

有害性評価書

物質名：インジウム及びその化合物

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：インジウム

化 学 式：In

分 子 量：114.82

CAS 番号：7440-74-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称：リン化インジウム

別 名：インジウムリン

化 学 式：InP

分 子 量：145.79

CAS 番号：22398-80-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称：酸化インジウム

化 学 式：In₂O₃

分 子 量：277.64

CAS 番号：1312-43-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称：三塩化インジウム

化 学 式：InCl₃

分 子 量：221.18

CAS 番号：10025-82-8

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称：水酸化インジウム

化 学 式：In(OH)₃

分 子 量：165.84

CAS 番号：20661-21-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 58 号(インジウム及びその化合物)

名 称：インジウム・スズ酸化物 (以下「ITO」という。)

化 学 式：In₂O₃/SnO₂ の複合酸化物 (一般的に重量比=9:1 で製造される)

CAS 番号：50926-11-9

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 58 号(インジウム及びその化合物)

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 1), 2), 3)

物質名	インジウム	リン化インジウム	ITO	酸化インジウム	三塩化インジウム	水酸化インジウム
外観	銀白色のやわらかい金属	灰白色の金属光沢のある結晶	淡黄色～灰緑色の固体	淡黄色の結晶	白色の結晶	白色粉末
比重 (水=1)	7.282 (24℃)	4.81 (25℃)	不定	7.179	3.46 (25℃)	
沸点	2072℃	データなし		850℃	500℃で分解	
融点	156.6℃	1062℃	約 1500℃	950℃以上		150℃付近で分解
水への溶解性 g/100ml (25℃)	情報なし	情報なし	不溶	不溶	212	不溶

(2) 物理的・化学的危険性 13)

インジウム

- ア 火災危険性 : 不燃性。
- イ 爆発危険性 : 空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。
- ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。
- エ 化学的危険性 : 強酸、強酸化剤、イオウと反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

リン化インジウム

- ア 火災危険性 : イオウとの混合物を加熱すると発火する。
- イ 爆発危険性 : 情報なし
- ウ 物理的危険性 : 情報なし
- エ 化学的危険性 : 湿った空気中でゆっくり酸化される。350℃で臭化第 2 水銀と激しく反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 1)

インジウム

生産量 : 70 トン(2009 年) 543.6 トン (リサイクル) (2006 年)

輸入量 : 215 トン (塊,くずおよび粉)(2009 年)

用途 : 銀ロウ、銀合金接点、ハンダ、低融点合金、液晶セル電極用、歯科用合金、防食アルミニウム、テレビカメラ、ゲルマニウム・トランジスター、光通信、太陽熱発電、電子部品、軸受金属、リン化インジウム結晶の原料

製造業者：普通品=JX 日鉱日石金属、DOWA メタルマイン、三井金属鉱業、東邦亜鉛、日亜化学工業、三菱マテリアル、新興化学工業
 高純度品=三菱マテリアル、大阪アサヒメタル工場、住友金属鉱山

リン化インジウム

用 途：InP 単結晶の原料

製造業者：日亜化学工業

酸化インジウム

用 途：ITO 用原料

製造業者：新興化学工業、高南無機

三塩化インジウム

用 途：透明電極材料用原料

製造業者：新興化学工業、高南無機

水酸化インジウム

用 途：酸化インジウム製造用原料、硝酸インジウム、硫酸インジウム製造用原料、電池電極材料

製造業者：新興化学工業、高南無機

4. インジウム及びインジウム化合物の健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する（インジウムおよびインジウム化合物）の急性毒性試験結果を以下にまとめる^{1,5,6)}。

	マウス	ラット
吸入、LC ₅₀	データなし	データなし
経口、LD ₅₀	3,300 mg/kg(硝酸インジウム水和物)	>10g/kg(酸化インジウム)
経皮、LD ₅₀	データなし	データなし
腹腔内 LD ₅₀	7.95 mg/kg(硝酸インジウム)	2,370 μg/kg(三塩化インジウム) 5.55 mg/kg(硝酸インジウム)

健康影響

可溶性の三塩化インジウム (InCl₃) の気管内投与や鼻部ばく露による重度の肺障害と肺線維症が報告されている⁵⁾。F344 雌ラットの気管内に InCl₃、1.3 mg/kg (In として) を 1 回投与し、肺沈着および肺からのクリアランスについて評価した実験⁵⁾ では、InCl₃ の投与による炎症反応は投与後 56 日目まで持続した。投与後 28 日目では InCl₃ を投与されたラットでは対照群と比較して肺重量は 2.5 倍、肺胞洗浄液中の総細胞数 (67%は好中球) は 32 倍に増加していた。肺中

