

「インジウム及びその化合物」等の リスク評価と化学物質の管理

化学物質のリスク評価検討会委員
慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
教授 大前 和幸

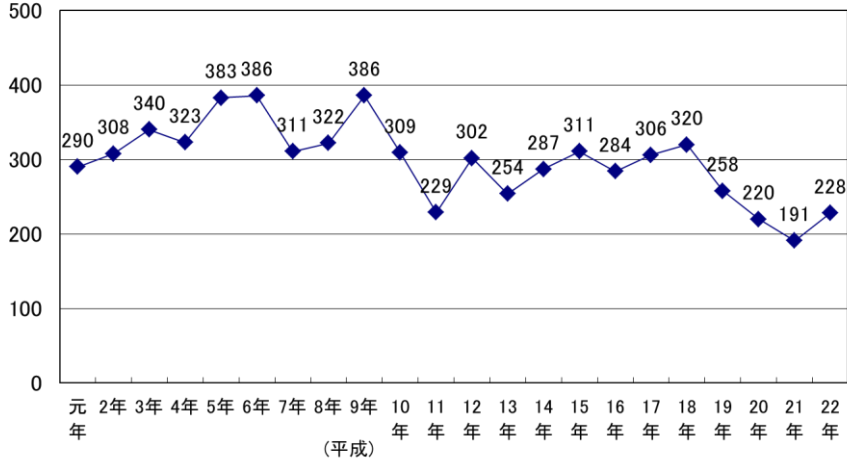
目 次

1. 職場における化学物質の安全性確保について
2. リスク評価制度について
 - (1) 概要
 - (2) リスク評価の推進体制
 - (3) リスク評価対象物質・案件の選定手順
 - (4) 評価スキーム
 - (5) リスクの判定
3. リスク評価結果を踏まえた健康障害防止措置
 - (1) これまでのリスク評価の実施状況
 - (2) 今回のリスク評価に基づく措置の検討
 - (3) 今後の予定
4. インジウムの健康リスク
 - (1) 症例の紹介
 - (2) 疫学調査結果(田中昭代先生)
 - (3) 動物実験結果(田中昭代先生)

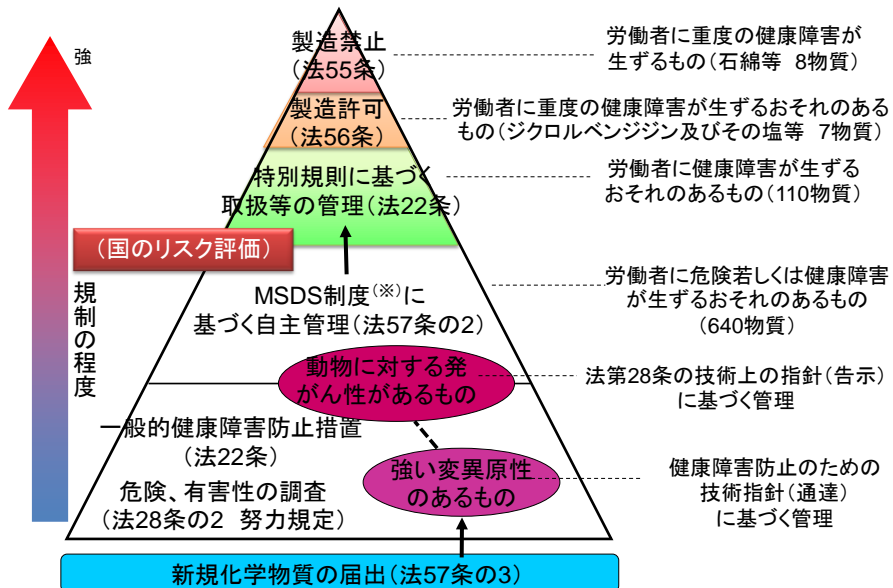
1. 職場における化学物質の安全性確保について

業務上疾病発生状況(休業4日以上)

