

# リスク評価書（案）

No. \_\_（初期）

## ニッケル（金属及び合金） (NICKEL)

### 目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	13
別添2 有害性評価書	17
別添3 ばく露作業報告集計表	(別紙)
別添4 標準測定分析法	42

1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：ニッケル（金属）

4 別 名：NICKEL

5 化 学 式：Ni

6 原 子 量：58.7

7 CAS番号：7440-02-0

8 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第418号

9

10 名 称：ニッケル合金(主要な合金の名称と組成)

11 モネル(耐食材)：Ni 63~65 %、Cu 30~32 %、その他Fe、Mn等

12 ニクロム(発熱素子)：Ni 41.4~70 %、Cr 15.5~50 %

13 ハステロイ(耐熱・耐蝕材)：Ni 45~62 %、Cr 0~22 %、Mo 6.5~28 %、Fe 3~19.5 %、その他

14 インコネル/インコロイ(耐熱・耐蝕超合金)：

15 Ni 25.5~42 %、Fe 30~46 %、Cr 18.5~21.5 %、その他Nb、Mo、Ti、Al等

16 ステンレス鋼(耐食・耐酸性)：Ni 6~22 %、Cr 16~26 %、Mn 2 %、Mo 0~4 %、残りFe

17 アルニコ(磁性材)：Ni 19 %、Co 13 %、Fe 55 %、Al 10 %、Cu 3.0 %、その他

18 パーマロイ(磁性材)：Ni 46 %、Fe 54 %；Ni 78 %、Mo 4 %、Cu 5 %、Fe 13 %

19 ラネーニッケル(触媒)：Ni 50 %、Al 50 %

20

21 ※ニッケルは鉄、クロム、モリブデン、マンガン、銅、チタン、アルミニウム等、多くの金属  
22 と合金を形成する。合金中のニッケル含有率は目的により大きく変わるが、本評価書では、  
23 ニッケル含有率0.1 %以上で、粉塵として吸入される可能性がある場合、評価の対象とする  
24 こととした。なお、ニッケル化合物は、本評価書の対象外である。

25

26 (2) 物理的・化学的性状

外観：様々な形状をした銀色の金属固体 引火点※：データなし

比重：8.9 発火点※：データなし

沸点：2,730°C 爆発範囲※：データなし

蒸気圧※：1mmHg(1,810°C)[換算値 溶解度※：

133Pa(1,810°C)]:HSDB(2006) 4.22E+005 mg/L:SRC(access on 1 2009)

蒸気密度※：データなし オクターブ水分配係数※：

- 0.57 (EST) : SRC (access on 1 2009)

融点：1,455°C

27 ※職場のあんぜんサイトの「ニッケル」に係るモデルSDS（改訂日：2010. 3. 31）より

28

29 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

30 製造・輸入量：

31 生産量（金属ニッケル）：46,418 t (2013 年)

32 輸入量（金属ニッケル）：35,238 t (2013 年)

33 用 途：特殊鋼、鍛鍛鋼品、合金ロール、電熱線、電気通信機器、洋白、メッキ、貨幣など

(ニッケル地金の 90 %は合金に、そのうちの 2/3 はステンレス鋼に用いられる)

製造業者：

メタル：エス・サイエンス

電気ニッケル：住友金属鉱山

フェロニッケル：日本冶金工業、大平洋金属、住友金属鉱山

酸化ニッケル：ヴァーレ・ジャパン

輸入業者：

## 2 有害性評価の結果（別添 1 及び別添 2 参照）

### （1）発がん性

#### ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

根拠：日本産業衛生学会(産衛 2009)では、「ヒトへのばく露で発がんが認められているのは、ニッケル製錬所においてのみであり、それら発がんの大部分は20世紀前半に見られ、原因物質の環境中濃度測定はほとんど行われていないと報告している。一方、米国NTPによる動物への2年間の吸入ばく露実験により発がん性を認めている。これらより、ニッケル化合物（精錬粉塵）第1群：ヒトに対して発がん性があると判断できる物質、これ以外のニッケル化合物：第2群Bヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質と分類している」としている。IARCは金属ニッケル（Nickel, metallic and alloys）をグループ2Bとしている。

（各評価区分）

IARC：2B（ヒトに対する発がんの可能性はある）（1990：設定年）

産衛学会：ニッケル化合物(精錬粉塵)第1群、

これ以外のニッケル化合物 第2群B(2009)(産衛 2015)

EU CLP：粒径 1 mm 未満 2(2008)(EU CLP)

NTP 13<sup>th</sup>：金属ニッケル 合理的にヒト発がん性因子であることが予測される

(First listed in the First Annual Report on Carcinogens (1980))

ニッケル化合物 ヒト発がん性因子であることが知られている

(First listed in the Tenth Report on Carcinogens (2002))

ACGIH：金属ニッケル A5、不溶性ニッケルと二硫化三ニッケル A1、

水溶性ニッケル A4(1998)(ACGIH 2015)

閾値の有無：判断できない

根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする

発がんの定量的リスク評価：

閾値なしの場合

ユニットリスク(UR) =  $2.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

発がんの過剰発生リスク( $10^{-4}$ )に相当するばく露濃度 =  $0.42 \mu\text{g}/\text{m}^3$

計算式： $10^{-4}/2.4 \times 10^{-4} = 0.42$

※上記の値を基に労働補正（呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75 = 0.2）

75 労働補正後の発がんの過剰発生リスク ( $10^{-4}$ ) に相当するばく露濃度=2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$   
76 計算式：労働補正後の発がんの過剰発生リスク( $10^{-4}$ )に相当するばく露濃度/0.2  
77 =0.42/0.2=2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

78  
79 閾値ありの場合

80 NOAEL=0.1 mg Ni/ $\text{m}^3$

81 根拠：雌雄Wistarラット(各群 50匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/ $\text{m}^3$ 金属ニッケル粉末を1日  
82 6時間、週5日間、103週間にわたり吸入ばく露し、130週間観察したところ、対  
83 照群と比較し、雄0.4mg Ni/ $\text{m}^3$ 群で褐色細胞腫 (良性19/50, 悪性5/50、良性と悪性の  
84 合計21/50)、雌0.4mg Ni / $\text{m}^3$ 群で副腎皮質腫瘍 (良性と悪性の合計7/54)が認められ  
85 た。

86  
87 不確実係数 ; UF=100

88 根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)

89 評価レベル = $7.5 \times 10^{-4}$  mg Ni/ $\text{m}^3$

90 計算式： $0.1 \times 6/8 \times 1/100 = 7.5 \times 10^{-4}$

91

92 (2) 発がん性以外の有害性

93 ○急性毒性

94 致死性

95 ラット

96 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 調査した範囲内で情報はない

97 経口毒性：LD<sub>50</sub> = >9000 mg Ni/kg 体重

98 LDLo 200 mg/kg 体重

99 気管内LD<sub>50</sub>：LDLo 4 mg/kg 体重

100

101 マウス

102 吸入毒性：LCL<sub>o</sub> 10 mg/ $\text{m}^3$  (2h)

103 経口毒性：LDLo 200 mg/kg 体重

104

105 ウサギ

106 気管内LD<sub>50</sub>：LDLo 50 mg/kg 体重

107

108 健康影響

109 ・マウス急性吸入毒性試験で細胞の免疫応答の低下、ラット気管内投与で肺間質の線維化、  
110 出血、体重減少、ウサギ気管内投与で肝機能障害、体重減少、体温上昇、マウス、ラット  
111 経口投与で体重減少、傾眠の報告があるが詳細は不明。