のヒドロキシプロリン量は、投与後 28 日目と 56 日目では対照群の約 2 倍に増加しており、肺胞洗浄液中のファイブロネクチンと TNF- α は投与後 24 時間まで著明に増加し、56 日目まで持続していた。インジウム量として 0.00016, 0.00325, 0.065, 1.3 mg/kg の InCl₃ を気管内に投与した場合、0.00325 mg/kg のインジウムの投与によっても炎症細胞の浸潤が観察された。これらの結果から、塩化インジウムは重度の肺障害を引き起こし、肺線維症を発現させることが示唆された。インジウムとして 0.2、2.0、20 mg/m³ の濃度で InCl₃ をラットの鼻に 1 時間の吸入ばく露 1 回を行った鼻部吸入ばく露実験⁵⁾ では、肺の炎症は 0.2 mg/m³ のばく露濃度から見られ、20 mg/m³ の濃度では、ばく露 7 日目に肺胞洗浄液中の細胞数、ファイブロネクチン、TNF- α のレベルが対照群に比較して、8、40、5 倍に上昇しており、急性の拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道反応性の亢進も観察された。ばく露後 42 日目では 20 mg/m³ ばく露群で代償性の肺容量と CO 拡散能の増加が認められ、肺障害からの回復が示唆された。ばく露 42 日目では用量依存性に肺のコラーゲン量が増加していた。これらの結果から、InCl₃ の 1 時間の吸入ばく露によっても、重度の肺炎と線維症が引き起こされると報告されている。

雄 F344 ラットに平均粒径 0.8 μ m のリン化インジウム(InP)単結晶粉末を、0、1、10、100 mg/kg(0、0.79、7.9、79 mg In/kg)を単回気管内投与し、翌日および 8 日後に BAL 分析および肺病理検索を実施した結果、いずれの群でも強い肺炎症所見を観察した⁵⁾。

さらに、同様の粉末を、0、1.2、6.0、62.0 μ g/kg(0、0.9、4.7、48.8 μ g In/kg)単回気管内投与を実施した⁵⁾。翌日の検査では、軽度の SOD および LDH の上昇は観察されたが、炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった。8 日目の検査では、62.0 μ g/kg 投与群でのみ好中球・リンパ球、総蛋白、LDH 活性、リン脂質、コレステロールの増加等の炎症所見、肺胞上皮の剥脱、肺胞腔内浸出液が観察された。

イ 刺激性及び腐食性

可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性がある⁷⁾。

ウ 感作性

データなし

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

ラットを用いた酸化インジウムの吸入ばく露実験が報告されている⁷⁾。酸化インジウムを 24~97 mg/m³ の濃度で、合計 224 時間、連日吸入ばく露したラットの肺においては広範な肺水腫が観察された。通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留しており、これらの病変は針状や他の形態の細胞が肺胞壁へ浸潤しているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了 12 週間においても、これらの病変はほとんど変わらず、線維化もほとんど観察されなかったことから、酸化インジウムは肺全体に肺胞蛋白症に類似した特異的な病像を引き起こすと考えられた。

アメリカ National Toxicity Program(NTP)⁸⁾ は雌雄の F344 ラットおよび雌雄の B6C3F マウ

スを用いてリン化インジウム（平均粒子径 $1.2 \mu\text{m}$ ）を 0(対照群), 1, 3, 10, 30, 100 mg/m^3 のばく露濃度で 1 日 6 時間、週 5 日間あるいは週 7 日間、1 4 週間の吸入ばく露実験を行った。ほとんどすべてのばく露群のラットおよびマウスでは、肺の肺胞蛋白症、慢性炎症、間質性線維症、および肺胞上皮細胞の増生が観察された。さらに、NTP は雌雄の F344 ラットおよび雌雄の B6C3F マウスを用いてリン化インジウムの長期吸入ばく露実験を行った。ばく露濃度は 0(対照群), 0.03, 0.1, 0.3 mg/m^3 であった。ラットおよびマウスの対照群および 0.03 mg/m^3 群では 105 週間ばく露したが、 0.1 mg/m^3 群 および 0.3 mg/m^3 群では一般状態が悪化したため、ラットでは 22 週間、マウスでは 21 週目でばく露を中止し、その後、正常空気をばく露した。各リン化インジウムばく露群の雌雄のほとんどすべてのラットの肺では肺胞上皮の異型性増生、慢性活動性炎症、肺胞上皮の化生、肺胞蛋白症、間質の線維症、肺胞上皮の増生が観察された。さらに雌ラットでは用量依存性に肺の squamous cyst の発生増加が観察された。雌雄のマウスの肺では慢性活動性炎症、漿膜の線維化が観察された。