化学物質等による疾病者数

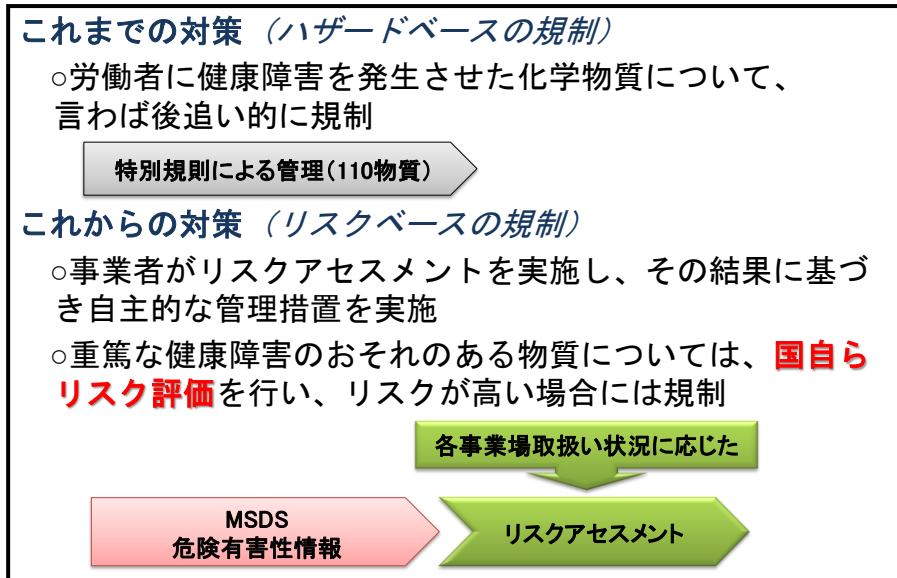


労働安全衛生関係法令における化学物質関係の規則等の体系



※MSDS制度・・・化学物質の危険・有害性情報の提供制度

化学物質対策の方向性

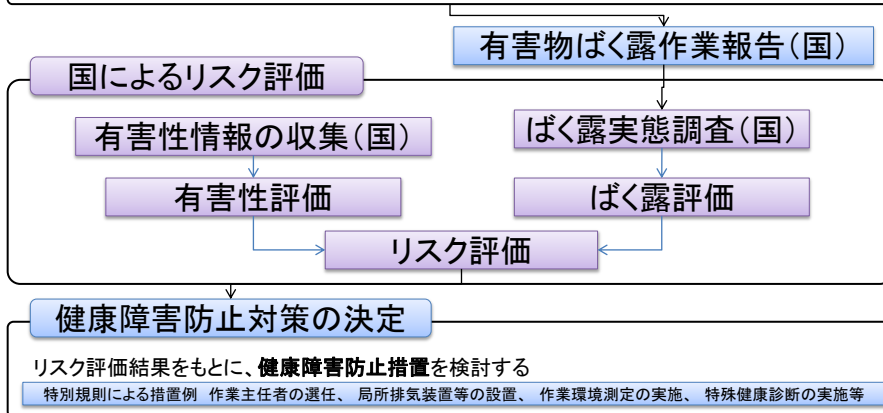


2. リスク評価制度について（1）概要

- 有害物ばく露作業報告制度の創設(平成18年1月)
- 化学物質の有害性情報及びばく露情報をもとに、リスクを評価
- リスクが高いものについて、必要な規制を実施

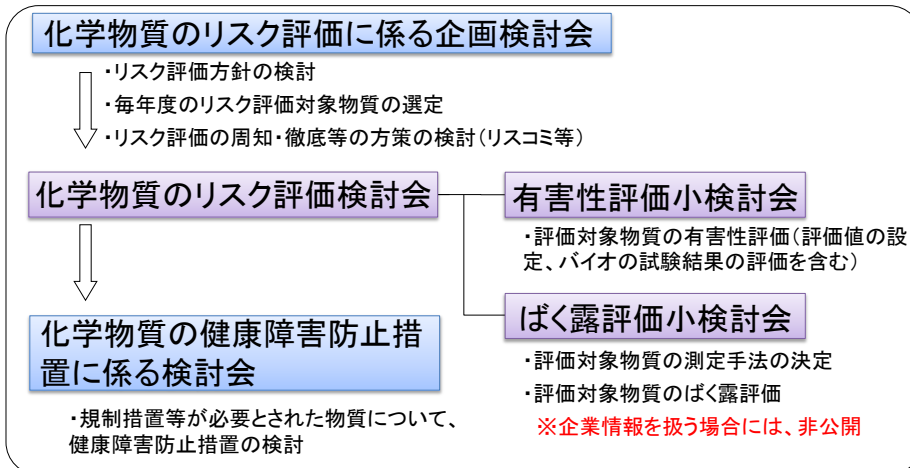
リスク評価対象物質の選定

重篤な有害性が指摘され、又は健康障害防止措置の導入が求められる物質等を広く募り、国の検討会で選定。選定物質は、**有害物ばく露作業報告**(安衛則第95条の6)により(取扱量:500kg以上の)事業場数、作業実態等の報告が義務付けられる。



(2) リスク評価の推進体制(平成21年4月～)

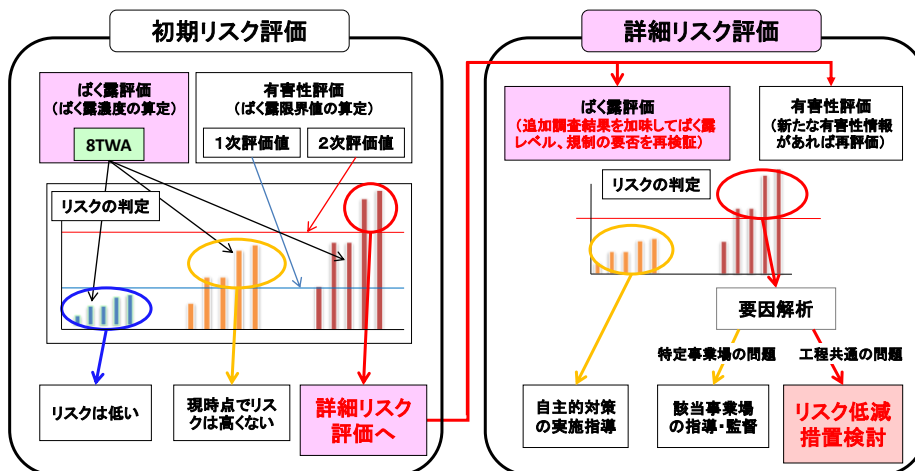
- リスク評価対象物質の選定方針の明確化
- リスク評価、健康障害防止措置の検討プロセスの透明化
- リスク評価(科学ベース)と措置の検討(政策ベース)の分離



(4) 評価スキーム

▶ ばく露評価のスキーム(ガイドライン概要)

- 2段階リスク評価方式の導入(ばく露作業の詳細な分析の実施)
- ばく露要因の解析スキームの整理
- ばく露調査スキームの見直し(統計的解析手法、ばく露推定モデルの導入)



