

- trial chemicals. *Br J Ind Med* 1970; 27: 1-18.
- 7) Harleman JH, Seinen W. Short-term toxicity and reproduction studies in rats with hexachloro-(1,3)-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47: 1-14.
  - 8) Schwetz BA, Norris JM, Kociba RJ, Keeler PA, Cornier RF, Gehring PJ. Reproduction study in Japanese quail fed hexachlorobutadiene for 90 days. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 30: 255-65.
  - 9) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, et al. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1433-9.
  - 10) Schwetz BA, Smith FA, Humiston CG, Quast JF, Kociba RJ. Results of a reproduction study in rats fed diets containing hexachlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 42: 387-8.
  - 11) Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7 (Suppl 4): 66-75.
  - 12) Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J. Inhalation teratology study on hexachloro-1,3-butadiene in rats. *Toxicol Lett* 1989; 47: 235-40.
  - 13) Staples B, Howse ML, Mason H, Bell GM. Land contamination and urinary abnormalities: cause for concern? *Occup Environ Med* 2003; 60: 463-7.
  - 14) IARC. Hexachlorobutadiene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1999; 73: 277-94.
  - 15) US EPA. Hexachlorobutadiene (CASRN 87-68-3), IRIS Summary (on-line) 1991.
  - 16) ACGIH. OEV List, TLVs and Other Occupational Exposure Values - 2000 (CD-ROM)

## インジウム化合物 (無機, 難溶性)

In

[CAS NO.7440-74-6]

発がん物質分類 第2群A

### 1. 物理化学的性質

インジウムリン InP (CAS No.22398-80-7) は, 分子量 145.79 (インジウム 78.75%, リン 21.25%), 金属様の外観を持つもろい塊であり, 酸に僅かに溶ける<sup>1, 2)</sup>. 酸化インジウム In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (CAS No.1312-43-2) は, 分子量 277.63 (インジウム 82.71%, 酸素 17.29%), 白色から淡黄色の粉末であり, 水に不溶である<sup>1)</sup>. インジウム・スズ酸化物 (ITO) (CAS No.50926-11-9) は, 酸化インジウムと酸化スズを約 9:1 (最も多い), 95:5 あるいは 80:20 の割合で混合して焼結したものである. 黄色, 黄緑色, 灰黄色, 灰色あるいは青色の固体あるいは粉末であり, 水に不溶である<sup>3)</sup>. インジウムヒ素 InAs (CAS No.1303-11-3) は, 分子量 189.74 (インジウム 60.51%, ヒ素 39.49%), 金属様の外観を持ち, 酸に不溶である<sup>1, 2)</sup>.

### 2. 使用用途と職業性曝露

インジウムリンは半導体, 注入型レーザー, 太陽電池, 発光ダイオード (LED) 等の製造に使用される<sup>4)</sup>. インジウムリンの職業性曝露は, 電子回路の工場において, インジウムリンの結晶やインゴット, ウェーハの製造, 研磨や切断作業, 部品製造, 清掃作業に従事する労働者におきる<sup>5)</sup>.

ITO は導電性があり透明度が高いため, ガラスやプラスチックの表面に蒸着してタッチパネル, テレビやコンピュータ, 携帯電話の薄型ディスプレイ, ソーラーパネル等の製造に使用される<sup>3)</sup>. 酸化インジウムは ITO 製造の材料として使用される<sup>6)</sup>. ITO の製造・加工工場では ITO や酸化インジウムに曝露される可能性があり, 特に蒸着に使用する ITO ターゲット材の研磨・切断工程で ITO の粉塵に曝露される可能性が高い. また, 蒸着工場では蒸着装置の清掃や ITO ターゲット材の再加工の作業で ITO の粉塵に曝露される可能性がある. また, インジウムは希少金属であるため, 使用済みの ITO ターゲット材などをリサイクルして使用している. インジウムのリサイクル工場でもインジウム粉塵への曝露が起り, 特に粉碎・加熱工程で高い曝露があることが報告されている<sup>7)</sup>.