日本バイオアッセイ研究センターでは、F344/DuCrjCrj ラットを用いて、ITO 研削粉（平均粒子径 $3.5 \mu\text{m}$ ）の 2 年間（104 週間）にわたる吸入ばく露による試験を行った。0, 0.01, 0.03, 0.1 mg/m^3 の ITO を 6 時間/日、5 日/週の条件で 2 年間（ラットの 0.1 群以外）、26 週間（ラットの 0.1 群）吸入ばく露したところ、ラットの雌雄で、全ての濃度の多くの動物に、肺胞蛋白症、肺胞上皮の過形成、胸膜の肥厚等が観察された。B6C3F1/Crj マウスを用いた、ITO 研削粉の 2 年間（104 週間）の吸入ばく露試験では、肺胞蛋白症等同様の傾向が見られたが、雌雄ともに 0.01 mg 群では胸膜の肥厚が観察されないなど、ラットに比べ発生数、程度が軽度の傾向であった。¹⁴⁾

鼻部ばく露および気管内投与

ハムスターに砒化インジウム（1 回投与量； 0.5 mg as As/kg ）およびリン化インジウム（1 回投与量； 0.5 mg as P/kg ）を週 1 回、15 週間にわたり気管内投与を行い、その後無処置で放置し、生涯観察を行った実験では、砒化インジウム群で体重増加の抑制が観察されたが、リン化インジウム群では対照群と同様の推移を示した。肺胞蛋白症、肺胞および細気管支上皮の増殖、肺炎、肺気腫、骨異形成が対照群と比較して有意に増加していた。砒化インジウムおよびリン化インジウムの気管内投与で肺障害が引き起こされることが明らかになった⁵⁾。

ハムスターの気管内に砒化インジウム（1 回投与量； $7.7 \text{ mg as InAs/kg}$ ）、ガリウムヒ素(同； $7.7 \text{ mg as GaAs/kg}$ 、または三酸化ヒ素(同； $1.3 \text{ mg as As}_2\text{O}_3/\text{kg}$)を週 2 回、7 週（砒化インジウム群）または 8 週間（リン化インジウム群、三酸化ヒ素群、対照群）にわたって投与し、最終投与日の翌日に肺病変について評価した気管内投与実験が報告されている。砒化インジウム群では投与期間中体重増加の抑制が著しく、他の投与群に比べて、肺炎の程度が著しく重度であった。さらに、砒化インジウム群でのみ、前がん病変と考えられる肺の限局性扁平上皮の増生、扁平上皮化生を伴った限局性肺胞および細気管支上皮の増生、扁平上皮化生が認められ、砒化インジウムの発がん性が強く示唆された⁵⁾。同モルの砒化インジウム（1 回投与量； 4 mg as InAs/kg ）およびリン化インジウム（同； 3 mg as InP/kg ）をハムスターの気管内に週 2 回、8 週間にわたって投与し、投与終了翌日、8 週目、16 週目、40 週目、64 週目、88 週目に血清中のインジウム濃度を測定した結果によると、血清中の各群のインジウム濃度は投与終了直後が最も高く、砒化

インジウム群のインジウム濃度は、 $7.62 \mu\text{M}$ 、リン化インジウム群では $3.17 \mu\text{M}$ で、2 相性に減少し、砒化インジウムの半減期は第 1 相が 2.5 週、第 2 相は 60.8 週、リン化インジウムの第 1 相の半減期は 6.2 週、第 2 相は 60.0 週と、半減期は非常に長かった。

インジウム・スズ酸化物 (Indium-tin oxide ; ITO) およびリン化インジウムの肺障害について、ハムスターの気管内に 6mg/kg (各粒子として) を週 1 回、16 週間にわたって投与し、投与終了直後に評価を行った実験では、投与期間中、リン化インジウム投与群では体重増加の抑制が観察されたが、ITO 投与群では対照群と同様の増加を示した。肺炎や線維性の増殖が両群で観察され、その程度はリン化インジウム投与群が重度であったが、ITO の気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった⁵⁾。

銅-インジウム-ガリウム-セレン (Cu-In-Ga-Se : CIGS) について、ラットの気管内に投与した実験では、雄 Wistar ラットに、一回投与量 3mg/kg (as In 0.75mg/kg)、 10mg/kg (as In 2.5mg/kg)、 30mg/kg (as In 7.5mg/kg) の 3 群で、週 2 回、5 回にわたって蒸留水の懸濁液で投与を行い、最終投与日の翌日、1 週、4 週、12 週目に安楽死させた。各投与群の各評価時点の肺重量は対照群に比べて優位に増加し、経時的に増加し、また、各投与群で、肺炎、肺胞上皮細胞の増生、肺胞マクロファージによる粒子の貪食、肺胞腔内に浸出液や細胞壊死片の沈着が観察された。投与終了後 12 週まで肺病変の発現は持続し、増悪し、CIGS の気管内投与により亜慢性毒性を認めた。¹⁵⁾