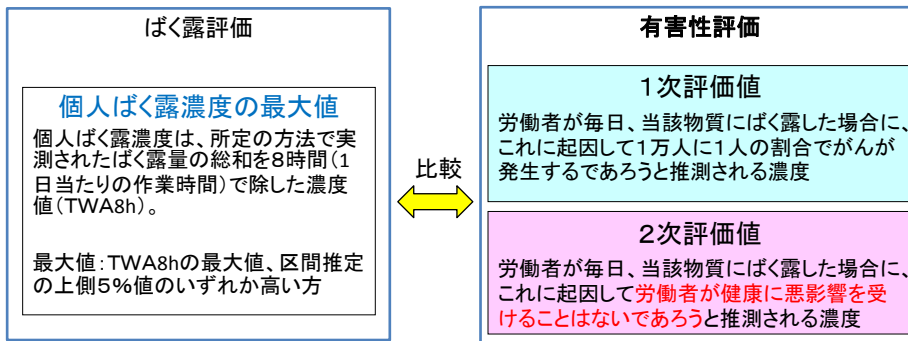
(5) リスクの判定

➤ リスク評価の手順の明確化

許容ばく露濃度(1次、2次評価値)と個人ばく露濃度(8時間加重平均、8h.TWA)とを比較する手順を標準化

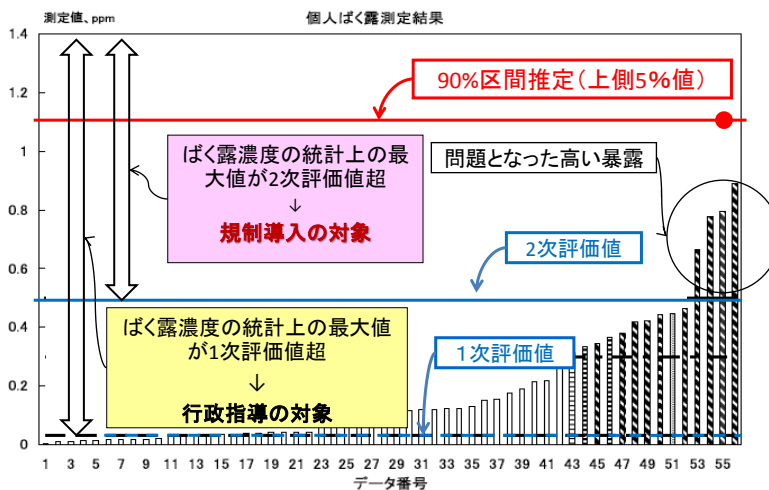
➤ 母集団の最大値の推定

実測を行ったサンプル事業場での実測値をもとに、対象物質の製造・取扱い作業全体のばく露レベルを推定する統計学的推計方法を採用。



➤ リスクの判定方法

1次、2次評価値とばく露濃度(8h.TWA)の最大値又は母集団の区間推定値(上側5%値)を比較して、リスクを算定。



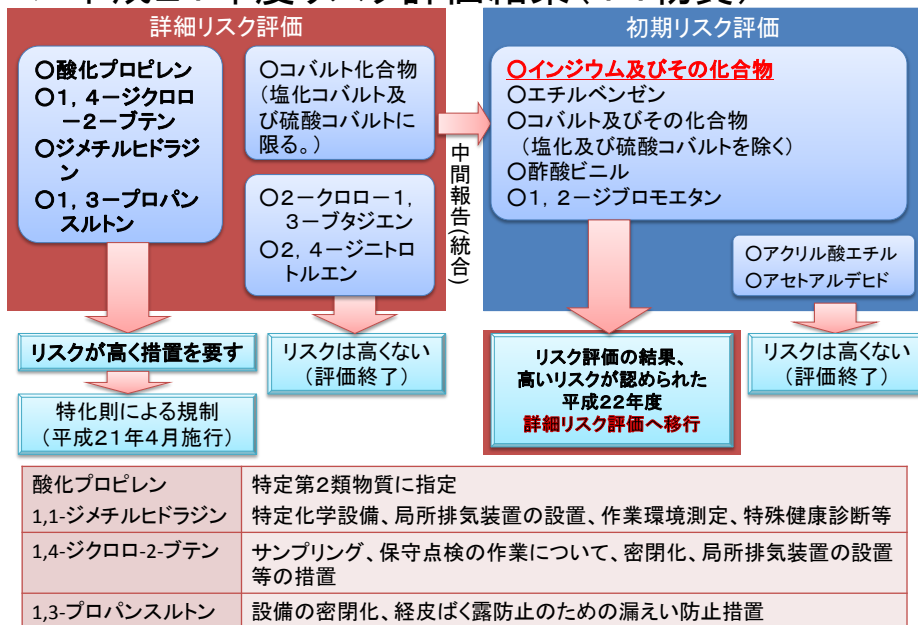
3. リスク評価結果を踏まえた健康障害防止措置

- リスク評価(科学ベース)と措置の検討(政策ベース)の分離 H21.4～
- 健康障害防止措置の検討プロセスの透明化
- 事業者の実態、最新の技術開発を踏まえた対策の立案

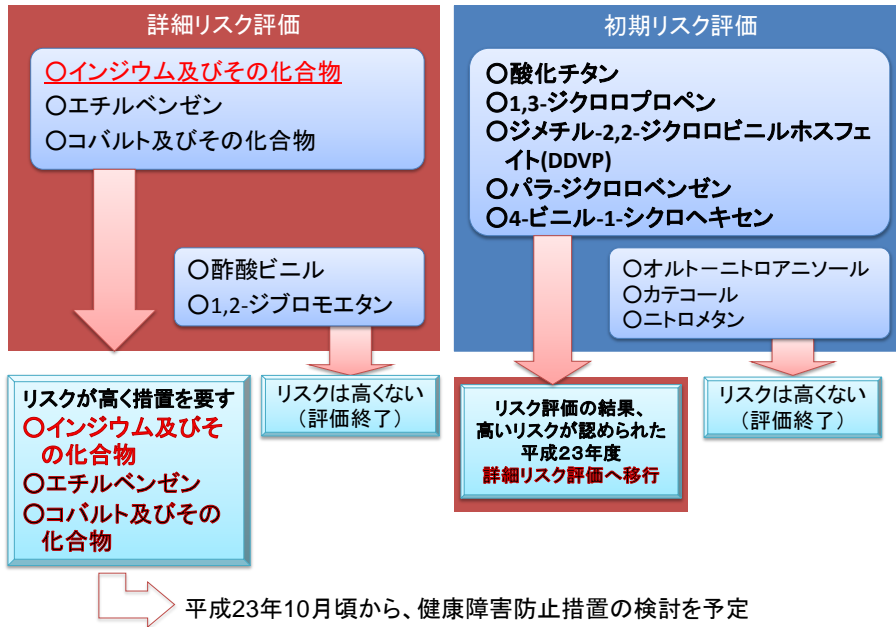
➤ 標準的な検討スケジュール

第1回	[STEP1] 詳細リスク評価内容の説明(事務局) [STEP2] リスク作業の実態の調査(事業者等からヒヤリング)	検討会メンバー、 事業者団体代表
第2回	[STEP3] 健康障害防止措置の説明(事務局) (発散抑制装置、保護具メーカーからヒヤリング) 措置毎の導入の必要性、導入方針の検討 [STEP4] 対策オプションの説明(事務局) 最適な対策オプションの検討	検討会メンバー、 (事業者、メーカー)
第3回	[STEP4] 規制の影響分析の説明(事務局) [STEP5] 措置の導入方針の提案(事務局) 導入方針の検討 [STEP6] 導入方針のとりまとめ	検討会メンバー