112

113 ○皮膚刺激性／腐食性：なし

114 根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がない。

115

116 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：調査した範囲内で情報は得られていない。  
117  
118 ○皮膚感作性：判断できない  
119 根拠：金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触  
120 すると、皮膚感作が起こり、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。しかし  
121 ヒトへの感作経路やばく露量の推定は困難である。  
122  
123 ○呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。  
124  
125 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）  
126 LOAEL=0.1 mg Ni /m<sup>3</sup>  
127 根拠：雌雄Wistarラット(各群 50匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m<sup>3</sup>金属ニッケル粉末(M  
128 MAD=1.8 μm, GSD=2.4 μm)を1 日6 時間、週5 日間、103週間にわたり吸入ばく  
129 露し、130週間観察したところ、対照群と比較し、雄0.1 mg Ni /m<sup>3</sup>群で、赤血球数  
130 ・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットで平均値が7～8%上昇し、統計学的有意差を認  
131 めた。  
132  
133 不確実係数：100  
134 根拠：LOAEL→NOAEL 変換 (10)  
135 評価レベル：7.5×10<sup>-4</sup> mg Ni/m<sup>3</sup>  
136 計算式：0.1mgNi/m<sup>3</sup> (LOAEL) ×6/8 (時間補正)×1/100 = 7.5×10<sup>-4</sup> mgNi/m<sup>3</sup>  
137  
138 ○生殖毒性：判断できない  
139 根拠：ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。  
140 また、動物実験による生殖毒性試験の報告はみあたらない。よって、生殖毒性を判断  
141 する十分な情報がない。  
142  
143 ○遺伝毒性：判断できない  
144 根拠：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増  
145 加を示さなかったとの報告があるが、遺伝毒性を判断する十分な情報がない。  
146  
147 生殖細胞変異原性等：報告なし  
148  
149 ○神経毒性：判断できない  
150 根拠：調査した範囲では報告は得られていない。  
151  
152 (3) 許容濃度等  
153 (以下、化合物関係の記述(斜字部分)は参考。)  
154 ACGIH TLV-TWA：  
155 金属ニッケル 1.5mg/m<sup>3</sup> (2001 年設定) (ACGIH 2015)  
156 不溶性ニッケル 0.2mg/m<sup>3</sup>、水溶性ニッケル 0.1mg/m<sup>3</sup>、

157 二硫化三ニッケル  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$   $0.1\text{ppm}$  ( $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ ) (2014年設定)

158 根拠：吸引性粒子に対する職業ばく露の許容濃度 TLV-TWA として、金属ニッケルで  $1.5$   
159  $\text{mg}/\text{m}^3$ 、不溶性ニッケル  $0.2\text{mg}/\text{m}^3$ 、二硫化三ニッケル  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 、水溶性ニッケル  
160 は  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  を勧告する。この値は、実験動物で報告された肺がん、鼻腔がんや肺の  
161 炎症性変化が生じる可能性を最小とすることを意図したものである。金属ニッケル  
162 は、A5「ヒトに対する発がん性があるとは考えにくい物質」、不溶性ニッケルと二硫  
163 化三ニッケルは、A1「ヒトに対する発がん性が確認された物質」、水溶性ニッケルは  
164 A4「データ不足等により、ヒトに対する発がん性については評価できない物質」と分  
165 類されている。Skin、SEN、TLV-STEL を勧告するに足る十分なデータはない。

166  
167 日本産業衛生学会：

168 ニッケル 許容濃度  $1\text{mg}/\text{m}^3$  (1967)、気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生  
169 殖毒性 第3群(2014)

170 ニッケル化合物(製錬粉塵\*)評価値；(2009年提案)(産衛 2015)

171  $10^{-3}$  過剰発がん生涯リスクレベル  $10\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$

172  $10^{-4}$  過剰発がん生涯リスクレベル  $1\mu\text{g Ni}/\text{m}^3$   $0.5\text{ppm}$  ( $2.5\text{mg}/\text{m}^3$ ) (2012年提案)

173 \*：実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定)

174 ：製錬粉塵職場以外での許容濃度(吸入性粒子) (2009年提案)(産衛 2015)

175 水溶性ニッケル化合物  $0.01\text{mg Ni}/\text{m}^3$

176 水溶性以外のニッケル化合物  $0.1\text{mg Ni}/\text{m}^3$

177 気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生殖毒性 第3群(2014)

178 根拠：ニッケルの毒性として問題になるのは発がん性であり、ヒトのデータでは、2種類以  
179 上のニッケル化合物(特に水溶性と難溶性のニッケル)が混在した製錬粉塵にばく露さ  
180 れると肺と鼻腔がんが起りやすくなるが、既存データから混合化合物中の単独要素  
181 の発がんリスクを決定することは困難である。従って、無機ニッケル化合物では製錬  
182 粉塵に限定して発がん性が疑われるとし、過剰発がん生涯リスクレベルを設定する  
183 ことが妥当と考えられる。それ以外のニッケル化合物については、ヒトでの非がん毒性  
184 に関する有用なデータがないため、動物実験結果を外挿して許容濃度を定めることと  
185 する。

186 最も質の高い動物実験データは米国 NTP による一連の吸入ばく露研究であり、こ  
187 れらの試験で得られたラットでの肺の慢性炎症・線維化、気管支リンパ節のリンパ過  
188 形成、鼻部嗅上皮の炎症と委縮をエンドポイントとした LOAEL を算定に用いる。水  
189 溶性ニッケル化合物では硫酸ニッケルを代表として、2年間の吸入性粒子ばく露試験  
190 で得られた NOAEL がばく露  $0.027\text{mg Ni}/\text{m}^3$  であることより、UF 2.5 で除し、  
191  $0.0108\text{mg Ni}/\text{m}^3$  が導かれる。また水溶性以外のニッケル化合物(不溶性および難溶  
192 性化合物)については酸化ニッケルを代表として、LOAEL が  $0.5\text{mg Ni}/\text{m}^3$  であるこ  
193 とより、UF 5(LOAEL から NOAEL の外挿  $2 \times$  ヒトへの外挿 2.5)とし、 $0.1\text{mg}$   
194  $\text{Ni}/\text{m}^3$  が導かれる。これらより許容濃度として、水溶性ニッケル化合物では  $0.01$   
195  $\text{mgNi}/\text{m}^3$ 、水溶性以外のニッケル化合物では  $0.1\text{mg Ni}/\text{m}^3$  を勧告する。

196  
197 DFG MAK：設定なし (MAK 2013)

198 根拠：MAK 委員会は既存の研究より発がん性に対する NOAEL を導き得ないとし、現在は  
199 ニッケルに対する許容濃度を設定していない。発がん性はカテゴリー1（発がんリス  
200 クがあると推測できる物質）としている。

201

202 NIOSH REL : 0.015mg/m<sup>3</sup>

203

204 (4) 評価値

205 ○一次評価値：なし

206 ヒトに対する発がん性が疑われるが、遺伝毒性は判断できない。生涯過剰発がん  $1 \times 10^{-4}$  レ  
207 ベルに相当するばく露濃度が設定できない。

208 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、  
209 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

210

211 ○二次評価値：1.5 mg/m<sup>3</sup>

212 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

213 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、  
214 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され  
215 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、  
216 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

217 3 ばく露実態評価

218 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

219 ニッケル（金属及び合金）の有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があ  
220 った（詳細は別添3）。なお、主な用途は「他の製剤等の原料として使用」、「表面処理又は防錆  
221 を目的とした使用」、「その他」、「触媒又は添加剤として使用」、「対象物の製造」等であった。  
222 主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「鑄造、溶融又は湯出しの作  
223 業」、「めっき等の表面処理の作業」等であった。

報告数 407事業場 計906件

年間製造・取扱量	～500kg未満	19%
	500kg～1t未満	14%
	1t～10t未満	30%
	10t～100t未満	19%
	100t～1000t未満	11%
	1000t～	7%
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	18%
	1～1000未満	71%
	1000～	10%
1日当たり 作業時間	～15分未満	21%
	15分～30分未満	12%
	30分～1時間未満	14%
	1時間～3時間未満	23%
	3時間～5時間未満	12%
	5時間～	19%
発散抑制措置	密閉化設備	9%
	局所排気装置	56%
	プッシュプル	1%
	全体換気装置	23%

224

225 (2) ばく露実態調査結果

226 有害物ばく露作業報告のあった407事業場のうち8事業場（平成28年度7事業場、平成30  
227 年度1事業場\*）を選定し、ばく露実態調査を実施した。

228 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する26人について個人ばく露測定を行うと  
229 ともに、28地点についてスポット測定、4単位事業場について作業環境測定のア測定を実施し  
230 た。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）  
231 を算定した。

232 （※平成29年度化学物質のリスク評価検討会報告書における中間報告により、当該時点までの  
233 調査結果からはリスクは低いと考えられるが、ヒューム等の発生が見込まれる溶接作業に関  
234 するデータの不足が指摘され、追加的にばく露実態調査を実施した。）

235 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 236 ・サンプリング：石英繊維ろ紙を用いて捕集
- 237 ・分析法：誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-OES）