インジウムヒ素は半導体の材料<sup>1)</sup>に使用される.

### 3. 吸収・分布・排泄

ITO 製造工場では ITO の粉塵に曝露した労働者の肺に

粒子状の ITO が存在することが、分析型走査電子顕微鏡による観察で確認されている<sup>8, 9)</sup>。インジウムリン粒子、ITO 研削粉および酸化インジウム粒子の吸入曝露実験でも、ラットとマウスの肺に光学顕微鏡観察で粒子の存在が観察され、また、化学分析により肺にインジウムが検出されており、肺にそれらの粒子が沈着することが報告されている<sup>4, 10-12)</sup>。肺に沈着したインジウムリンの半減期については、米国の National Toxicology Program (NTP) のインジウムリン粒子の吸入曝露実験でラットでは 262 ~ 291 日、マウスでは 144 ~ 163 日と報告されている<sup>4)</sup>。また、ITO については、ラットに ITO 研削粉を 13 週間吸入曝露した後、吸入を止めて 26 週間飼育したラットの肺のインジウム量を測定した結果、曝露中止時の 40% が残存していたと報告されている<sup>10)</sup>。また、インジウムリン粒子の吸入曝露実験<sup>4)</sup>では 22 週間曝露した後 83 週間飼育したラット、21 週間曝露した後 84 週間飼育したマウス、ITO 研削粉の吸入曝露実験<sup>11)</sup>では 26 週間曝露した後 78 週間飼育したラットの肺を光学顕微鏡で観察した結果、ほとんど全ての動物に粒子の沈着が確認されている。従って、肺に沈着したこれらの粒子は粒子の状態で長く肺に滞留すると考えられる。

肺から他の臓器・組織への移行については、インジウムリン粒子、ITO 研削粉および酸化インジウム粒子の吸入曝露実験において縦隔リンパ節等の肺外リンパ節に粒子の沈着が観察されており<sup>4, 10-2)</sup>、肺に沈着した粒子がリンパ経路を通して肺外リンパ節に移行すると考えられる。リンパ経路を通しての移行については、インジウムリン粒子の腹腔内注射による報告もある<sup>13)</sup>。その他の臓器については、ITO 研削粉を 26 週間吸入曝露したラットの臓器組織の化学分析の結果、脾臓、腎臓、肝臓、骨髄、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、血液にインジウムが検出されたが、その濃度は肺の 1% 未満であると報告されている<sup>11)</sup>。

難溶性インジウム化合物に曝露されると血液（血清）中のインジウム濃度が上昇することが、ITO 製造・加工工場、インジウムのリサイクル工場、酸化インジウム製造工場の労働者の症例報告や調査によって報告されている<sup>8, 14-20)</sup>。日本産業衛生学会ではインジウムおよびインジウム化合物の生物学的許容値として、血清インジウム濃度  $3 \mu\text{g/l}$  を勧告している<sup>21)</sup>。

#### 4. ヒトへの影響

難溶性インジウム化合物の発がん性に関する疫学研究の報告はない。

しかし、日本では ITO の製造・加工工場、インジウムのリサイクル工場、酸化インジウム製造工場の労働者における間質性肺炎や線維症の症例報告や間質性肺炎の

指標である KL-6 値や SP-D 値、SP-A 値の上昇を示す調査報告があり<sup>8, 15-20)</sup>、ITO や酸化インジウムの曝露により、間質性肺炎を主体とした肺疾患が発生することが明らかにされている。また、米国でも ITO 製造工場の労働者に肺胞蛋白症が発生したとする症例報告がある<sup>9)</sup>。