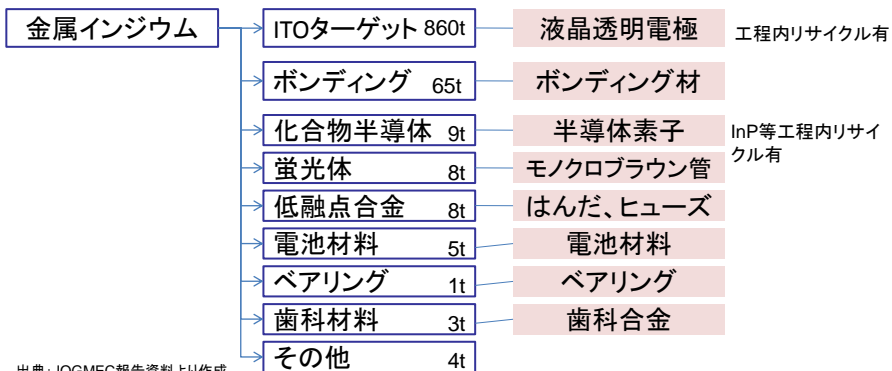
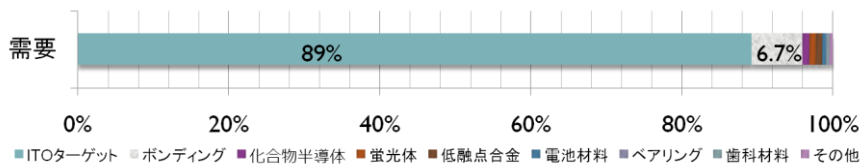
➤ 平成21年度リスク評価結果(14物質)



➤ 平成22年度リスク評価結果(13物質)

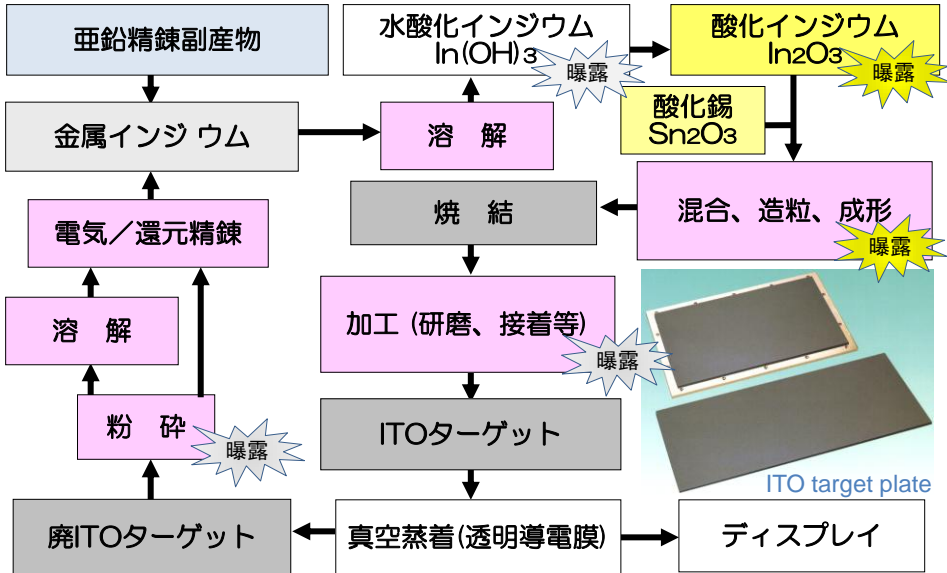


インジウムの需要とマテリアルフロー

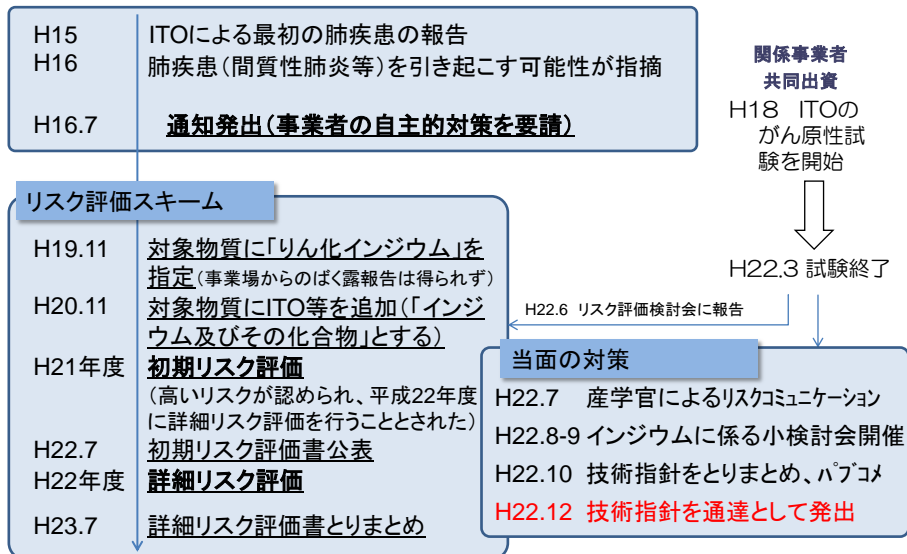


ITOのライフサイクルとばく露

ITO: High-density ceramics made from In_2O_3 and Sn_2O_3



インジウムによる健康障害防止に向けた取組み ～これまでの対応 概略～



インジウム及びその化合物のリスク評価結果

- ◆ 有害性評価結果
 - ◆ IARC(国際がん研究機関:WHOの組織)による区分
 - ✓リン化インジウム 2A(ヒトに対しておそらく発がん性がある)
 - ◆ 長期吸入ばく露試験(ラット)
 - ✓ITO(吸入性粉じん) 0.01 mg/m³で発がん確認
 - ◆ 反復投与毒性(吸入):肺水腫、肺胞蛋白症(ラット)
肺胞蛋白症、肺の慢性炎症(マウス)
 - ◆ 酸化インジウム、ITO、塩化インジウム、インジウム含有化合物半導体(リン化インジウム、砒化インジウム、CIGS(銅-インジウム-ガリウム-セレン)等)等のインジウム化合物については、有害性を示す研究、調査結果の報告あり
 - ◆ 金属インジウムについては、有害性に関する情報が不足