経口投与/経皮投与/その他の経路等

報告は見当たらない。

オ 生殖・発生毒性

三塩化インジウム (InCl_3) の経口投与または静注による報告が行われている⁵⁾。Swiss マウスに InCl_3 を 250mg/kg 以下 (130mg In/kg) を毎日強制経口投与した実験では、雄の生殖能および肝機能に影響なかったが、尿中 NAG は減少した。同様に雌については、受胎能には影響なかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠 6~15 日に InCl_3 250mg/kg 以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では、胎仔奇形は増加しなかった。妊娠 9 日目の全胚培養による *in vitro* の試験では、 $5 \mu\text{M}$ 48 時間ばく露でも奇形が増加し $50 \mu\text{M}$ で直接毒性により胚死亡が発生した⁵⁾。

ラットを用いた実験⁵⁾では、妊娠 9 日目の Wistar ラットに、 InCl_3 を静注 ($0.1 \sim 0.4 \text{mg In/kg}$) または経口 ($75 \sim 300 \text{mg In/kg}$) で 1 回投与し、妊娠 20 日に胎仔の成長と奇形を観察した。 0.4mg In/kg 静注では、有意に胎仔体重が低下し、胎仔死亡、奇形発生は有意に増加し、尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口ばく露では、 300mg In/kg でも対照群と有意な差はなかった。

Wistar ラットの 9.5 日胚または 10.5 日胚に InCl_3 を $25 \sim 200 \mu\text{M}$ を 48 時間培養ばく露した結果、 $25 \mu\text{M}$ で卵黄嚢の縮小、神経管の縮小、奇形が観察され、インジウムは胚に直接毒性を示した。

InAs 、 InP 、ITO の気管内投与によるハムスターまたはラットにおける精巣障害が報告されている⁵⁾。ハムスターに InAs (1 回投与量 ; 7.7mg as InAs/kg)、 GaAs (同 ; 7.7mg as GaAs/kg)、 As_2O_3 (同 ; $1.3\text{mg as As}_2\text{O}_3/\text{kg}$) を 7~8 週間気管内に投与した結果、 GaAs 投与では精巣障害が

観察されたが、InAs や As₂O₃ 投与では、精巣障害は認められなかった。しかし、ラットにハムスターと同量の InAs、GaAs、As₂O₃ を気管内に週 2 回 8 週間にわたって投与した場合には、精巣上体の精子数の減少が観察され、GaAs に比べて軽度ではあるが、InAs による精巣障害がみられた⁵⁾。さらに、同モルの InAs (1 回投与量 ; 4 mg as InAs/kg) および InP (同 ; 3 mg as InP/kg) をハムスターの気管内に週 2 回 8 週間投与し、約 2 年間観察を行った結果、雄性生殖器の重量の低下、精巣上体尾部の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、InP や InAs 投与によって明らかな精巣障害が認められた⁵⁾。ITO (6 mg ITO/kg) および InP(6 mg InP/kg)をハムスターの気管内に週 1 回 16 週間投与した実験では、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、InP に比べて軽度ではあるが、ITO によっても精巣障害が起こった⁵⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

リン化インジウム

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vivo	小核試験 (NCEs)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	-
	小核試験(PCEs)	マウス(雄) ⁸⁾	+
	小核試験(PCEs)	マウス(雌) ⁸⁾	-
	体細胞突然変異 (<i>H-ras</i> mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	-
	体細胞突然変異 (β -catenin mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	+

- : 陰性 + : 陽性

NTP による InP 30 mg/m³ の 14 週間吸入ばく露実験 (2001)⁸⁾ において雌雄のマウスの正染色赤血球を用いた小核試験は陰性であった。雄のマウスの多染色赤血球を用いた小核試験では陽性であったが、雌では陰性であった。さらに InP 0.03 mg/m³ (105 週間吸入ばく露) 群および 0.3 mg/m³ (21 週間吸入曝露) 群の雌雄のマウスでは肝細胞腺腫および肝細胞がんの *H-ras* codon 61 mutations の頻度は対照群と同様であったが、 β -catenin mutation の頻度は用量依存性に増加し、0.3 mg/m³ 群では 40% (対照群では 10%) であった。

三塩化インジウム

放射性同位体(¹¹¹In)による復帰突然変異試験では陰性であった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9+, -) TA100,TA2637,TA94,TA98 ⁹⁾	-
		大腸菌(S9+, -) WP2 <i>uvrA</i> ⁻ , WP2 <i>uvrA</i> + ⁹⁾	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