#### 5. 動物実験における発がん性に関する情報

インジウムリンの粒子と ITO の研削粉について、GLP 基準に従って実施されたラットとマウスを用いた吸入曝露による発がん性試験の報告があり<sup>4, 11)</sup>、インジウムリン<sup>4)</sup>はラットとマウスで、ITO<sup>11)</sup>はラットで発がん性が示されている。また、インジウムリン、ITO、インジウムヒ素の粒子はハムスターに気管内投与し長期間観察した実験の報告があり<sup>22-24)</sup>、ITO<sup>23)</sup>のみで肺腺腫の発生を認めている。

NTP<sup>4)</sup>は、雌雄各 50 匹のラット (F344 系) にインジウムリンの粒子を 0 (対照群)、0.03、0.1 および 0.3  $\text{mg/m}^3$  (インジウムリンの濃度として) の濃度で 6 時間/日、5 日/週、全身吸入曝露した。0.03  $\text{mg/m}^3$  群は、2 年間 (105 週間) 曝露し、解剖した。0.1 と 0.3  $\text{mg/m}^3$  群は 13 週間の曝露で肺に強い傷害 (慢性炎症、肺胞蛋白症等) が発生したため、22 週間曝露した後、残りの期間は曝露をやめて飼育した。吸入チャンバー内で測定したインジウムリンの粒子径 (空気力学的質量中位径) は、各濃度群とも  $1.2 \mu\text{m}$  であった。試験の結果、肺に細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が雌雄とも認められ、雄には扁平上皮癌の発生もみられた (表 1)。これらの肺の良性と悪性腫瘍の発生増加をもとに、雌雄のラットにおいてインジウムリンは発がん性を示す明らかな証拠があると NTP は評価している。また、副腎の褐色細胞種 (雌雄) の発生増加、単核細胞白血病 (雌雄)、皮膚の線維腫 (雄)、乳腺の腺癌 (雌) の僅かな発生増加がみられ、これらの腫瘍の発生増加も曝露による影響であろうと NTP は考察している。腫瘍以外の病変については、肺に異型過形成、慢性炎症、間質の線維化、肺胞蛋白症等が雌雄の全ての曝露群で発生増加している。

NTP<sup>4)</sup>は、雌雄各 50 匹のマウス (B6C3F<sub>1</sub> 系) にインジウムリンの粒子を 0 (対照群)、0.03、0.1 および 0.3  $\text{mg/m}^3$  (インジウムリンの濃度として) の濃度で 6 時間/日、5 日/週、全身吸入曝露した。0.03  $\text{mg/m}^3$  群は、2 年間 (105 週間) 曝露し、解剖した。0.1 と 0.3  $\text{mg/m}^3$  群は 13 週間の曝露で肺に強い傷害 (慢性炎症、肺胞蛋白症等) が発生したため、21 週間曝露した後、残りの期間は曝露をやめて飼育した。吸入チャンバー内で測定したインジウムリンの粒子径 (空気力学的質量中位径) は、0.03 と 0.1  $\text{mg/m}^3$  群  $1.2 \mu\text{m}$ 、0.3  $\text{mg/m}^3$  群  $1.3 \mu\text{m}$  であった。試験の結果、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の

発生増加が雌に、細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が雌雄に認められた(表2)。また、肝臓腫瘍の発生増加が雌雄に認められた(表3)。NTPは、雄マウスについては肺の悪性腫瘍および肝臓の良性と悪性腫瘍の発生増加をもとに、雌マウスについては肺の良性と悪性腫瘍の発生増加をもとに、インジウムリンは発がん性を示す明確な証拠があると評価している。また、雌マウスの肝臓腫瘍の発生増加も曝露による影響であろうとNTPは考察している。腫瘍以外の病変については、肺に肺胞蛋白症と慢性炎症、胸膜の線維化と中皮細胞の過形成等が発生増加している。