インジウム及びその化合物のリスク評価結果

- ◆ 有害性評価結果
 - ◆ 許容濃度等
 - ✓ACGIH TLV-TWA:0.1mg/m³(as In, 1969)
 - ✓(参考)日本産業衛生学会 生物学的許容値:3 ng/ml(血清インジウム濃度, 2007)
 - ◆ 1次評価値:3 × 10⁻⁵ mg/ m³ (Inとして)
(発がん性試験の最小毒性量(LOAEL)に不確実性係数を考慮)
 - ◆ 2次評価値:3 × 10⁻⁴ mg/m³ (Inとして)
(発がん性試験で認められた肺胞蛋白症をエンドポイントとして算出)
 - ✓ITOの発がん性試験はITOの微細な研削粉(平均粒径3.5µm、90%が8.9µm以下)で行われ、レスピラブルであるために肺胞の炎症が強く発現していると考えられることから、一次評価値、二次評価値ともに吸入性粉じんを対象とした。

インジウム及びその化合物のリスク評価結果

○ばく露実態調査(初期)の結果

○ 8事業場の59人の労働者を実施

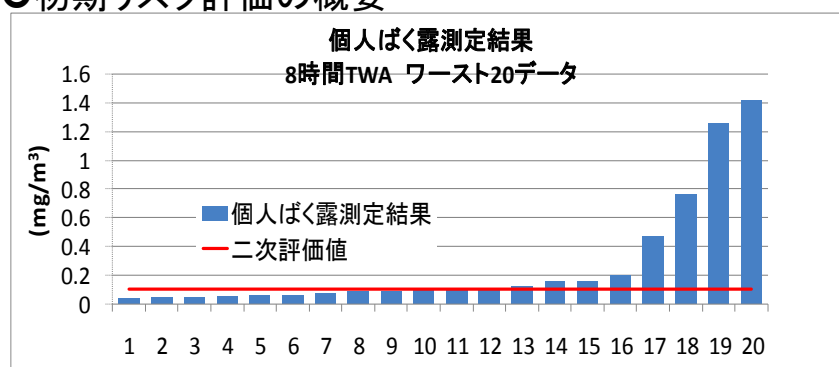
- 測定データの最大値(実測値) 1.42 mg/m³
- 全データの区間推定上側限界値(計算値) 0.543 mg/m³ (mg/m³)

用途等	対象事業場数	個人ばく露測定		スポット測定		作業環境(A)測定	
		測定数	最大値	作業数	最大値	作業場数	最大値
対象物質の製造	5	30	0.76	17	1.670	4	0.0468
他製剤の製造原料	4	14	0.12	14	0.357	7	0.301
表面処理目的の使用	1	9	1.42	4	5.840	4	0.801
その他	1	6	0.00094	3	0.042	1	0.0051

赤字は初期の二次評価値(0.1mg)超

インジウム及びその化合物の初期リスク評価結果

○初期リスク評価の概要



○個人ばく露測定での濃度:

★実測最大値1.42mg/m³

★全データを用いた区間推定上限値(上側5%)0.543mg/m³

○高いばく露が見られた作業

➤集じん機に回収された酸化インジウムのペール缶回収作業

[2010年度詳細リスク評価へ移行](#)

インジウム及びその化合物のリスク評価結果

○ばく露実態調査(詳細)の結果(レスピラブル粒子)

○ 3事業場の27人の労働者を実施

- 測定データの最大値(実測値) 0.817 mg/m³

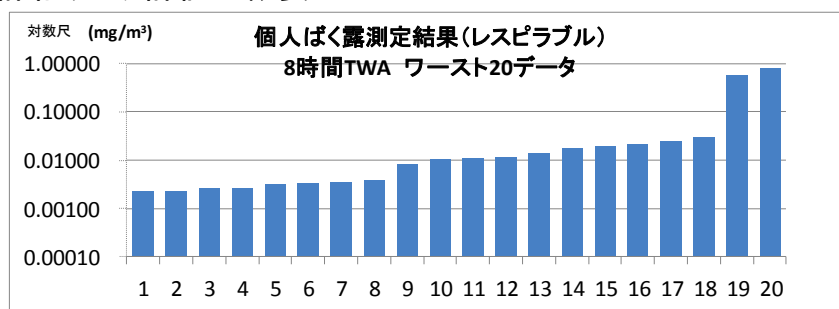
- 全データの区間推定上側限界値(計算値) 0.143 mg/m³ (mg/m³)

用途等	対象事業場数	個人ばく露測定		スポット測定		作業環境(A)測定	
		測定数	最大値	作業数	最大値	作業場数	最大値
ITOターゲット製造	1	12	0.575	9	3.98	0	-
使用済ITOからIn金属製造	2	10	0.817	10	8.75	6	1.61
InPの取扱い	1	3	0.00092	0	-	0	-
In金属を用いたボンディング	1	2	0.00396	0	-	0	-

赤字は詳細の二次評価値(3×10^{-4} mg)超

インジウム及びその化合物の詳細リスク評価結果

○詳細リスク評価の概要



○個人ばく露測定での濃度:

★実測最大値 0.817 mg/m³

★全データを用いた区間推定上側限界値(上側5%) 0.143 mg/m³

○高いばく露が見られた作業

➢リサイクルするためにITO廃棄物を破砕機に投入する作業

➢分析のためITO片を破砕する作業

平成22年度詳細リスク評価の結果、措置必要と結論

インジウム及びその化合物のリスク評価結果 (平成23年7月)