NTP が行った InP の吸入ばく露実験 (2001)⁸⁾において発がん性が確認されている。雌雄のラットおよびマウスを用いて InP (平均粒子径 ; $1.2 \mu\text{m}$) の 1 日 6 時間、週 5 日間の吸入ばく露を行った。InP の 0.03 mg/m^3 のばく露濃度では 2 年間、 0.1 mg/m^3 および 0.3 mg/m^3 のばく露濃度では 22 週間 (ラット) および 21 週間 (マウス) 吸入ばく露を行い、その後は実験終了時 (ばく露開始より 105 週) まで清浄空気下で飼育した。各ばく露群で肺腫瘍の発生が観察された。肺腺腫または腺がん担腫瘍動物発生率は、ラットの雄では対照群 : 14%、 0.03 mg/m^3 群 : 44%、 0.1 mg/m^3 群 : 60%、 0.3 mg/m^3 群 : 70%、であり、ラットの雌では対照群 : 2%、 0.03 mg/m^3 群 : 20%、 0.1 mg/m^3 群 : 12%、 0.3 mg/m^3 群 : 52%、マウスの雄では対照群 : 12%、 0.03 mg/m^3 群 : 30%、 0.1 mg/m^3 群 : 44%、 0.3 mg/m^3 群 : 26%、マウスの雌では対照群 : 8%、 0.03 mg/m^3 群 : 22%、 0.1 mg/m^3 群 : 30%、 0.3 mg/m^3 群 : 28%であった。一方、肺腺腫と肺腺がんに加えてラットの雄でのみ 0.3 mg/m^3 群で扁平上皮がんの発生 (発生率 : 8%) が認められている。ラットでは最低ばく露濃度の 0.03 mg/m^3 群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加し、用量依存性に発生率は増加し、特に雄では顕著であった。同様に、雌雄のマウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率が最低ばく露濃度の 0.03 mg/m^3 群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな用量依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎褐色細胞腫 (雄、雌) とマウスの肝臓がん (雄、雌) は対照群と比べて有意な発生増加が認められた。さらに、ラットでは単核性白血病 (雄、雌)、皮膚の線維腫 (雄)、乳がん (雌)、マウスでは小腸の腺腫および腺がん(雄)が対照群と比べて有意ではないが、増加していた。

さらに、ラットおよびマウスの吸入ばく露実験における InP の発がん性のメカニズムに関しては、InP が肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化ストレス、DNA 傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測されている⁵⁾。

日本バイオアッセイ研究センターでは、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、ITO 研削粉の 2 年間 (104 週間) にわたる吸入によるがん原性試験を行った。0, 0.01, 0.03, 0.1 mg/m^3 の ITO を 6 時間/日、5 日/週の条件で 2 年間(ラットの 0.1 群以外)、26 週間 (ラットの 0.1 群) 吸入ばく露したところ、ラットの雌雄とも、 0.01 mg/m^3 群から肺に細気管支-肺胞上皮癌及び細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加が認められ、さらに、雄では肺に腺扁平上皮癌、雌では肺に腺扁平上皮癌と扁平上皮癌も認められた。肺における悪性腫瘍の発生増加は雌雄のラットに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。B6C3F1/Cr1j マウスを用いた、ITO 研削粉の 2 年間 (104 週間) の吸入によるがん原性試験を行ったが、雌雄とも明らかな腫瘍の発生増加はみられなかった。¹⁴⁾

ハムスターを用いた InP や InAs の気管内投与による慢性実験は行われているが、約 2 年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない⁵⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

インジウム化合物の吸入ばく露、気管内投与以外の投与方法による発がん性の報告は見当たらない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

報告は見当たらない。

イ 刺激性及び腐食性

報告は見当たらない。

ウ 感作性

報告は見当たらない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

2003年以降、7例の症例（症例1～7）が報告されている⁵⁾。

Homma et al. は、1994年よりITOターゲット板研磨作業に3年間従事していた28歳の男性の症例を報告した⁵⁾。1998年初めに、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、および10ヶ月間で10kgの体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は10本/日を10年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。バチ状指、呼吸音でfine crackle聴取、胸部X線撮影では全肺野のスリガラス状陰影(ground-glass pattern)、および胸部高解像度CT(HRCT)では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺とスリガラス状陰影(GGA)を認めた。胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy, 以下VATS) で、肺胞腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径1 μ m前後の微細粒子が肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔に認められ、X線分析によりインジウムとスズが検出されたことからITO粒子と同定された。血清中インジウム濃度(In-S)は、290 μ g/Lと著明に上昇していた。以上よりITO粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療をおこなわれたが効果はなく、2001年4月に両側気胸を併発し死亡した。

