

有害性評価書

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：1455 °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）

- ア 火災危険性：粉塵は引火性である。火災時に有毒なフェュームが発生することがある。
- 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：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気が発生することがある。

3. 生産・輸入量／使用量／用途（化工日 2015）

生産量（金属ニッケル）：46,418 t（2013 年）

輸入量（金属ニッケル）：35,238 t（2013 年）

用途：特殊鋼、鋳鍛鋼品、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 4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

〈吸収〉

吸入ばく露

- ・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 $1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 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、気道からの吸収は無視できると考えられる（SIDS 2008）。

経口投与

- ・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 %、その他の場合は0.05 %と考えられる（SIDS 2008）。

経皮投与

- ・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、皮膚接触による金属ニッケルの吸収率は0.2 %と考えられる（SIDS 2008）。

(参考)

ニッケル化合物

〈吸収〉

- ・ 実験動物による、空気動学的直径 $5\text{ }\mu\text{m}$ 以下(呼吸性分画)の硫酸ニッケル、塩化ニッケルの吸入ばく露での吸収率は97-99 %と高い (SIDS 2008)。
- ・ 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 %が吸収された (SIDS 2008)。

〈分布〉

- ・ 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、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、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)。

〈排泄〉

- ・ 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纖毛作用によって除去される。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 日と見積もられる。排出はニ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)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するニッケルの急性毒性試験結果を以下にまとめる(SIDS 2008) (RTECS 2009) (NTP 1994)。

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

	体重	体重 LDLo 200 mg/kg 体重	
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
気管内 LD ₅₀	情報なし	LDLo 4 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重

健康影響

- 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(RTECS 2009)。

イ 刺激性および腐食性

- 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皮膚刺激性を観察しない(SIDS 2008)。

ウ 感作性

- 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(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った。

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）

吸入ばく露

- 雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0, 0.1, 0.4, 1.0 mg Ni/m³ 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/m³ 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/m³ が示された(A.R. Oller et al 2008) (IARC 2012)。
- 0.13 mg/m³ 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 2009)。
- 雌 C57B1 マウス 20 匹に 15mg/m³ 純度 99%、粒径 4μm 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、吸入ばく露した。肺腫瘍は観察されなかった。対照群は置かなかった(Hueper 1958) (IARC 1990)。
- 雌雄各 50 匹 Wistar ラットと雌 60 匹 Bethesda black ラットを 15 mg/m³ 純度 99%、粒径 4 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、1976)。

経口投与

- ・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た(産衛 2009)。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・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 (NITE 2008) (MAK 2006)。

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	—

—：陰性 +：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・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 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)、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、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) (MAK 2006) (産衛 2009)。
- ・雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m³ 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 0.4 mg Ni/m³ 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 0.4 mg Ni/m³ 群で 副腎皮質腫瘍(良性と悪性の合計 7/54)が認められた。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)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・雌 Wistar ラット 50 匹に 1 回あたり 7.5mg (純度不明)の金属ニッケル粉末を週 1 回、10 週間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 et al. 1987) (IARC 1990) (産衛 2009) (IARC 2012)。

ク 神経毒性

- ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。

ケ その他の試験

- ・ 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（平均粒径 4～5 μm 、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ ）は用量に依存した形質転換細胞の増加（20 $\mu\text{g Ni/mL}$ で 3%）を示した（NITE 2008）（MAK 2006）。

(2) ヒトへの影響(疫学調査および事例)

ア 急性毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

イ 刺激性および腐食性

- ・ 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告がある（産衛 2009）。

ウ 感作性

- ・ 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。アレルギー性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経路やばく露量の推定は困難である（産衛 2009）。
- ・ 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、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く、因果関係を特定するには不十分である（産衛 2009）。
- ・ 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、ニッケルイオンが溶出する場合に起こり得る。ニッケルの皮膚浸透は汗、溶剤、洗剤、非開放（手袋着用等による）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、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ど引き起こさない（ニッケル協会）。

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）

- ・ ニッケル酸化物や金属ニッケルの 0.04 mg/m^3 以上の濃度に長期ばく露されている作業者では、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）。