◆リスク評価結果の概要

◆ 有害性評価結果

- ◆ 2次評価値: $3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$
(インジウムとして、吸入性粉じんとして)

◆ ばく露評価結果

- ◆ 詳細リスク評価における個人ばく露測定: 27人
- ◆ うち 27人(100%)が $3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ を超えた
- ◆ ITOターゲットの製造、使用済みITOからIn金属の製造の作業等に従事

要因分析の結果、作業工程共通の問題であり、措置が必要と評価

インジウムによる健康障害防止に向けた取組み ～技術指針(平成22年12月)～

➤ 技術指針(通知)の概要

● 管理すべき濃度

- これまで(H16通知): 0.1 mg/m^3
- がん原性試験結果の最小毒性量(LOAEL) 0.01 mg/m^3 を考慮
- 実現可能な濃度

目標濃度
 0.01 mg/m^3

● ばく露が許容される濃度

- がん原性試験結果から算定

許容される濃度
 0.0003 mg/m^3

● 作業環境測定

- **吸入性粉じん(レスピラブル)** を測定

技術指針全文は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei42/index.html> に掲載

インジウムによる健康障害防止に向けた取組み ～技術指針(平成22年12月)～

技術指針(通知)の概要

- 呼吸用保護具
 - 測定結果に基づき指定防護係数を考慮して選択
 - **電動ファン付き呼吸用保護具**、エアラインマスク 等

- 健康診断と措置
 - 雇入れ時、配置換え時及び定期的に
 - 項目：**血清インジウム濃度、KL-6、胸部CT、肺機能検査**等

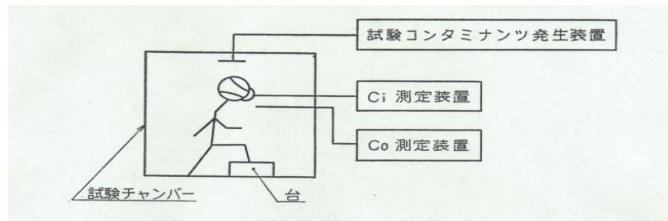
技術指針全文は<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei42/index.html>に掲載

呼吸用保護具の使用等

- ばく露が許容される濃度を超過している場合は、呼吸用保護具の装着を徹底。
- 防じんマスクの使用に際しては、フィットネスチェッカーの活用等により、適切な面体を選び、さらに装着毎に確認。

作業環境測定結果	選定すべき保護具の目安
測定未実施又は $3 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ 以上 <div style="background-color: #f0e68c; padding: 2px;">目標濃度 1×10^{-2}</div>	【指定防護係数100～1,000レベル又はそれ以上の性能のもの】 <ul style="list-style-type: none"> ■ 面体形(全面)電動ファン付き呼吸用保護具(捕集効率:99.9%以上) ■ 送気マスク(全面形の一定流量形エアラインマスク) ■ プレッシュデマンド形エアラインマスク
$3 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ 以上	【指定防護係数50～100レベル又はそれ以上の性能のもの】 <ul style="list-style-type: none"> ■ 面体形(半面)電動ファン付き呼吸用保護具(同99.9%以上) ■ 取替え式全面形防じんマスク(国家検定合格品:同99.9%以上) (マスクフィッティングテスターによる漏れ率測定が2%未満であれば使用可)
$3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ 超 <div style="background-color: #f0e68c; padding: 2px;">許容される濃度 3×10^{-4}</div>	【指定防護係数10レベル又はそれ以上の性能のもの】 <ul style="list-style-type: none"> ■ 取替え式半面形防じんマスク(同99.9%以上)
$3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ 以下	呼吸用保護具の使用が望ましい

呼吸用保護具の防護係数の定義 (Protection Factor、PF)



$$\text{防護係数 PF} = (\text{Co}/\text{Ci})$$

防護係数とは呼吸用保護具の防護性能を表す数値である。防護係数が高いほど、マスク内への有害物質の漏れこみが少ないことを示し、作業者の曝露が少ない呼吸用保護具といえる。作業現場において防護係数が測定できない場合は、各機関が公表されている指定防護係数を利用する。指定防護係数は、実験室内で測定された多数の防護係数値の代表値である。訓練された着用者が、正常に機能する呼吸用保護具を正しく着用した場合に、少なくとも得られるであろうと期待される防護係数を示している。

27

表 呼吸用保護具の指定防護係数 (出典 JIS T 8150-2006参照)

マスクの種類		指定防護係数	
防じんマスク (動力なし)	使い捨て式	10*	
	半面形 取替え式マスク		
	全面形 取替え式マスク	50*	
電動ファン付き 呼吸用保護具	半面形	50	
	全面形	100	
	フード形、フェイスシールド形	25	
送気マスク	デマンド形	半面形	10
		全面形	50
	一定流量形	半面形	50
		全面形	100
		フード形 フェイスシールド形	25
	プレッシャデマンド形	半面形	50
		全面形	1000

20

健康管理

○ 健康診断の実施

- 雇い入れの際、当該作業への配置換えの際及びその後6月内毎に1回、定期的に医師による健康診断を実施する。

健康診断の項目について

○ 雇い入れ時又は配置換え時

- ・ 業務の経歴の調査
- ・ 喫煙歴
- ・ 既往歴の有無の検査
- ・ インジウム又はその化合物による咳、痰、息切れ等の自覚症状又はチアノーゼ、ばち状指等の他覚症状の既往歴の有無の検査
- ・ 咳、痰、息切れ等の自覚症状の有無の検査
- ・ チアノーゼ、ばち状指等の呼吸器に係る他覚症状の有無の検査
- ・ 血清インジウム濃度の測定
- ・ 血清中シアル化糖鎖抗原(KL-6)の量の測定
- ・ 胸部の特殊なエックス線撮影による検査

○ 定期健康診断について(一次健康診断・6月以内ごとに1回)

