) Kim HA, Heo Y, Oh SY, Lee KJ, Lawrence DA. Altered serum cytokine and immunoglobulin levels in the workers exposed to antimony. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(10):607–13.
- 10) Wu CC, Chen YC. Assessment of industrial antimony exposure and immunologic function for workers in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(7):689.
- 11) Gebel T, Christensen S, Dunkelberg H. Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res* 1997;17(4A):2603–7.
- 12) Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J. An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. *Mutat Res* 1998;415(1–2):109–17.
- 13) Kuroda K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS, Horiguchi S. Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat Res* 1991;264(4):163–70.
- 14) Viana AR, Davidson CB, Salles B, et al. Activity of free and liposomal antimony trioxide in the acute promyelocytic leukemia cell line NB4. *Anticancer Res* 2021;41(12):6061–5.
- 15) Jiang X, An Z, Lu C, et al. The protective role of Nrf2-Gadd45b against antimony-induced oxidative stress and apoptosis in HEK293 cells. *Toxicol Lett* 2016;256:11–8.
- 16) Mann KK, Davison K, Colombo M, et al. Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. *Toxicol Lett* 2006;160(2):158–70.
- 17) Lösler S, Schlieff S, Kneifel C, Thiel E, Schrezenmeier H, Rojewski MT. Antimony-trioxide- and arsenic-trioxide-induced apoptosis in myelogenic and lymphatic cell lines, recruitment of caspases, and loss of mitochondrial membrane potential are enhanced by modulators of the cellular glutathione redox system. *Ann Hematol* 2009;88(11):1047–58.
- 18) Boreiko CJ, Hendriks G, Derr R, Huppert M, Rossman TG. Mode of action assessment of the genotoxic properties of antimony and its compounds evaluated in the ToxTracker assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2021;865:503333.