238 ○対象事業場における作業の概要

239 平成28年度に実施したばく露実態調査の対象事業場におけるニッケルの主な用途は「他  
240 の製剤等の原料として使用」であり、その他に「対象物の製造」があった。

241 ニッケルのばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）は、「ガウジング」  
242 （3時間）、「砥石研磨機を用いた棒鋼の研削作業」（7時間）、「グラインダーによる研磨、溶  
243 接による肉盛り」（7時間）等であった。

244 また、作業環境に関しては、調査した作業は全て屋内で行われており、ばく露防止対策と



245 しては、調査対象とした 36 作業中 27 作業で局所排気装置が設置されており、35 作業で呼吸  
 246 用保護具が使用されていた。

247 以上に加え、平成 29 年度化学物質のリスク評価検討会報告書（中間報告）の指摘を受け  
 248 て、「その他」に該当するニッケル合金を用いた自動溶接及び肉盛り溶接後のハンドグライン  
 249 ダーによる研磨の作業を調査対象とした。当該作業は屋内で行われており、局所排気装置の  
 250 設置はなく、呼吸用保護具が使用されていた。

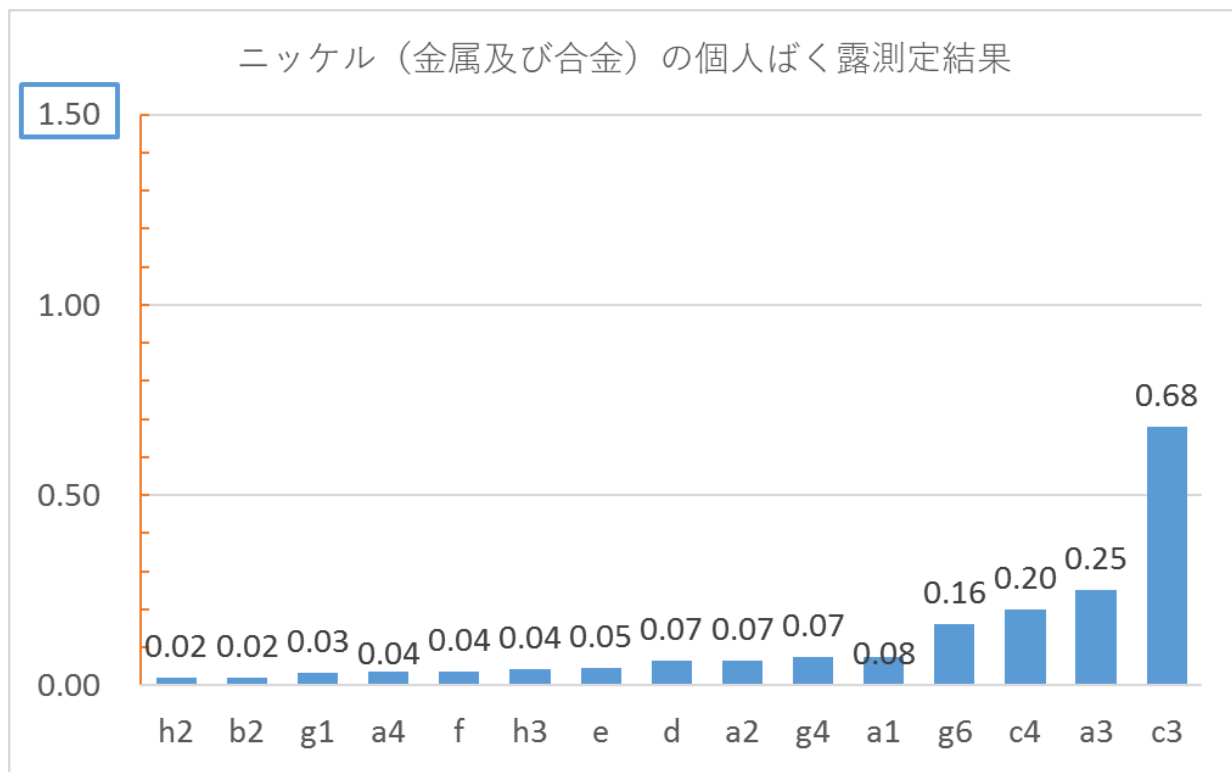
251 ○測定結果

252 測定は、26 人の労働者に対し実施し、当該 26 データを評価データとして採用した。

253 個人ばく露測定の結果から、8 時間 TWA の最大値は、ガウジングの作業中に測定された  
 254 0.680 mg/m<sup>3</sup>であった（平成 30 年度に追加でばく露実態調査を行った溶接等の作業における  
 255 8 時間 TWA の最大値は 0.043 mg/m<sup>3</sup>であった。）。また、ガイドラインに従い、対数変換デー  
 256 タで区間推定上側限界値（信頼率 90%、上側 5%）は 0.51 mg/m<sup>3</sup>となった。

257 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はば  
 258 く露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、8 時間 TWA の最大値の 0.680 mg/m<sup>3</sup>とな  
 259 り、二次評価値に比べて低い TWA 値を示した。

260 また、スポット測定の実測データの最大値は、平成 30 年度に追加でばく露実態調査を行  
 261 った溶接等の作業における 0.192 mg/m<sup>3</sup>であった。



262

263

表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
c3	ガウジング（3時間）
a3	砥石研磨機3を用いた棒鋼の研削作業（7時間）
c4	仕上げ作業（7時間） グラインダーによる研磨、溶接による肉盛り
g6	グラインダー研磨（約340分）

a1	砥石研磨機1を用いた棒鋼の研削作業（7.5時間）
g4	切断（約120分）
a2	砥石研磨機2を用いた棒鋼の研削作業（6時間）
d	安定化ニッケル触媒包装8 kg×13缶（約30分） フレークニッケル触媒包装300 kg/フレコンバック（約50分）
e	混合攪拌機の羽や釜の淵上の原料をヘラで落とし込む作業（1分）
h3	自動肉盛り溶接、グラインダー研磨（460分）
f	電気駆動式手持ちグラインダーによる鋼板開先面の研磨作業（3時間） エア駆動式手持ちグラインダーによる鋼板穴の研磨作業（3時間）
a4	砥石研磨機4を用いた棒鋼の研削作業（7時間）
g1	ニッケル秤量・投入・溶解（約390）
b2	ニッケルマグネシウム秤量（約10分）
h2	自動肉盛り溶接、グラインダー研磨（460分）
g5	MIG溶接（約240分）
h1	自動肉盛り溶接、グラインダー研磨（460分）
g3	鑄込み（約90分）
b1	ニッケル投入1.5トン（約4分）
c1	原料の溶解（4時間）、ノロ取り、攪拌作業あり
g2	鑄造（約320分）
c2	鑄込み（40分）
b3	ニッケル投入230 kg篩い混合袋詰め（約50分）、ニッケル投入50 kg篩い混合（約43分）
b5	投入20回（約100分）
b4	充填率測定6回（約24分）
b6	フラックス粉碎・袋詰め・計量（約3時間）

264

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 26
コルモゴロフ・スミルノフ検定 （対数正規分布に適合する）	P 値 >=0.10
測定データの最大値（TWA 値）	0.68 mg/m <sup>3</sup>
対数変換データで区間推定上側限界値 （信頼率 90%、上側 5%）	0.51 mg/m <sup>3</sup>
対数正規分布に適合するため対数変換上位 10 データで区間推定上側限界値は算出しない	
二次評価値	1.5 mg/m <sup>3</sup>

265

266 4 リスクの判定及び今後の対応

267 以上のとおり、ニッケル（金属及び合金）の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（8 時間 TWA の最大値）0.68 mg/m<sup>3</sup> は二次評価値 1.5 mg/m<sup>3</sup> を下回っており、経気道からのばく露のリスクは低いと思われる。また、本物質について、日本産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はなされていない。

271 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメントの義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本物質がヒトに対する発がん性が疑われる物質であるほか、反復投与毒性がある物質であることを踏まえ