- ・ 業務の経歴の調査
- ・ 作業条件の簡易な調査
- ・ 喫煙歴
- ・ 既往歴の有無の検査
- ・ インジウム又はその化合物による咳、痰、息切れ等の自覚症状又はチアノーゼ、ばち状指等の他覚症状の既往歴の有無の検査
- ・ 咳、痰、息切れ等の自覚症状の有無の検査
- ・ チアノーゼ、ばち状指等の呼吸器に係る他覚症状の有無の検査
- ・ 血液中のインジウムの量^{注1)}の測定
- ・ 血清中シアル化糖鎖抗原(KL-6)の量の測定



○ 二次健康診断(一次健康診断の結果、異常の疑いのある者を対象)

- ・ 作業条件の調査
- ・ 医師が必要と認める場合は、
 - － 胸部エックス線検査
 - － 胸部の特殊なエックス線撮影による検査
 - － 血清サーファクタントプロテインD(SP-D)の検査等の免疫学的検査
 - － 肺機能検査
 - － 喀痰の細胞診又は気管支鏡検査

(2) 健康診断実施後の措置

- 医師の意見に基づき、就業区分に応じた就業上の措置を決定
- 就業制限を行う場合には、労働者の了解が得られるよう努める
- 医師等の意見を理由に安易に解雇等をすることは避けるべき

就業区分	健康診断結果
通常勤務	異常の所見が認められない場合
就業制限 (就業時間短縮、作業の転換、就業場所の変更、治療のための休業等)	次のいずれかに該当する場合 1 血清インジウム濃度が3μ g/L以上であって医師が必要と認める場合 2 間質性肺炎又は気腫性変化に伴う呼吸器系の自覚症状を呈し、血清KL-6の値が500U/ml以上又は肺機能検査や胸部CT検査等により異常の所見が認められ、医師が必要と認める場合

31

(4) その他

- 健康診断結果の保存について
健康診断を実施したときには、その結果に基づき、労働者ごとに記録を作成し、30年間保存。
- 健康診断結果の通知について
受診した労働者に対し、遅滞なく診断結果を通知。
- その他留意すべき事項

32

労働衛生教育

- 事業者は、本技術指針、MSDS等により得られた情報を基に、関係労働者に対して労働衛生教育を実施
- 事業者は、自社以外の労働者が事業場内において作業に従事する場合は、派遣元事業者に対し、あらかじめ労働者の健康障害防止措置が講じられるよう要請する
- 禁煙指導

33

規制措置の導入までの手続き

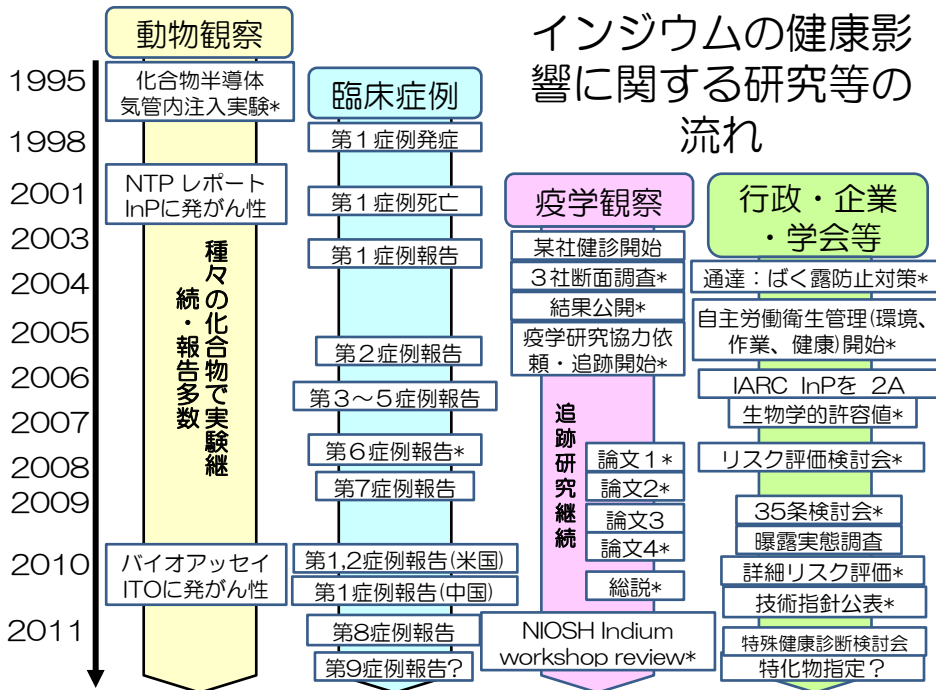
- ▶ これまで
 - ▶ リスク評価検討会報告書の公表（2011年7月14日）
- ▶ 今後の予定
 - ▶ 健康障害防止措置検討会開催（2011年10月以降）
 - ▶ // 検討会報告書公表
 - ▶ 特殊健康診断項目、作業環境測定方法等の検討
 - ▶ WTO通報手続き
 - ▶ アクション・プログラム手続き
 - ▶ R I A（規制影響分析）手続き
 - ▶ パブリックコメント手続き
 - ▶ 労働政策審議会諮問・答申
 - ▶ 政省令等の公布
 - ▶ 関係告示の改正
 - ▶ 改正政省令等の施行（施行日未定、経過措置あり）

インジウムの健康リスク

(1) 症例の紹介

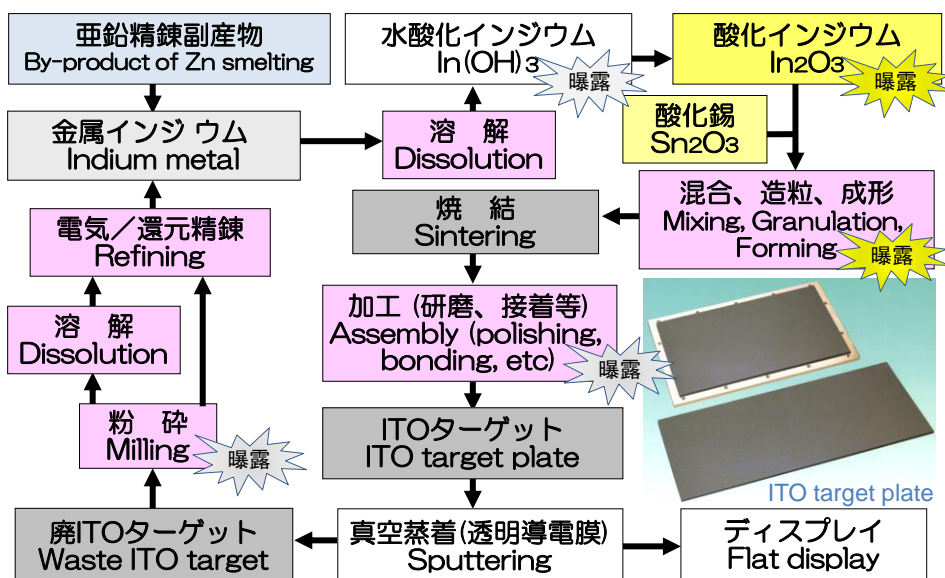
融点 (melting point) 156.6°C
 沸点 (boiling point) 2072°C