Naganoら<sup>11)</sup>は、雌雄各50匹のラット(F344系)にITOの研削粉を0(対照群)、0.01、0.03および0.1 mg/m<sup>3</sup>(ITOの濃度として)の濃度で6時間/日、5日/週、全身吸入曝露した。0.01と0.03 mg/m<sup>3</sup>群は、2年間(104週間)曝露し、解剖した。0.1 mg/m<sup>3</sup>群は26週間曝露で肺に強い傷害(肺胞蛋白症等)が発生したため、26週間曝露した後、残りの期間は曝露をやめて飼育した。試験に使用したITO研削粉は、ITOの板(酸化インジウム90.06%、酸化スズ9.74%)を研磨して作製した。吸入チャンバー内で測定したITO研削粉の粒子径(空気力学的質量中位径)は、0.01 mg/m<sup>3</sup>群1.8 $\mu$ m、0.03 mg/m<sup>3</sup>群1.9 $\mu$ m、0.1 mg/m<sup>3</sup>群2.4 $\mu$ mであった。試験の結果、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌の発生増加が雌雄とも認められ、また、自然発生が稀な腫瘍である腺扁平上皮癌が雌雄に、扁平上皮癌が雌に少数例であるが発生した(表4)。また、肺の前腫瘍性病変である細気管支-肺胞上皮過形成の発生増加が雌雄とも認められた。腫瘍以外の病変については、肺に線維化、炎症性細胞浸潤、肺胞蛋白症、胸膜の線維増生による肥厚等が全ての曝露群で雌雄とも多くの動物に発生している。

Naganoら<sup>11)</sup>は、雌雄各50匹のマウス(B6C3F<sub>1</sub>系)にITOの研削粉を0(対照群)、0.01、0.03および0.1 mg/m<sup>3</sup>(ITOの濃度として)の濃度で6時間/日、5日/週、2年間(104週間)、全身吸入曝露した。試験に使用したITO研削粉は、上記のラットの試験と同様であり、粒子径(空気力学的質量中位径)は吸入チャンバー内で0.01 mg/m<sup>3</sup>群1.8 $\mu$ m、0.03 mg/m<sup>3</sup>群2.1 $\mu$ m、0.1 mg/m<sup>3</sup>群2.4 $\mu$ mであった。試験の結果、腫瘍の明確な発生増加はいずれの臓器にも認められなかった。腫瘍以外の病変については、雌雄とも肺に肺胞蛋白症が全ての曝露群、炎症細胞浸潤と胸膜の線維増生による肥厚等が0.03と0.1 mg/m<sup>3</sup>群で発生増加している。

Yamazakiら<sup>22)</sup>は、雄のハムスターにインジウムリンの粒子(粒子数中位径1.06 $\mu$ m)を0(対照群)、3 mg/kgの用量で2回/週、8週間、気管内投与し、投与終了後88週まで経時的に解剖検査を行った。その結

果、腫瘍の発生はみられなかった。腫瘍以外の病変については、肺に炎症、間質の線維化、細気管支-肺胞上皮の過形成、肺胞蛋白症様の病変がみられている。

Tanakaら<sup>23)</sup>は、雄のハムスターにITOの粒子(粒子数中位径0.95 $\mu$ m)を0(対照群)、3および6 mg/kgの用量で2回/週、8週間、気管内投与し、投与終了後78週まで経時的に解剖検査を行った。その結果、6 mg/kgの用量で、肺の腺腫の発生が40週目の解剖で8例中1匹、78週目の解剖で7例中2匹にみられた(対照群に発生はない)。腫瘍以外の病変については、肺に細気管支-肺胞上皮の過形成、炎症、肺胞腔の拡張やコレステリンクレフトの出現、間質の線維増殖等がみられている。

Tanakaら<sup>24)</sup>は、雄のハムスター30匹にインジウムヒ素の粒子(粒子数中位径3.9 $\mu$ m)を0(対照群)、1.27 mg/匹の用量で1回/週、15週間、気管内投与した後、生涯にわたって観察した。その結果、腫瘍の発生増加は認められなかった。腫瘍以外の病変については、肺胞蛋白症様の病変、細気管支-肺胞上皮の過形成、肺炎、肺気腫等の発生がみられている。