2例目は1例目と同一職場の30歳の男性の報告⁵⁾である。喫煙歴は3本/日を3年間、1994年よりITO研磨作業に従事し、1997年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002年1月に某病院受診した。胸部X線撮影で右上肺野に網状影、胸部HRCTで、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性のGGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査では、KL-6は799 U/mL（正常範囲：<500 U/mL）、In-Sは51 μ g/Lであった。VATSで、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う肺胞炎を認めた。茶色の微細粒子のX線分析でインジウムとスズが検出され、ITO吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

症例3～5は、症例1、2と同一職場であり、2002年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された⁵⁾。症例3～5の年齢は31, 39, 28歳、喫煙歴は非喫煙、18箱-年、非喫煙であった。症例3では、%DLco軽度低下、胸部HRCTでGGA、経気管支鏡生検(TBLB)でコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は1930 U/mL、In-Sは40 μ g/Lであった。症例4では、HRCTでGGA、TBLBでコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は3750 U/mL、In-Sは127 μ g/Lであった。症例5では、閉塞性障害、%DLco軽度低下、HRCTでGGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本で

コレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、KL-6は1190 U/mL、In-Sは99 µg/Lであった。

症例 6⁵⁾は44歳の非喫煙者である。2000年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部HRCTで異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、DLco低下、胸部X線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCTで上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査でKL-6は3450 U/mLと著明に上昇し、SP-Dも346 ng/mL（正常範囲：<110 ng/mL）も著明に上昇、TLBLによる病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-Sは64.7 µg/Lであった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例 7⁵⁾は20年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は20本を10年の47歳男性の報告である。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミ、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998年より咳を自覚、2002年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003年に某病院紹介受診、胸部X線、胸部CTにて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清LDH 462 IU/L、KL-6 6395 U/mLと著明な上昇、TBLBで針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004年VATSで肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し、一部はマクロファージに貪食、褐色粒子をX線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Znが検出された。In-Sは92 µg/Lであり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

インジウム化合物取り扱い作業者の疫学調査に関して、以下の報告が行われている。

Chonan ら⁵⁾は、症例1～5の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、ばく露歴1年以上の男性108名（うち27名が過去ばく露者）、および、HRCTとIn-Sの比較対照とした38名の成人男性である。18名（うち3名は非喫煙者）が慢性の咳／痰、4名がバチ状指、23名(21%)がHRCTで網状影および／またはGGAの間質性変化、14名(13%)が気腫性変化、6名が拘束性呼吸機能障害、4名が閉塞性呼吸機能障害、4名がDLco低下、40名(43%)がKL-6高値（基準値<500）であり、In-Sの幾何平均値(GM)は7.9 µg/L（幾何標準偏差GSD 4.3）と、対照群のGM 0.3（GSD 2.6）より有意に高かった。In-Sを4分位（0.2～2.9、3.2～8.0、8.3～21.7、22.2～126.8 µg/L）に分割し第1分位群と比較すると、KL-6は第2分位群以上で有意に増加、%TLCと%DLcoは第4分位群で有意に低下、KL-6、筆者によるHRCTスコア（間質性変化、気腫性変化）、KL-6有所見率、HRCTの間質性変化有所見率は、第1～第4分位群で有意な正のトレンド、%VC、%TLC、%DLcoは第1～第4分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi et al.⁵⁾は、ITO製造およびインジウムリサイクル工場で1年以上インジウム作業に従事している93名の男性ばく露群と104名の男性非ばく露群の時間断面研究を発表した。In-S(µg/L)のGM(GSD)は、ばく露群で8.3(4.6)、非ばく露群で0.3(3.0)であり、KL-6、SP-D(基準値<110)、SP-A(基準値<43.8)は平均値、有所見率ともにばく露群で有意に高かったが、HRCTおよびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-Sにより1.0 µg/L未満(GM 0.2、第0群)、1.0～4.9(1.9、第1群)、5.0～9.9(7.4、第2群)、10.0～19.9(13、第3群)、20.0～29.9(24、第4群)、30.0～49.9(41、

第 5 群)、50.0 以上(78、第 6 群)に分割して第 0 群と平均値を比較すると、KL-6 は第 2 群以上、SP-D は第 3 群以上、SP-A は第 5 群以上で有意に高値であった。第 0 群～第 6 群の KL-6 の GM (有所見率) は、241.9 (2.1%)、252.6 (7.1%)、432.1 (38.5%)、444.9 (33.3%)、847.9 (81.8%)、867.1 (80.0%)、1951.0 (100.0%) であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。HRCT による間質性変化については、第 5、6 群で増加傾向は見られたものの、有意なトレンドではなかった。