28	29	30	31	32	33	34
Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se
46	47	48	49	50	51	52
Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te
78	79	80	81	82	83	84
Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po



ITO製造～リサイクル Production and recycle of ITO

ITO: High-density ceramics made from In_2O_3 and Sn_2O_3



インジウムによる間質性肺炎

Indium-induced interstitial pneumonitis

(Homma T, et al. *Journal of Occupational Health* 2003; 45: 137-139)

- × 1994年よりITO研磨作業従事していた28歳の男性
- × 1998年初めより呼吸困難、乾性咳嗽
- × 4月、胸部X線撮影で肺野のスリガラス状陰影、胸腔鏡下肺生検で間質性肺炎および直径1 μm 前後の微細粒子。
- × X線分析でインジウムとスズを検出、ITO粒子と同定
- × In-S(血清中インジウム量) は290 ng/ml
- × 診断：間質性肺炎。
- × 両側気胸で2001年4月に死亡

乾性咳嗽：空せき

肺生検：肺組織の一部を検体として採取し、顕微鏡などで検査する方法

間質性肺炎：間質に炎症が発生し、肥厚、線維化、破壊などが起きる不可逆性の病気

気胸：肺に穴が開くことで肺がしぼんでしまう病気

世界最初の1症例のみではインジウムが原因かどうか確定できない



- 1 インジウム曝露作業者に何が起きているのか
- 2 他に同様の症例はないのか



- 1 呼吸器影響の検査を中心とした疫学調査
- 2 症例の掘り起こし

把握したインジウム肺症例（公表）

	公表	情報入手時期	作業内容・期間	情報入手時の状況等
1	2003 J Occup Health	2000 27歳男性	ITO研磨 3年間	自覚症状で発症。喫煙10本10年間。 2001年死亡 In-S 290 $\mu\text{g/L}$, KL-6 6360
2	2005 Eur Resp J	2002 30歳男性	ITO研磨 4年間	転勤後健診の胸部X線で発見。喫煙3本3年間 In-S 51 KL-6 799 U/mL
3 4 5	2006 日本呼吸器学会誌	2006.01 歳男性	ITO研磨等	症例3 In-S 40, KL-6 1930 症例4 In-S 127, KL-6 3570 症例5 気胸発症。In-S 99, KL-6 1190
6	2007 産業医学ジャーナル	2005.02 43歳男性	In ₂ O ₃ 等 5年間	非喫煙。COPDとして2004.6より治療。 In-S: 64.7, KL-6: 3450
7	2006日本呼吸器学会	2004.12 45歳男性	研究開発 20年間	特発性間質性肺炎で治療中。 In-S: 92, KL-6: 6395。

把握したインジウム肺症例（未公表）

	公表	情報入手時期	作業内容・期間	情報入手時の状況等
8	未	2005.02 30歳男性	In ₂ O ₃ 製造	ばち指、小葉中心性陰影、肺気腫、 In-S 70.0 KL-6 3830
9	未	2006.12 31歳男性	ITO研磨	ばち指、気腫性変化（上肺野優位）、 粒線状影（中下肺野） In-S 63.0 KL-6 1710
10	未	2006.12 54歳女性	ITO研磨	スリガラス状陰影、線状影、塵肺認定 In-S 37.7、KL-6 6950

米国の公表2症例、未公表2症例のまとめ (NIOSH Indium workshop, 2010.9)

	作業	年齢	作業期間(mo)	検査・診断
8	リサイクル	49	9	息切れ、胸痛、拘束性肺障害、肺胞拡散能低下、スリガラス状陰影、間質肥厚、肺胞蛋白症（死亡）
9	ITO製造	39	9	乾性咳、息切れ、拘束性肺障害、肺胞拡散能低下、間質性変化、スリガラス状陰影、肺胞蛋白症、GM-CSF (+)、In-S<5
A	リサイクル	23	18	咳、息切れ、拘束性肺障害、小結節散在、スリガラス状陰影、間質肥厚、In-S 54
B	リサイクル	28	症状無し	ばち指、拘束性肺障害、肺胞拡散能低下、間質性変化、In-S 51

中国の1症例 (NIOSH Indium workshop, 2010.9)

作業	曝露	検査・診断
LCDサ ンドブ ラス ター 22ヶ月	総粉塵(mg/m ³) 短時間曝露 100.56~107.22 8時間加重平均 3.27 (測定時期は異なる) SiO ₂ 64.58% Al ₂ O ₃ 27.88% In ₂ O ₃ 2.84% SnO ₂ 0.32%	23歳。 息切れ、労作時呼吸困難、拘 束性肺障害、スリガラス状陰 影、散在性小結節、PaO ₂ 62mmHg、肺胞蛋白症、 In-S 151.8

(3) 今後の予定

➤ 平成23年度リスク評価

- 詳細リスク評価
 - 酸化チタン(IV)
 - 1,3-ジクロロプロペン
 - DDVP
 - パラ-ジクロロベンゼン
 - 4-ビニル-1-シクロヘキセン
- 初期リスク評価
 - アンチモン、2-アミノエタノール、DEHP、MDIを予定
- 平成23年度中にばく露実態調査を実施
- 平成24年夏頃を目途にリスク評価書を取りまとめ予定



ご清聴有り難うございました。