Yamazakiら<sup>22)</sup>は、雄のハムスターにインジウムヒ素の粒子(粒子数中位径1.58 $\mu$ m)を0(対照群)、4 mg/kgの用量で2回/週、8週間、気管内投与し、投与終了後88週まで経時的に解剖検査を行った。その結果、腫瘍の発生はみられなかった。腫瘍以外の病変については、肺に炎症、間質の線維化、細気管支-肺胞上皮の過形成、肺胞蛋白症様の病変等がみられている。

## 6. その他の情報(遺伝毒性、発がんメカニズム等)

難溶性インジウム化合物の遺伝毒性については、インジウムリン粒子の*in vivo*、ITO粒子の*in vivo*と*in vitro*での小核試験の報告があり<sup>4, 25)</sup>、ITO粒子は気管内投与による*in vivo*試験でラットのII型肺胞上皮細胞に小核の誘発が報告されている<sup>25)</sup>。

NTP<sup>4)</sup>は、インジウムリン粒子を14週間吸入曝露した雌雄のマウス(B6C3F<sub>1</sub>系)の末梢血について小核の出現頻度を調べた。その結果、小核を有する多染赤血球数が雄で増加した。しかし、雌では小核の増加が認められないことから、インジウムリンに遺伝毒性があるとは言えないとNTPは結論している。

Lisonら<sup>25)</sup>は、ITOの粒子(質量中位径7 $\mu$ m)の小核誘発性を*in vivo*と*in vitro*試験で調べた。*in vivo*試験では、ITO粒子を雌ラット(Wistar系)に0(対照群)、0.5 mg/匹(肺に炎症が起こらない用量)および2 mg/匹(肺に明瞭な炎症が起きる用量)の用量で1回気管内投与し、II型肺胞上皮細胞における小核誘発を調べた。その結果、肺に明瞭な炎症が起きる用量である2 mg/匹群に有意な小核の出現頻度の増加を認めた。こ

表 1. インジウムリンのラットを用いた吸入曝露による 2 年間発がん性試験における肺腫瘍の発生匹数<sup>4)</sup>

曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
細気管支-肺胞上皮腺腫	6	13	27**	30**	0	7**	5*	19**
細気管支-肺胞上皮癌	1	10**	8*	16**	1	3	1	11**
細気管支-肺胞上皮腺腫+細気管支-肺胞上皮癌	7	22**	30**	35**	1	10**	6	26**
扁平上皮癌	0	0	0	4	0	0	0	0

a) 22 週間曝露.

対照群と比較して, \*:  $p \leq 0.05$  で有意な増加, \*\*:  $p \leq 0.01$  で有意な増加 (Poly-3 テスト).表 2. インジウムリンのマウスを用いた吸入曝露による 2 年間発がん性試験における肺腫瘍の発生匹数<sup>4)</sup>

曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
細気管支-肺胞上皮腺腫	13	9	7	13	3	6	10*	7
細気管支-肺胞上皮癌	6	15**	22**	13*	1	6*	5	7*
細気管支-肺胞上皮腺腫+細気管支-肺胞上皮癌	18	23	24	21	4	11*	15**	14**

a) 21 週間曝露.

対照群と比較して, \*:  $p \leq 0.05$  で有意な増加, \*\*:  $p \leq 0.01$  で有意な増加 (Poly-3 テスト).表 3. インジウムリンのマウスを用いた吸入曝露による 2 年間発がん性試験における肝臓腫瘍の発生匹数<sup>4)</sup>

曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>	0	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0.3 <sup>a)</sup>
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	17	24*	23	32**	12	14	18	14
肝細胞癌	11	22*	23**	16	6	17**	8	10
肝芽種	0	1	0	0	0	0	0	1
肝細胞腺腫+肝細胞癌+肝芽種	26	40**	37*	39**	18	28**	24	23

a) 21 週間曝露.