274      てリスクアセスメントを実施し、自主的なリスク管理を行うことが必要である。

## 別添1：有害性総合評価表

276 物質名：ニッケル（金属および合金）

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 調査した範囲内で情報はない  経口毒性：LD<sub>50</sub> = &gt;9000 mg Ni/kg 体重</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LCL。10 mg/m<sup>3</sup> (2h)  経口毒性：LDL。200 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u>  ・マウス急性吸入毒性試験で細胞の免疫応答の低下、ラット気管内投与で肺間質の線維化、出血、体重減少、ウサギ気管内投与で肝機能障害、体重減少、体温上昇、マウス、ラット経口投与で体重減少、傾眠の報告があるが詳細は不明。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし  根拠：実験動物、ヒトにおいて刺激性の報告がない。  眼に対する重篤な損傷性/刺激性：調査した範囲内で情報は得られていない。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない  根拠：金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触すると、皮膚感作が起こり、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。しかしヒトへの感作経路やばく露量の推定は困難である。  呼吸器感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>反復投与毒性：  金属ニッケルLOAEL=0.1 mg Ni /m<sup>3</sup>(ラット、吸入、103週間試験)  根拠：雌雄Wistarラット(各群 50匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m<sup>3</sup>金属ニッケル粉末(MMAD=1.8 μm, GSD=2.4 μm)を1日6時間、週5日間、103週間にわたり吸入ばく露し、130週間観察したところ、対照群と比較し、雄0.1 mg Ni /m<sup>3</sup>群で、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットで平均値が7～8%上昇し、統計学的有意差を認めた。LOAELとして0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>が示された。</p> <p>不確実係数 UF = 100  根拠：種差(10)、LOAELからNOAELへの変換 (10)</p>

	<p>評価レベル = <math>7.5 \times 10^{-4}</math> mg Ni/m<sup>3</sup>  計算式： <math>0.1 \times 6/8 \times 1/100 = 7.5 \times 10^{-4}</math></p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：判断できない  根拠：ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。また、動物実験による生殖毒性試験の報告はみあたらない。よって、生殖毒性を判断する十分な情報がない。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない  根拠：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増加を示さなかったとの報告があるが、遺伝毒性を判断する十分な情報がない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる  根拠：日本産業衛生学会(産衛 2009)では、「ヒトへのばく露で発がんが認められているのは、ニッケル製錬所においてのみであり、それら発がんの大部分は20 世紀前半に見られ、原因物質の環境中濃度測定はほとんど行われていないと報告している。一方、米国NTP による動物への2年間の吸入ばく露実験により発がん性を認めている。これらより、ニッケル化合物(精錬粉塵)第1群：ヒトに対して発がん性があると判断できる物質、これ以外のニッケル化合物：第2群Bヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質と分類している」としている。IARCは金属ニッケルをグループ2Bとしている。</p> <p>閾値の有無：判断できない  根拠：遺伝毒性で判断できないため</p> <p><u>閾値ありの場合</u>  金属ニッケル NOAEL=0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>  根拠：雌雄Wistarラット(各群 50匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m<sup>3</sup>金属ニッケル粉末を1 日6 時間、週5 日間、103週間にわたり吸入ばく露し、130週間観察したところ、対照群と比較し、雄0.4mg Ni/m<sup>3</sup>群で褐色細胞腫 (良性19/50, 悪性5/50、良性と悪性の合計21/50)、雌0.4mg Ni /m<sup>3</sup>群で副腎皮質腫瘍 (良性と悪性の合計7/54)が認められた。</p> <p>不確実係数 UF = 100  根拠：種差(10)、がんの重大性に基づく不確実係数(10)</p> <p>評価レベル = <math>7.5 \times 10^{-4}</math> mg Ni/m<sup>3</sup>  計算式： <math>0.1 \times 6/8 \times 1/100 = 7.5 \times 10^{-4}</math></p> <p><u>閾値なしの場合</u></p>

	<p>ユニットリスク(UR) = <math>2.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}</math></p> <p>発がんの過剰発生リスク(<math>10^{-4}</math>)に相当するばく露濃度= <math>0.42 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>  計算式: <math>10^{-4}/2.4 \times 10^{-4}=0.42</math></p> <p>この値を基に労働補正 (呼吸量: <math>10/20 \times</math> 労働日数: <math>240/365 \times</math> 労働年数: <math>45/75 = 0.2</math>) を行う。  労働補正後の発がんの過剰発生リスク (<math>10^{-4}</math>) に相当するばく露濃度=<math>2.1\mu\text{g}/\text{m}^3</math>  計算式: 労働補正後の発がんの過剰発生リスク(<math>10^{-4}</math>)に相当するばく露濃度/<math>0.2 = 0.42/0.2 = 2.1\mu\text{g}/\text{m}^3</math></p>
ク 神経毒性	調査した範囲では、情報は得られていない。
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA: 金属ニッケル<math>1.5\text{mg}/\text{m}^3</math> (2001年設定) (ACGIH 2015)  不溶性ニッケル<math>0.2\text{mg}/\text{m}^3</math>  水溶性ニッケル<math>0.1\text{mg}/\text{m}^3</math>  二硫化三ニッケル<math>0.1\text{mg}/\text{m}^3</math></p> <p>根拠: 吸引性粒子に対する職業ばく露の許容濃度TLV-TWA として、金属ニッケルで<math>1.5 \text{ mg}/\text{m}^3</math>、不溶性ニッケル<math>0.2 \text{ mg}/\text{m}^3</math>、二硫化三ニッケル<math>0.1 \text{ mg}/\text{m}^3</math>、水溶性ニッケルは<math>0.1 \text{ mg}/\text{m}^3</math>を勧告する。この値は、実験動物で報告された肺がん、鼻腔がんや肺の炎症性変化が生じる可能性を最小とすることを意図したものである。金属ニッケルは、A5「ヒトに対する発がん性があるとは考えにくい物質」、不溶性ニッケルと二硫化三ニッケルは、A1「ヒトに対する発がん性が確認された物質」、水溶性ニッケルはA4「データ不足等により、ヒトに対する発がん性については評価できない物質」と分類されている。Skin、SEN、TLV-STELを勧告するに十分なデータはない。</p> <p>日本産業衛生学会: ニッケル 許容濃度<math>1 \text{ mg}/\text{m}^3</math> (1967)、  気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生殖毒性 第3群(2014)  ニッケル化合物(製錬粉塵*)評価値; (2009年提案)(産衛 2015)  <math>10^{-3}</math> 過剰発がん生涯リスクレベル<math>10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3</math>  <math>10^{-4}</math> の過剰発がん生涯リスクレベル<math>1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3</math>  *: 実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定製錬粉塵職場以外での許容濃度(吸入性粒子); (2009年提案)(産衛 2015)  水溶性ニッケル化合物<math>0.01 \text{ mg Ni}/\text{m}^3</math>  水溶性以外のニッケル化合物<math>0.1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3</math>  気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生殖毒性 第3群(2014)</p> <p>根拠: ニッケルの毒性として問題になるのは発がん性であり、ヒトのデータでは、2 種類以上のニッケル化合物(特に水溶性と難溶性のニッケル)が</p>

	<p>混在した製錬粉塵にばく露されると肺と鼻腔がんが起りやすくなるが、既存データから混合化合物中の単独要素の発がんリスクを決定することは困難である。従って、無機ニッケル化合物では製錬粉塵に限定して発がん性が疑われるとし、過剰発がん生涯リスクレベルを設定することが妥当と考えられる。それ以外のニッケル化合物については、ヒトでの非がん毒性に関する有用なデータがないため、動物実験結果を外挿して許容濃度を定めることとする。</p> <p>最も質の高い動物実験データは米国NTPによる一連の吸入ばく露研究であり、これらの試験で得られたラットでの肺の慢性炎症・線維化、気管支リンパ節のリンパ過形成、鼻部嗅上皮の炎症と委縮をエンドポイントとしたLOAELを算定に用いる。水溶性ニッケル化合物では硫酸ニッケルを代表として、2年間の吸入性粒子ばく露試験で得られたNOAELがばく露0.027 mg Ni/m<sup>3</sup>であることより、UF 2.5で除し、0.0108 mg Ni/m<sup>3</sup>が導かれる。また水溶性以外のニッケル化合物(不溶性および難溶性化合物)については酸化ニッケルを代表として、LOAELが0.5 mg Ni/m<sup>3</sup>であることより、UF 5(LOAELからNOAELの外挿2×ヒトへの外挿2.5)とし、0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>が導かれる。これらより許容濃度として、水溶性ニッケル化合物では0.01 mgNi/m<sup>3</sup>、水溶性以外のニッケル化合物では0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>を勧告する。</p> <p>DFG MAK : 設定なし (MAK 2013)</p> <p>根拠 : MAK 委員会は既存の研究より発がん性に対するNOAELを導き得ないとし、現在はニッケルに対する許容濃度を設定していない。発がん性はカテゴリー1(発がんリスクがあると推測できる物質)としている。</p> <p>NIOSH REL : 0.015mg/m<sup>3</sup></p>
--	--