野上ら¹⁰⁾はインジウム取り扱い作業 40 名に対して呼吸器検診を実施し、インジウム吸入の肺に及ぼす影響について報告した。その結果、HRCT で気腫化 4 例、肺がん 1 例を認めたが、間質性変化は認めなかった。9 例(22.5%)が KL-6 値が基準値の 500U/ml を超えていた。血清インジウム濃度高値群 (>3ng/ml; 13 例) と低値群 (<3ng/ml; 27 例) での比較では、就労年数(高値群; 50.0±116.8 ヶ月、低値群; 29.3±28.1 ヶ月) と KL-6 値(高値群; 583.3±187.9 U/ml、低値群; 261.0±149.9U/ml) で有意な差を認めた。平均血清インジウム濃度は 2.23±3.32 ng/ml であり、血清インジウム濃度と KL-6 値との間に正の相関(r=0.73)を認めた。

オ 生殖・発生毒性。

報告は見当たらない。

カ 遺伝毒性

報告は見当たらない。

キ 発がん性

報告は見当たらない。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報はない。

発がん性分類

IARC : 2A (InP : ヒトに対しておそらく発がん性がある物質)¹¹⁾

NTP 11th : 設定なし

産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³, インジウムとして (1969)¹²⁾

ACGIH 勧告要旨 :

インジウム及びその化合物への職業ばく露について TLV-TWA として 0.1mg/m³ (インジウムとして) を勧告する。この値は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定する。毒性反応の程度と性質は個々のインジウム化合物によって固有である。経皮吸収性、感作性、発がん性の表記及び STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。⁷⁾

ACGIH 勧告の根拠として重点を置いているのが酸化インジウムの吸入ばく露実験である。ラットを用いて、酸化インジウムを 24~97 mg/m³ の濃度で、連日吸入ばく露し、合計 224 時間ばく露

を行った。ラットの肺において、広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。これらの障害は肺胞壁が紡錘形細胞や他の形態の細胞に置き換わっているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了 12 週間においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。酸化インジウムの粉塵の吸入によって肺からの酸化インジウムのクリアランスが減少し、肺胞蛋白症に類似した特異的な病像引き起こされた⁷⁾。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

酸化インジウムの吸入ばく露実験においてばく露時間が連日吸入ばく露で 224 時間であることより、1 日 8 時間、28 日間のばく露が推測される。ばく露終了 12 週間観察している事より、吸入開始から観察終了まで 16 週間であると考えられる。ばく露期間および観察期間中は蛋白症様の病変が観察されたが、線維化への進展はなかった。

日本産業衛生学会：生物学的許容値：

血清中インジウム濃度 $3\mu\text{g/L}$ の勧告が提案された (2007)⁵⁾ が、許容濃度の勧告は行われなかった。

引用文献

- 1) 15911 の化学商品：化学工業日報社 (2011) p225-227
- 2) Hazardous Substances Data Bank, Last Rev. Aug. 29. (2003).
- 3) Speight, J., G. :Lange's Handbook of Chemistry 16th Ed. (2005) p1.37
- 4) 「工業レアメタル 124、annual review 2008」 pp.114-115,アルム出版社 (2008)
- 5) 「許容濃度の勧告 (2007 年度)」産業衛生学雑誌 49 巻、4 号、196-202 (2007)
- 6) 「酸化インジウム」安全衛生情報センター、(2005)
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)
“Indium and compounds” ACGIH
- 8) National toxicology program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP TR 499, U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institute of Health, (2001)
- 9) 石館 基 監修「微生物を用いる変異原性試験データ集」Life-Science information center, pp.315-316, (1991)
- 10) 野上ら、インジウム吸入による肺障害について、日本呼吸器学会雑誌、46(1), 60-64 (2008)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monograph Vol.86 Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide (2006)、p197-224
- 12) ACGIH, CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH

- 13) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 IPCS
インジウム : ICSC 番号:1293 (2001)
- 14) Nagano K, Nishizawa T, Umeda U, et al. Inhalation Carcinogenicity and Chronic Toxicity of Indium-Tin Oxide in Rats and Mice, Journal of Occupational Health Vol. 53 No.3 (2011)(Advance Publication)
- 15) 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、インジウム系太陽電池 CIGS のラットを用いた経気道性曝露による亜慢性影響評価,第 82 回日本産業衛生学会,2009.05.22