対照群と比較して, \*:  $p \leq 0.05$  で有意な増加, \*\*:  $p \leq 0.01$  で有意な増加 (Poly-3 テスト).表 4. ITO 研削粉のラットを用いた吸入曝露による 2 年間発がん性試験における肺腫瘍の発生匹数<sup>11)</sup>

曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	0	0.01	0.03	0.1 <sup>a)</sup>	0	0.01	0.03	0.1 <sup>a)</sup>
検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	49
細気管支-肺胞上皮腺腫	3	5	10*	12*	1	5	6	7*
細気管支-肺胞上皮癌	0	4	5*	5*	0	1	9**	5*
腺扁平上皮癌	0	1	0	0	0	1	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	1
肺の悪性腫瘍 <sup>b)</sup>	0	5*	5*	5*	0	3	9**	6*
肺の全ての腫瘍 <sup>c)</sup>	3	10*	15**	16**	1	8*	14**	13**

a) 26 週間曝露.

b) 細気管支-肺胞上皮癌, 腺扁平上皮癌または扁平上皮癌を持つ動物数.

c) 肺の悪性腫瘍または細気管支-肺胞上皮腺腫を持つ動物数.

対照群と比較して, \*:  $p \leq 0.05$  で有意な増加, \*\*:  $p \leq 0.01$  で有意な増加 (Fisher's exact テスト).

れに対し, *in vitro* の試験では, F344 系ラットの II 型肺胞上皮細胞に由来する株化細胞の培養液に ITO の粒子を添加して培養したが, 小核の出現頻度の増加が認められなかった. この結果から, ITO 粒子の気管内投与による II 型肺胞上皮細胞の小核誘発は, 炎症性細胞と活性酸素種 (reactive oxygen species) を介する二次的

な遺伝毒性メカニズムによるものと Lison らは考察している.

なお, 水溶性のインジウム化合物である三塩化インジウムは, 腹腔内注射によるマウスの骨髄を用いた *in vivo* 試験と CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 試験で小核誘発が報告されている<sup>26)</sup>.

難溶性インジウム化合物による肺病変や発がんのメカニズムについて、インジウムリン粒子<sup>27)</sup>とITO粒子<sup>25)</sup>に関する実験報告がある。

Gottschlingら<sup>27)</sup>は、NTP<sup>4)</sup>のインジウムリン粒子の吸入曝露による2年間の発がん性試験とその13週間途中解剖動物の雌ラットの肺組織を用いて、酸化ストレスの指標であるinducible nitric oxide synthase (i-NOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), glutathione-S-transferase Pi (GST-Pi) および8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)の免疫組織化学染色を行い、インジウムリン曝露による肺病変の発生への炎症に関連した酸化ストレスの関与の有無について調べた。その結果、13週間途中解剖動物では炎症の病巣部にi-NOSとCOX-2の発現増加があり、2年間の発がん性試験の動物では腫瘍以外の病変(炎症、異型過形成等)および腫瘍の両者の病巣部にこれら全ての酸化ストレスの指標の発現増加が認められた。この結果から、インジウムリン粒子の吸入曝露により酸化ストレスを伴う肺の炎症が起こり、その結果として異型性過形成や腫瘍が発生したとGottschlingらは考察している。

Lisonら<sup>25)</sup>は、ITO粒子の肺の上皮細胞と肺胞マクロファージに対する細胞毒性を*in vitro*試験で調べた。ラットのII型肺胞上皮細胞に由来する株化細胞とラットの気管支肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージに由来する株化細胞をITO粒子(質量中位径7 $\mu\text{m}$ )を添加した培養液で培養し、LDHの放出を指標にして細胞毒性を調べた結果、肺胞マクロファージの株化細胞にのみ強い細胞毒性がみられた。この結果から、ITO粒子は肺の上皮細胞よりもマクロファージに強い細胞毒性を起こすとLisonらは結論している。また、Lisonら<sup>25)</sup>は、酸化インジウム(質量中位径6 $\mu\text{m}$ 以下)、酸化スズ(質量中位径0.7 $\mu\text{m}$ )、および酸化インジウムと酸化スズの混合物(焼結しない)について細胞毒性を*in vitro*試験で調べた結果、酸化スズは細胞毒性を示さないこと、酸化インジウム、酸化インジウムと酸化スズの混合物は肺胞マクロファージの株化細胞に細胞毒性を示すがその程度はITOに比較して弱いことから、焼結してITOとすることによって細胞毒性が増強すると報告している。