## 別添2：有害性評価書

278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312

### 物質名：ニッケル (金属および合金)

#### 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2001)

名称：ニッケル(金属)

別名：NICKEL

化学式：Ni

原子量：58.7

CAS番号：7440-02-0

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418号

名称：ニッケル合金(主要な合金の名称と組成)

モネル(耐食材)：Ni 63~65 %、Cu 30~32 %、その他Fe、Mn等

ニクロム(発熱素子)：Ni 41.4~70 %、Cr 15.5~50 %

ハステロイ(耐熱・耐蝕材)：

Ni 45~62 %、Cr 0~22 %、Mo 6.5~28 %、Fe 3~19.5 %、その他

インコネル/インコロイ(耐熱・耐蝕超合金)：

Ni 25.5~42 %、Fe 30~46 %、Cr 18.5~21.5 %、その他Nb、Mo、Ti、Al等

ステンレス鋼(耐食・耐酸性)：

Ni 6~22 %、Cr 16~26 %、Mn 2 %、Mo 0~4 %、残りFe

アルニコ(磁性材)：Ni 19 %、Co 13 %、Fe 55 %、Al 10 %、Cu 3.0 %、その他

パーマロイ(磁性材)：

Ni 46 %、Fe 54 %；Ni 78 %、Mo 4 %、Cu 5 %、Fe 13 %

ラネーニッケル(触媒)：Ni 50 %、Al 50 %

ニッケルは鉄、クロム、モリブデン、マンガン、銅、チタン、アルミニウム等、多くの金属と合金を形成する。合金中のニッケル含有率は目的により大きく変わるが、本評価書では、ニッケル含有率0.1 %以上で、粉塵として吸入される可能性がある場合、評価の対象とすることとした。なお、ニッケル化合物は、本評価書の対象外である。

#### 2. 物理化学的情報

##### (1) 物理化学的性状(金属ニッケル) (ICSC 2001)

外観：様々な形状をした銀色の金属固体。

比重：8.9

沸点：2,730 °C

融点：1,455 °C

溶解性(水)：溶けない

##### (2) 物理的・化学的危険性 (金属ニッケル) (ICSC 2001)



- 313 ア 火災危険性 : 粉塵は引火性である。火災時に有毒なフュームが発生することがあ  
314 る。
- 315 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。
- 316 ウ 物理的危険性 : 粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。
- 317 エ 化学的危険性 : 粉末状の場合、チタン粉末、過塩素酸カリウム、硝酸アンモニウム  
318 などの酸化剤と激しく反応して、火災や爆発の危険をもたらす。非  
319 酸化性の酸と徐々に反応し、酸化性の酸と急速に反応する。ニッケ  
320 ルが関わる火災により、ニッケルカルボニルなどの有毒なガスや蒸  
321 気が発生することがある。
- 322

### 323 3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2015)

324 生産量 (金属ニッケル) : 46,418 t (2013年)

325 輸入量 (金属ニッケル) : 35,238 t (2013年)

326 用途 : 特殊鋼、鍛鋼品、合金ロール、電熱線、電気通信機器、洋白、メッキ、貨幣な  
327 ど

328 (ニッケル地金の90 %は合金に、そのうちの2/3はステンレス鋼に用いられる)

329 製造業者 : メタル : エス・サイエンス

330 電気ニッケル : 住友金属鉱山

331 フェロニッケル : 日本冶金工業、大平洋金属、住友金属鉱山

332 酸化ニッケル : ヴァーレ・ジャパン

333

### 334 4. 健康影響

#### 335 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

336 〈吸収〉

#### 337 吸入ばく露

- 338 ・ ラットに平均粒径1.2  $\mu\text{m}$ のニッケル微粒子を13週間吸入ばく露した結果、ニッケル微粒子は肺  
339 に蓄積した。吸収されたニッケル微粒子は、ばく露なしで90日間の回復期間中にゆっくり除去  
340 され、ニッケルの肺負荷の低下、血中濃度の増加がみられた。ラットにニッケル粉末1  $\text{mg}/\text{m}^3$   
341 を13週間吸入ばく露した試験に基づいて、肺および胃腸からの吸収は最大6 %と計算されてい  
342 る。空気動力学的直径5  $\mu\text{m}$ 以上(非呼吸性分画)のニッケル粒子は、主として粘膜繊毛の作用に  
343 より気道から除かれ、胃腸に移行し、経口投与での吸収速度で吸収されることから、気道から  
344 の吸収は無視できると考えられる (SIDS 2008)。

#### 345 経口投与

- 346 ・ ラットに金属ニッケルを5 %澱粉/生理食塩水溶液として強制経口投与した場合、ニッケルの吸  
347 収はおよそ0.09 %であり、水溶性ニッケル化合物の吸収の1/100に低下した。ヒトでのデータ  
348 はないが、ラットでの試験から金属ニッケルの経口摂取による吸収は、絶食下で0.3 %、その  
349 他の場合には0.05 %と考えられる (SIDS 2008)。

#### 350 経皮投与

- 351 ・ ヒト *in vivo*試験で、金属ニッケルのおよそ0.2 %が角質層に留まったことから、皮膚接触による  
352 金属ニッケルの吸収率は0.2 %と考えられる (SIDS 2008)。
- 353

354 (参考)

355 ニッケル化合物

356 〈吸収〉

- 357 ・ 実験動物による、空気動学的直径5 μm以下(呼吸性分画)の硫酸ニッケル、塩化ニッケル
- 358 の吸入ばく露での吸収率は97-99 %と高い (SIDS 2008)。
- 359 ・ ヒトでは、硫酸ニッケルの飲水投与により、絶食下では27 %、非絶食下では1~5 %が吸
- 360 収された (SIDS 2008)。

361

362 〈分布〉

- 363 ・ 血中ではニッケルイオンは、1) アルブミンとの複合体、2) ニッケル-金属タンパク(ニッケロプ
- 364 ラスミン)との複合体、3) ろ過性物質として存在し、速やかに全身に分配される。ヒト血清では、
- 365 ニッケルの40 %がろ過性物質として、34 %がアルブミンと結合、26 %がニッケロプラスミンと
- 366 結合して存在する。吸収されたニッケルは一般に1 ppm以下で全身に分配されるが、腎臓、肝
- 367 臓および肺で高い。ニッケル化合物のヒト職業ばく露、動物吸入ばく露では、一般に、ニッケル
- 368 は肺に沈着する傾向がある。ラットへの炭酸ニッケルあるいはニッケル金属触媒の混餌投与、
- 369 マウスへの塩化ニッケルの腹腔内投与では、ニッケルは胎盤通過が認められた (SIDS 2008)。

370 〈排泄〉

- 371 ・ 吸収されたニッケルは、ばく露経路に係わらず尿中に排泄される。ヒトでの尿中排泄の半減期
- 372 は17-29時間と報告されている。摂取したニッケルの大部分は、消化管での吸収が比較的低い
- 373 ため糞に排泄される。ヒトでは、飲水より経口摂取した水溶性ニッケル化合物は、絶食下では
- 374 20~30 %が、食物と一緒に、あるいは食事直後に摂取した場合は1~5 %が尿中に排泄される。吸
- 375 収されたニッケルの一部は、毛、唾液、汗、涙、乳中等、他の経路から排泄され得る。吸入に
- 376 より気道に沈着したニッケル微粒子は、肺からの吸収あるいは粘膜繊毛作用によって除去され
- 377 る。肺組織に蓄積した金属ニッケル微粒子の排出半減期は30~60日と見積られる。排出はニ
- 378 ッケル微粒子の溶解、血中への吸収および血中からの排出に依存する (SIDS 2008)。

379

380 (1) 実験動物に対する毒性

381 ア 急性毒性

382 致死性

383 実験動物に対するニッケルの急性毒性試験結果を以下にまとめる(SIDS 2008) (RTECS 2  
384 009) (NTP 1994)。

385

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	LCLo 10 mg/m <sup>3</sup> (2h)	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	情報なし LDLo 200 mg/kg 体重	金属ニッケル >9,000 mg Ni/kg 体重 LDLo 200 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
気管内LD <sub>50</sub>	情報なし	LDLo 4 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重