有害性総合評価表

物質名：インジウム及びその化合物

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u> 吸入毒性：LC₅₀ 報告なし 経口毒性：LD₅₀ =>10g/kg ラット（酸化インジウム） 試験内容：情報なし 経皮毒性：LD₅₀ 報告なし</p> <p><u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> 塩化インジウムの気管内投与実験ではインジウムとして NOAEL 0.16 μg/kg、LOAEL 3.25 μg/kg である。 リン化インジウムの気管内投与ではインジウムとして 0.9 μg/kg が LOAEL である。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：報告なし</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性がある。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし 呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>LOAEL：リン化インジウム 0.03 mg/m³、インジウムとして 0.024 mg/m³ 酸化インジウム 24mg/m³、インジウムとして 19.9 mg/m³ インジウム・スズ酸化物(ITO) 0.01 mg/m³、インジウムとして 0.0078 mg/m³</p> <p>根拠：NTPにおける吸入ばく露実験で最小吸入ばく露濃度(リン化インジウム 0.03 mg/m³、インジウムとして 0.024 mg/m³)においてもラットの雌雄で肺胞上皮の異型性増生、慢性活動性炎症、肺胞上皮の化成、肺胞蛋白症等が観察されたことから LOAEL とした。</p> <p>ラットを用いた酸化インジウムの吸入ばく露実験で、酸化インジウムを 24~97 mg/m³ の濃度で、合計 224 時間、連日吸入ばく露した実験でラットの肺においては広範な肺水腫が観察されたことから LOAELは24mg/m³(インジウムとして19.9 mg/m³)とした。</p> <p>ラットとマウスを用いた ITO の吸入ばく露実験で、0, 0.01, 0.03, 0.1 mg/m³ の ITO を 2 年間吸入ばく露したところ、ラットの雌雄の 0.01mg/m³ の濃度でほとんどすべての動物に肺胞蛋白症、肺胞上皮の過形成、胸膜の肥厚等が観察されたことから LOAEL とした。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>無毒性量等 (NOEL、NOAEL、LOAEL) 現在までの実験報告からは求められない。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：マウスを用いた InP の in vivo における小核試験で多染性赤血球では雄で陽性成績であったが、雌では陰性であり、さらに正染性赤血球では雄、雌ともには陰性であった。一方、体細胞突然変異 β-catenin mutation では陽性であったが、H-ras mutation</p>

	<p>では陰性だった。さらに三塩化インジウムの突然変異原性試験では陰性であり、遺伝毒性は疑われるが、確定的ではない。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠：IARCではリン化インジウムとしての発がん性はグループ 2A と分類した。また、ITO の長期吸入ばく露試験によりラットに発がんが確認されている。発がん性はインジウムに起因していると考えられる。 ただし、他のインジウム化合物の発がん性に関しては現在までに明らかな証拠はない。</p> <p>閾値の有無：閾値あり 根拠：マウスを用いたリン化インジウムの in vivo における小核試験や体細胞突然変異試験結果から遺伝毒性は疑われるが、確定的ではない。吸入ばく露実験の結果より肺の持続的な炎症反応の結果、肺胞・細気管支上皮が増生し、肺がん進展すると考えられる。</p> <p>閾値がある場合 LOAEL：ITO 0.01 mg/m³、インジウムとして 0.0078 mg/m³ 根拠：日本バイオアッセイ研究センターにおける吸入ばく露実験で最小吸入ばく露濃度(ITO 0.01 mg/m³、インジウムとして 0.0078 mg/m³)においても肺胞上皮腺腫・肺胞上皮がん・腺扁平上皮がんの合計発生率がラット（雄、雌）10/50、8/49（対照群 3/49、1/50）と有意に対照群に比べて増加していたことから LOAEL とした。 不確実性係数 UF =1000 根拠：(LOAEL→NOAEL の変換(10)、種間差 (TK=1,TD=2.5)、がんの重大性(10)、労働補正(6/8) 評価レベル = 0.01(≒0.0078) mg/m³ × 1/250 × (6/8) = 3.0 × 10⁻⁵ mg/m³</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA：0.1 mg/m³ インジウムとして (1969) 根拠：ラットを用いて、酸化インジウムを 24~97 mg/m³ の濃度で、連日吸入ばく露し、合計 224 時間ばく露が行われた。その結果、ラットの肺では広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。さらに、ばく露期間中およびばく露終了 12 週間後においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。この値 (0.1 mg/m³) は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定された。</p> <p>日本産業衛生学会 許容濃度：設定はない。 (参考) 生物学許容値 血清インジウム濃度 3 μg/L 根拠：労働環境において予防すべき健康影響は、KL-6、SP-D 等の上昇を影響指標とした肺間質性変化と考え、Chonan らおよび Hamaguchi らの 2 つの労働者集団の観察結果を総合的に判断し、インジウムおよびその化合物の生物学的許容値として、3 μg/L (血清中インジウムとして、試料採集時期は特定せず) が提案された。</p>