## 7. 発がん性分類の提案

難溶性インジウム化合物の発がん性に関する疫学研究からの証拠はない。しかし、動物実験では、インジウムリンについては吸入曝露により悪性を含む肺腫瘍の発生増加がラットとマウスの雌雄、肝臓腫瘍の発生増加がマウスの雌雄に認められ、また、ITOについても吸入曝露により悪性を含む肺腫瘍の発生増加がラットの雌雄に認められている。従って、難溶性インジウム化合物の動物実験からの発がん性の証拠は十分であると判断する。

また、動物実験での腫瘍の発生増加が極めて低濃度あるいは短期間の曝露で起きていること、また、ヒトの職業性曝露でも動物と共通して肺疾患の発生が多く報告されていることから、難溶性インジウム化合物の発がん物質分類を第2群Aとすることを提案する。

## 8. 諸機関における情報

日本産業衛生学会の許容濃度等の勧告<sup>21)</sup>では、インジウムおよびインジウム化合物の生物学的許容値として、血清インジウム濃度3 $\mu\text{g/l}$ (試料採取時期:特定せず)としている。

国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)の発がん性分類<sup>5)</sup>では、NTPによるインジウムリンの発がん性試験の結果をもとに、インジウムリンについてグループ2A(ヒトに対して多分発がん性がある物質)に分類している。IARCは、分類の根拠として、ヒトにおける発がん性のデータはないが、動物実験で悪性の肺腫瘍の非常に高率な発生増加がラットとマウスの雌雄、副腎の褐色細胞腫の発生増加がラットの雌雄、肝臓腫瘍の発生増加がマウスの雌雄にみられ、かつ、これらの腫瘍の発生増加が極めて低濃度、短期間の曝露で起きたことから、総合評価を2Aとした。

厚生労働省<sup>28)</sup>は、ITO研削粉の吸入曝露による発がん性試験の結果をもとに、インジウム・スズ酸化物等の取扱い作業による健康障害防止対策の徹底について通達し、「インジウム・スズ酸化物等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針」の中で、インジウム及びその化合物のうち、ITOの製造、使用、回収等の過程で製造し、または取り扱う、ITO、金属インジウム、水酸化インジウム、酸化インジウム、塩化インジウム等であって吸入性粉塵であるものを対象として、取扱い作業における当面の作業環境の改善の目標とすべき濃度基準は、吸入性粉塵として0.01 $\text{mg/m}^3$ (インジウムとして)、また、目標濃度以下となった作業場についても、曝露が許容される濃度 $3 \times 10^{-4} \text{mg/m}^3$ を超える場合には、作業環境を改善するため必要な措置を継続的に講じ、できる限り空気中のインジウムの濃度を低減させることが望ましいとしている。

ACGIH<sup>29)</sup>は、発がん性分類を行っていないが、TLV(Threshold Limit Value)をTWAとして0.1 $\text{mg/m}^3$ (インジウムとして)と勧告している。

## 文 献

- 1) The Merck index, 14th ed. O'Neil MJ, ed. Whitehouse Station: Merck & Co., Inc., 2006.
- 2) CRC handbook book of chemistry and physics, 88th ed. Lide DR, ed. Boca Raton: CRC Press Inc., 2007-2008.
- 3) National Toxicology Program (NTP). Chemical information profile for indium tin oxide [CAS No. 50926-11-9].