386

387 健康影響

388 ・ マウス急性吸入毒性試験で細胞の免疫応答の低下、ラット気管内投与で肺間質の線維化、  
389 出血、体重減少、ウサギ気管内投与で肝機能障害、体重減少、体温上昇、マウス、ラット  
390 経口投与で体重減少、傾眠の報告があるが詳細は不明(RTECS 2009)。

391

392 イ 刺激性および腐食性

393 ・ 可溶性ニッケルでは、皮膚刺激性を観察しているが、不溶性ニッケルや金属ニッケルでは  
394 皮膚刺激性を観察しない(SIDS 2008)。

395

396 ウ 感作性

397 ・ ニッケル塩については 1989 年までに 25 報の動物実験による皮膚感作性の報告がある  
398 (MAK 2008)が、ニッケル(金属および合金)については調査した範囲で情報は得られなかつ  
399 た。

400

401 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

402 吸入ばく露

403 ・ 雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0, 0.1, 0.4, 1.0 mg Ni/m<sup>3</sup> 金属ニッケル粉末(MMAD=1.8  
404 μm, GSD=2.4 μm)を 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週間にわたり吸入ばく露し、130 週間観  
405 察したところ、対照群と比較し、雄 0.1 mg Ni/m<sup>3</sup> 群で、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘ  
406 マトクリットで平均値が 7-8%上昇し、統計学的有意差を認めた。LOAEL として 0.1 mg  
407 Ni/m<sup>3</sup> が示された(A.R. Oller et al 2008) (IARC 2012)。

408 ・ 0.13 mg/m<sup>3</sup> の金属ニッケル粉塵を 1 日 6 時間、週 5 日間、4 ヶ月および 8 ヶ月間にわ  
409 たりウサギにばく露したところ、肺胞洗浄液中のリン脂質の産生増加が見られた(産衛  
410 2009)。

411 ・ 雌 C57B1 マウス 20 匹に 15mg/m<sup>3</sup> 純度 99%、粒径 4μm 以下の金属ニッケル粉末を、1 日  
412 6 時間、週に 4-5 日を 21 週間、吸入ばく露した。肺腫瘍は観察されなかった。対照群は  
413 置かなかった(Hueper 1958) (IARC 1990)。

414 ・ 雌雄各 50 匹 Wistar ラットと雌 60 匹 Bethesda black ラットを 15 mg/m<sup>3</sup> 純度 99%、粒径 4  
415 μm 以下の金属ニッケル粉末を、1 日 6 時間、週に 4-5 日を 21 週間、吸入ばく露し 84 週  
416 間観察した。両系統の合計 50 匹で組織学的検査が行われ、15 匹のラットの肺で、異常な  
417 多中心性の腺腫様肺胞病変と終末気管支上皮層の異型増殖が認められた。著者は腺腫様  
418 肺胞病変を良性腫瘍としている。対照群は置かれていなかった (Hueper 1958) (IARC 1990、  
419 1976)。

420

421 経口投与

422 ・ ラットに 0、100、1,000、2,500 ppm (0、5、50、125 mg Ni/kg bw)の金属ニッケルを餌に混  
423 ぜ 2 年間経口投与したところ、1,000 ppm 以上で対照群に比べ、有意な体重減少を認め  
424 た(産衛 2009)。

425

426 オ 生殖毒性

427 ・ 調査した範囲内では報告は得られていない。

428

429 カ 遺伝毒性

- 430 ・ ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、金属ニッケル粉末は染色体異常の増加  
431 を示さなかった (NITE 2008) (MAK 2006)。

432

433 ニッケル(金属)

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	—

434 - : 陰性 + : 陽性

435

436 キ 発がん性

437 吸入ばく露

- 438 ・ 金属ニッケル粉末を雌 Wistar ラットに週 1 回、0.9 mg/匹を 10 週間または 0.3 mg/匹を 20  
439 週間気管内注入し、2.5 年観察したところ、各々 32 匹中 8 匹(7 匹は悪性、1 匹は混合)、  
440 39 匹中 10 匹(9 匹は悪性、1 匹は腺腫)に肺の腫瘍を観察した。合計すると、腺腫 1 匹、  
441 腺がん 4 匹、扁平上皮がん 12 匹、混合腫瘍 1 匹であった。(Pott et al 1987) (IARC 1990)  
442 (MAK 2006) (産衛 2009)。
- 443 ・ 雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0, 0.1, 0.4, 1.0 mg Ni/m<sup>3</sup> 金属ニッケル粉末(MMAD=1.8  
444 μm, GSD=2.4 μm)を 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週間にわたり吸入ばく露し、130 週間観  
445 察したところ、対照群と比較し、雄 0.4 mg Ni/m<sup>3</sup> 群で 褐色細胞腫(良性 19/50, 悪性 5/50、  
446 良性と悪性の合計 21/50)、雌 0.4 mg Ni/m<sup>3</sup> 群で 副腎皮質腫瘍(良性と悪性の合計 7/54)が  
447 認められた。肺腫瘍の有意な増加は観察されなかった (A.R. Oller et al 2008) (IARC 2012)。

448

449 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 450 ・ 雌 Wistar ラット 50 匹に 1 回あたり 7.5 mg (純度不明)の金属ニッケル粉末を週 1 回、10 週間  
451 にわたり腹腔内注入した。46 匹に肉腫、中皮腫、がんなどの腫瘍が腹腔内に生じた(Pott  
452 et al. 1987) (IARC 1990) (産衛 2009) (IARC 2012)。

453

454

455 ク 神経毒性

- 456 ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。

457

458 ケ その他の試験

- 459 ・ シリアンハムスター胎児培養細胞を用いた細胞形質転換試験で、金属ニッケル粉末 (平均  
460 粒径 4~5 μm、5、10、20 μg/mL) は用量に依存した形質転換細胞の増加 (20 μg Ni/mL で  
461 3%) を示した (NITE 2008) (MAK 2006)。

462

463 (2) ヒトへの影響(疫学調査および事例)

464 ア 急性毒性

- 465 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

466

467 イ 刺激性および腐食性

468 ・ ニッケル電気分解槽のエアロゾルにばく露する作業者の眼に対する刺激は良く知られて  
469 いるが、ニッケルに起因するというより酸を含んでいるためと考えられる。その他、ニッ  
470 ケル精錬やニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の症例報  
471 告がある (産衛 2009)。

472

473 ウ 感作性

474 ・ 金属ニッケルやニッケルの水溶性塩類を含む物質から溶出したニッケルが皮膚に接触す  
475 ると、皮膚感作が起り、アレルギー性接触皮膚炎を誘発することがある。アレルギー性  
476 接触皮膚炎はニッケルに過敏な者で非職業性のばく露の結果見られることが多く、ニッ  
477 ケルめっきされたピアスや腕時計のバンドなどが主な原因となる。しかしヒトへの感作  
478 経路やばく露量の推定は困難である (産衛 2009)。

479 ・ ニッケル粉塵やヒュームにばく露する作業者に見られるがん以外の呼吸器影響として、  
480 気管支喘息や肺線維症の症例報告があるが、ニッケル単独ばく露の症例数は非常に少な  
481 く、因果関係を特定するには不十分である (産衛 2009)。

482 ・ ニッケルへの皮膚感作は、皮膚が直接ニッケルを含有する製品に接していて、ニッケルイ  
483 オンが溶出する場合に起り得る。ニッケルの皮膚浸透は汗、溶剤、洗剤、非開放(手袋  
484 着用等による)等多くの因子により助長される。ニッケルの経皮ばく露による吸収量のデ  
485 ータはない。湿度の高い状況では金属ニッケルからのニッケルの溶出を促進する。一方、  
486 乾燥していて清潔な作業では、たとえニッケル対象物に接触していても皮膚炎はほとん  
487 ど引き起こさない (ニッケル協会)。

488

489 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

490 ・ ニッケル酸化物や金属ニッケルの  $0.04 \text{ mg/m}^3$  以上の濃度に長期ばく露されている作業  
491 者では、呼吸器疾患で死亡する確率が高いといわれている (産衛 2009)。