- [Online]. 2009 [cited 2012 Apr 18]; Available from: URL: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support\\_docs/ito060309.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support_docs/ito060309.pdf)
- 4) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No.22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies), NTP TR 499. Research Triangle Park (NC): US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health; 2001.
  - 5) International Agency for Research on Cancer (IARC). Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol.86. Lyon (France): IARC; 2006. p.197-224.
  - 6) 化学工業日報社編. 16112 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 2012.
  - 7) Miyauchi H, Minozoe A, Tanaka S, et al. Assessment of workplace air concentrations of indium dust in an indium-recycling plant. J Occup Health 2012; 54: 103-11.
  - 8) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. J Occup Health 2003; 45: 137-9.
  - 9) Cummings KJ, Donat WE, Etensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 458-64.
  - 10) Nagano K, Gotoh K, Kasai T, et al. Two- and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats. J Occup Health 2011; 53: 51-63.
  - 11) Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. J Occup Health 2011; 53: 175-87.
  - 12) Nagano K, Nishizawa T, Eitaki Y, et al. Pulmonary toxicity in mice by 2- and 13-week inhalation exposures to indium-tin oxide and indium oxide aerosols. J Occup Health 2011; 53: 234-9.
  - 13) Kabe I, Omae K, Nakashima H, et al. *In vitro* solubility and *in vivo* toxicity of indium phosphide. J Occup Health 1996; 38: 6-12.
  - 14) Miyaki K, Hosoda K, Hirata M, et al. Biological monitoring of indium by means of graphite furnace atomic absorption spectrometry in workers exposed to particles of indium compounds. J Occup Health 2003; 45: 228-30.
  - 15) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005; 25: 200-4.
  - 16) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. Eur Respir J 2007; 29: 317-24.
  - 17) Hamaguchi T, Omae K, Takebayashi T, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. Occup Environ Med 2008; 65: 51-5.
  - 18) 中野真規子, 鎌田浩史, 齋藤史武, ほか. インジウム検診で発見されたインジウム肺の1例. 産業医学ジャーナル 2007; 30: 25-9.
  - 19) 野上裕子, 下田照文, 庄司俊輔, 西間三馨. インジウム吸入による肺傷害について. 日呼吸会誌 2008; 46: 60-4.
  - 20) Nakano M, Omae K, Tanaka A, et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. J Occup Health 2009; 51: 513-21.
  - 21) 日本産業衛生学会. インジウムおよびその化合物. 産衛誌 2007; 49: 196-202.
  - 22) Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, et al. Long term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. J Occup Health 2000; 42: 169-78.
  - 23) Tanaka A, Hirata M, Homma T, Kiyohara Y. Chronic pulmonary toxicity study of indium-tin oxide and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of hamsters. J Occup Health 2010; 52: 14-22.
  - 24) Tanaka A, Hisanaga A, Hirata M, Omura M, Inoue N, Ishinishi N. Pulmonary toxicity of indium arsenide and arsenic selenide following repeated intratracheal instillations to the lungs of hamsters. Applied Organometallic Chemistry 1994; 8: 265-71.
  - 25) Lison D, Laloy J, Corazzari I, et al. Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. Toxicol Sci 2009; 108: 472-81.
  - 26) Takagi R, Suzuki Y, Seki Y, et al. Indium chloride-induced micronuclei in *in vivo* and *in vitro* experimental systems. J Occup Health 2011; 53: 102-9.
  - 27) Gottschling BC, Maronpot RR, Hailey JR, et al. The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. Toxicol Sci 2001; 64: 28-40.
  - 28) 厚生労働省. 平成 22 年 12 月 22 日付け基発 1222 第 2 号「インジウム・スズ酸化物等の取扱い作業による健康障害防止対策の徹底について」, [Online]. 2010 [cited 2012 Sept 26]; Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei4/>
  - 29) American Conference on Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Indium and compounds. In: Documentation of the threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs) [CD-ROM 2007]. Cincinnati (OH): ACGIH; 2001.