492

493 オ 生殖毒性

494 ・ ヒトの症例報告や疫学研究による生殖毒性を明確に示した研究はみあたらない。(産衛  
495 2014)。

496 ・ ロシア北極圏のニッケル精錬所での湿式冶金の作業者による横断研究を実施し、ニッケ  
497 ルにばく露された女性作業者と対照とした建設作業と比較して、流産率や出生児の奇形  
498 発現率が高率であったという報告がある。この報告に対して、ATSDR (2005)の評価では、  
499 交絡要因として、重量物の持上げや熱性ストレス、対照群の選択根拠の欠如、高濃度の塩  
500 素ばく露、喫煙、飲酒、併発疾患など多数あり、ニッケルばく露による生殖毒性の適切な  
501 評価が妨げられていると報告している(産衛 2014)。

502 ・ ロシアでの妊娠早期に水溶性ニッケルにばく露された女性の出産記録による 2 万人規模  
503 の後ろ向きコホート研究で、先天異常のある児を出産した女性のオッズ比は  $0.81(95\%CL$   
504  $= 0.52 - 1.26)$ 、停留精巣のオッズ比は  $0.76(95\%CL = 0.40 - 1.47)$ 、胎内発育遅延児(身長・  
505 体重)を出産した女性のオッズ比は  $0.84(95\%CL = 0.75 - 0.93)$ 、自然流産のオッズ比は  
506  $1.14(95\%CL = 0.76 - 1.21)$ 、筋骨格異常と診断された新生児出産のオッズ比は  $0.96(95\%CL$   
507  $= 0.95 - 1.37)$ と報告されており、いずれも水溶性ニッケルにばく露された女性に生殖毒性  
508 の有意な増加は認められなかった(産衛 2014)。

509

510 カ 遺伝毒性

511 ・ 鼻腔がんが報告された Outokumpu 製錬所 (フィンランド) で、作業者の口腔粘膜上皮細胞の  
512 小核細胞割合を調べたところ、対照群との間に有意差はなかった(産衛 2009)。

513

514 キ 発がん性

515 ・ 英国の疫学者 Richard Doll を座長とする「ヒトにおけるニッケルの発がん作用に関する  
516 国際委員会」(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man、1990 ;以下 Doll 委  
517 員会)では、ヒトへのニッケルばく露影響に関する既存の疫学調査を詳細に検討し、欧米  
518 諸国の 10 事業所からのコホートを選んで作業工程別のニッケル粉塵の化学形態とばく  
519 露濃度を推定した。ニッケル取り扱い職場でこれまで発がんが確認されているのは、ニッ  
520 ケル製錬所においてのみであり、それら発がんの大部分は 20 世紀前半に見られ、原因物  
521 質の環境中濃度測定はほとんど行われておらず、ニッケル化学形態別のばく露に関する  
522 情報もない。Doll 委員会は、現在の作業工程における測定値と過去の工程についての記  
523 述から、個人ごとの化学形態別ばく露量を独自に推計したが、作業者の工程間の移動もあ  
524 り、誤分類がかなり混在している可能性がある。加えて喫煙習慣やその他の交絡因子に関  
525 する情報の欠如がある (産衛 2009)。

526 ・ 金属ニッケルのみにばく露された米国 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant 作業者の追跡調  
527 査によると、1 mg Ni/m<sup>3</sup> 以下の濃度のばく露で呼吸器がんが増加する証拠はなく、英国  
528 やノルウェーなど他製錬所のコホートでも、金属ニッケルばく露量と呼吸器がんの間に  
529 関連は認められなかった。Doll 報告書以後に行われたカナダでのコホート調査において  
530 も、金属ニッケルのみにばく露した作業員 718 名のばく露濃度とがんによる死亡率との  
531 間に有意な関連は見られない(産衛 2009) (IARC 2012)。

532 ・ 米国の高ニッケル合金(high nickel alloys)製造業における 1998 年の報告では、金属ニッケ  
533 ルとニッケル酸化物の両方(濃度範囲 0.006–1.5 mg Ni/m<sup>3</sup>)にばく露された作業員 31,000 人  
534 の肺がんリスクは、全米集団に比べ 13 %高かったが、居住地域に関連する非職業性因子  
535 の調整のためニッケル作業員の居住・就業地域に限定した地方対照群と比べると、肺がん  
536 死亡率に有意差は認められなかった(MAK 2006)(産衛 2009)(IARC 2012)。

537 ・ また、英国のニッケル合金製造工場で 5 年間以上働く 1,999 人に対する調査において、  
538 全英死因と比較して各種がんの標準化死亡比に有意差はないと報告されている(産衛  
539 2009) (IARC 2012)。

540

541 発がんの定量的リスク評価

542 吸入ユニットリスク

543 精錬粉塵 2.4 ×10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> (IRIS 1991)

544 ニッケル化合物 4×10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> (WHO/AQG-E)

545 ニッケル(およびその化合物) 2.6×10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> (CalEPA 2011)

546

547 発がん性分類

548 IARC : 金属ニッケル グループ2B (1990) (IARC 2012)

549 ニッケル化合物 グループ1 (2012)

550 産衛学会：ニッケル化合物(精錬粉塵)第1群、  
551 これ以外のニッケル化合物 第2群B (2009) (産衛 2015)  
552 EU CLP：粒径1 mm未満 2 (2008) (EU CLP)  
553 NTP 13<sup>th</sup>：金属ニッケル 合理的にヒト発がん性因子であることが予測される  
554 (First listed in the First Annual Report on Carcinogens (1980))  
555 ニッケル化合物 ヒト発がん性因子であることが知られている  
556 (First listed in the Tenth Report on Carcinogens (2002))  
557 ACGIH：金属ニッケルA5、  
558 不溶性ニッケルと二硫化三ニッケル A1、  
559 水溶性ニッケル A4 (1998) (ACGIH 2015)

560  
561 ク 神経毒性

562 ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。

563

564 (3) 許容濃度の設定

565 ACGIH TLV-TWA：金属ニッケル 1.5 mg/m<sup>3</sup> (2001年設定) (ACGIH 2015)

566 不溶性ニッケル 0.2 mg/m<sup>3</sup>

567 水溶性ニッケル 0.1 mg/m<sup>3</sup>

568 二硫化三ニッケル 0.1 mg/m<sup>3</sup>

569 根拠：吸引力粒子に対する職業ばく露の許容濃度TLV-TWA として、金属ニッケルで1.5  
570 mg/m<sup>3</sup>、不溶性ニッケル0.2 mg/m<sup>3</sup>、二硫化三ニッケル0.1 mg/m<sup>3</sup>、水溶性ニッケル  
571 は0.1 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。この値は、実験動物で報告された肺がん、鼻腔がんや肺  
572 の炎症性変化が生じる可能性を最小とすることを意図したものである。金属ニッケル  
573 は、A5「ヒトに対する発がん性があるとは考えにくい物質」、不溶性ニッケル  
574 と二硫化三ニッケルは、A1「ヒトに対する発がん性が確認された物質」、水溶性  
575 ニッケルはA4「データ不足等により、ヒトに対する発がん性については評価で  
576 きない物質」と分類されている。Skin、SEN、TLV-STELを勧告するに足る十分な  
577 データはない。

578

579 日本産業衛生学会：ニッケル 許容濃度1 mg/m<sup>3</sup> (1967)、

580 気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生殖毒性 第3群(2014)

581 ニッケル化合物(製錬粉塵\*)評価値 (2009年提案)(産衛 2015)

582 10<sup>-3</sup> 過剰発がん生涯リスクレベル10μg Ni/m<sup>3</sup>

583 10<sup>-4</sup> の過剰発がん生涯リスクレベル1μg Ni/m<sup>3</sup>

584 \*：実際のヒトの発がんは製錬職場以外では見られていないため限定

585 。

586 製錬粉塵職場以外での許容濃度(吸入性粒子) (2009年提案) (産衛2015)

587 水溶性ニッケル化合物0.01 mg Ni/m<sup>3</sup>

588 水溶性以外のニッケル化合物0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>

589 気道感作性第2群、皮膚感作性第1群、生殖毒性 第3群(2014)

590 根拠：ニッケルの毒性として問題になるのは発がん性であり、ヒトのデータでは、2

591 種類以上のニッケル化合物 (特に水溶性と難溶性のニッケル) が混在した製錬粉  
592 塵にばく露されると肺と鼻腔がんが起りやすくなるが、既存データから混合化  
593 合物中の単独要素の発がんリスクを決定することは困難である。従って、無機ニ  
594 ッケル化合物では製錬粉塵に限定して発がん性が疑われるとし、過剰発がん生涯  
595 リスクレベルを設定することが妥当と考えられる。それ以外のニッケル化合物に  
596 ついては、ヒトでの非がん毒性に関する有用なデータがないため、動物実験結果  
597 を外挿して許容濃度を定めることとする。

598 最も質の高い動物実験データは米国NTP による一連の吸入ばく露研究であり  
599 、これらの試験で得られたラットでの肺の慢性炎症・線維化、気管支リンパ節の  
600 リンパ形成、鼻部嗅上皮の炎症と萎縮をエンドポイントとしたLOAEL を算定に  
601 用いる。

602 水溶性ニッケル化合物では硫酸ニッケルを代表として、2 年間の吸入性粒子ば  
603 く露試験で得られたNOAEL が0.027 mg Ni/m<sup>3</sup>であることより、UF 2.5 で除し  
604 、0.0108 mg Ni/m<sup>3</sup> が導かれる。また水溶性以外のニッケル化合物(不溶性およ  
605 び難溶性化合物)については酸化ニッケルを代表として、LOAEL が0.5 mg Ni/m<sup>3</sup>  
606 であることより、UF 5(LOAEL からNOAEL の外挿2 ×ヒトへの外挿2.5)とし、  
607 0.1 mg Ni/m<sup>3</sup> が導かれる。

608 これらより許容濃度として、水溶性ニッケル化合物では0.01 mgNi/m<sup>3</sup>、水溶性  
609 以外のニッケル化合物では0.1 mg Ni/m<sup>3</sup>を勧告する。

610

611 DFG MAK : 設定なし (MAK 2015)

612 根拠 : MAK 委員会は既存の研究より発がん性に対するNOAEL を導き得ないとし、現  
613 在はニッケルに対する許容濃度を設定していない。発がん性はカテゴリー1 (発  
614 がんリスクがあると推測できる物質) としている。

615

616 NIOSH REL : 0.015mg/m<sup>3</sup> (NIOSH)

617

618 引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) :  
TLVs and BELs with 7th Edition Documentation  
(CD-ROM 2015)
- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) :  
TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (ATSDR 2005) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registr  
y: Toxicological Profile for Nickel
- (CalEPA 2011 ) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (up  
dated 2011)  
([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf) )



- (Dunnick 1995) Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 5251–6.
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling  
Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) :Nickel powder  
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/133816>)
- (EU RAR 2008) EU RAR: NICKEL (2008)
- (IARC 2012) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 100C (2012)
- (ICSC 1993) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : International Chemical Safety Cards ICSC:0062 NICKEL:  
国際化学物質安全性カード ICSC番号:0062 ニッケル
- (IPCS 1991) WHO/IPCS : Environmental Health Criteria(環境保健クライテリア)  
:Nickel(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm>)
- (IRIS 1991) U. S. Environmental Protection Agency : Integrated Risk Information System(IRIS)、Nickel refinery dust; no CASRN  
<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm>
- (MAK 2015) DFG: MAK- und BAT-Werte-Liste .(2015 )
- (MAK 2006) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG):Nickel and its compounds [MAK Value Documentation, 2006]  
(<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics> )
- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards , Nickel metal and other compounds (as Ni)  
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0445.html>)
- (NITE 2008) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構: 有害性評価書 Ver.1.0 No69 ニッケル
- (NTP 1994a) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies ). Technical Report Series No. 451. NIH Pub. No.94-3363.  
NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- (NTP 1994) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Technical Report Series No. 453. NIH Pub. No.94-3369. NTP, Research Triangle Park, NC, 1994.
- (NTP 1995) US DHHS, Public Health Service, National Institute of Health. National Toxicology Program Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate in F344N rats and B6C3F1 mice (inh

- alation studies). Technical Report Series No. 454. NIH Pub. No. 94-3370. NTP, Research Triangle Park, NC, 1995.
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム):13th Report on Carcinogens Report on Carcinogens (13th)
  - (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), #:QR5950000 (update2009)
  - (SIDS 2008) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Profile Nickel (metal), Nickel Sulphate, Nickel Carbonate (2:3 basic nickelcarbonate, 1:2 basic nickel carbonate), Nickel Chloride, NickelDinitrate (<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=9ce00cf2-296e-459f-a92e-aec0c9771a7b>)
  - (WHO/AQG-E) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition”, (2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
  - (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615の化学商品(2015)
  - (産衛 2009) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、ニッケルおよびニッケル無機化合物(ニッケルカルボニルは除く)Ni : CAS No. 7440-02-0 産業衛生学雑誌 51巻(2009 )
  - (産衛 2014) 日本産業衛生学会 : 生殖毒性物質暫定物質(2014)の提案理由、ニッケルおよびニッケル化合物Ni : CAS No. 7440-02-0 産業衛生学雑誌 56巻(2014)
  - (産衛 2015) 日本産業衛生学会 : 許容濃度等の勧告(2015年度)、産業衛生学雑誌 57巻(2015)



別添4：標準測定分析法

620 物質名：ニッケル（金属及び合金）

原子組成：Ni		分子量：58.69	CASNo：7440-02-0
許容濃度等： 日本産業衛生学会 水溶性：0.01 mg/m <sup>3</sup> 不溶性：0.1 mg/m <sup>3</sup> ACGIH 金属：1 mg/m <sup>3</sup> 可溶性化合物：0.1 mg/m <sup>3</sup> 不溶性化合物：0.2 mg/m <sup>3</sup> 亜硫化ニッケル：0.1 mg/m <sup>3</sup> 有害大気汚染物質指針(環境省) ニッケル化合物：0.025 µgNi/m <sup>3</sup> 作業環境測定 管理濃度：0.1 mg/m <sup>3</sup>	比重：8.85～8.9 沸点：2,730～3,075℃ 融点：1,453～1,455℃ 水への溶解度：g/L (18～20℃) 可溶性ニッケル化合物 塩化ニッケル：642 硝酸ニッケル：485 硫酸ニッケル：275 不溶性ニッケル化合物 炭酸ニッケル：0.093 水酸化ニッケル：0.013 硫化ニッケル：0.004		
別名			
サンプリング		分析	
捕集ろ紙： 石英繊維ろ紙(東京ダイレック 2500 QA T-UP、φ55mm) 捕集速度：17.3 L/min(面速 19cm/s)		【1法】 混酸(6M 硝酸:4M 塩酸=1:1)20 mL 加え 90℃以上の温水中 2 時間加熱(時々攪拌)し、5%硝酸で 50 mL にメスアップ後、ICP-AES 測定 【2法】 塩酸 3 mL・硝酸 1 mL(=王水)で分解後、硝酸 6 mL 加え、140℃加温し乾固直前まで分解。 ※塩酸 3 mL、フッ化水素酸 1 mL を加え加温、加温しながら過酸化水素を滴下し加温分解。 ※からの操作を 4 回繰り返した後、5%硝酸で 50 mL にメスアップし、ICP-AES 測定	
精度 検出下限(3σ) 1.3 µg/L 定量下限(10σ) 4.2 µg/L 定量下限 (気中濃度) 173L 採気時：0.0012 mg/m <sup>3</sup>		分析条件 機器：ICP-AES Agilent 720 推奨測定波長：221.648 nm 内部標準：Yb (328.937) 定量法：内部標準補正法 RF パワー：1.20 kW プラズマフロー：Ar (15.0 L/min) 検量線 5 mg/L 3 mg/L 1 mg/L 0.5 mg/L 0.1 mg/L 60 µg/L 40 µg/L 20 µg/L 10 µg/L 0 µg/L (以上、ニッケルとして) 内部標準物質 イッテルビウム 1 mg/L	
適用：作業環境測定 (個人ばく露測定は、平成 18 年度のニッケル化合物の検討結果報告書を参照)			
妨害：-			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・NIOSH Manual of Analytical Methods 7300</li> <li>・NIOSH Manual of Analytical Methods 7301</li> <li>・NIOSH Manual of Analytical Methods 7303</li> <li>・作業環境測定ガイドブック 4 金属類</li> <li>・中央労働災害防止協会「ニッケル化合物分析法に関する検討結果報告書」</li> <li>・中央労働災害防止協会「作業環境中ニッケル化合物の測定方法について」</li> </ul>			

621

作成日：平成27年2月28日