オ 生殖毒性

- ・ 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 2014)。
- ・ ロシア北極圏のニッケル精錬所での湿式冶金の作業員による横断研究を実施し、ニッケルにばく露された女性作業員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、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評価が妨げられていると報告している(産衛 2014)。
- ・ 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 = 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・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 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 = 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の有意な増加は認められなかった(産衛 2014)。

カ 遺伝毒性

- ・ 鼻腔がんが報告された Outokumpu 製錬所(フィンランド)で、作業員の口腔粘膜上皮細胞の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)。

キ 発がん性

- ・ 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国際委員会」(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man、1990 ; 以下 Doll 委員会)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おらず、ニッケル化学形態別のばく露に関する情報もない。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、作業員の工程間の移動もあり、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する情報の欠如がある(産衛 2009)。
- ・ 金属ニッケルのみにばく露された米国 Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant 作業員の追跡調査によると、1 mg Ni/m³ 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

との間に有意な関連は見られない(産衛 2009) (IARC 2012)。

- ・ 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、金属ニッケルとニッケル酸化物の両方(濃度範囲 0.006–1.5 mg Ni/m³)にばく露された作業者 31,000 人の肺がんリスクは、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の調整のためニッケル作業者の居住・就業地域に限定した地方対照群と比べると、肺がん死亡率に有意差は認められなかった(MAK 2006)(産衛 2009)(IARC 2012)。
- ・ 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、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 2009) (IARC 2012)。

発がんの定量的リスク評価

吸入ユニットリスク

精錬粉塵 $2.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (IRIS 1991)

ニッケル化合物 $4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (WHO/AQG-E)

ニッケル(およびその化合物) $2.6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (CalEPA 2011)

発がん性分類

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

ニッケル化合物 グループ 1 (2012)

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 13th : 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)

ク 神経毒性

- ・ 調査した範囲では、報告は得られていない。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 金属ニッケル 1.5 mg/m³ (2001 年設定) (ACGIH 2015)

不溶性ニッケル 0.2 mg/m³

水溶性ニッケル 0.1 mg/m³

二硫化三ニッケル 0.1 mg/m³

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

mg/m³、不溶性ニッケル 0.2 mg/m³、二硫化三ニッケル 0.1 mg/m³、水溶性ニッケルは 0.1 mg/m³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 を勧告するに足る十分なデータはない。

日本産業衛生学会：ニッケル 許容濃度 1 mg/m³ (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)
10⁻³ 過剰発がん生涯リスクレベル 10μg Ni/m³
10⁻⁴ の過剰発がん生涯リスクレベル 1μg Ni/m³
*: 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 0.01 mg Ni/m³
水溶性以外のニッケル化合物 0.1 mg Ni/m³
気道感作性第 2 群、皮膚感作性第 1 群、生殖毒性 第 3 群(2014)

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。

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 0.027 mg Ni/m³であることより、UF 2.5 で除し、0.0108 mg Ni/m³ 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/m³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/m³ 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/m³、水溶

334 性以外のニッケル化合物では 0.1 mg Ni/m³を勧告する。

335

336

337 DFG MAK : 設定なし (MAK 2015)

338 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、

339 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
340 がんリスクがあると推測できる物質) としている。

341

342 NIOSH REL : 0.015mg/m³ (NIOSH)

343

344 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 Registry: Toxicological Profile for Nickel
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)
(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 (inhalation 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)

345

346

347
348
349

有害性総合評価表

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	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 調査した範囲内で情報はない 経口毒性：LD₅₀ = >9000 mg Ni/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LCL₀ 10 mg/m³ (2h) 経口毒性：LDL₀ 200 mg/kg 体重 <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。
イ 刺激性/ 腐食性	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。
ウ 感作性	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。
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)	反復投与毒性： 金属ニッケル LOAEL=0.1 mg Ni /m³(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/m³ 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 /m³ 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/m³ が示された。 不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換 (10)

	評価レベル $=7.5 \times 10^{-4} \text{ mg Ni/m}^3$ 計算式： $0.1 \times 6/8 \times 1/100 = 7.5 \times 10^{-4}$
オ 生殖毒性	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。
カ 遺伝毒性	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。
キ 発がん性	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。 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 <u>閾値ありの場合</u> 金属ニッケル NOAEL=0.1 mg Ni/m^3 根拠：雌雄 Wistar ラット(各群 50 匹)に、0、0.1、0.4、1.0 mg Ni/m^3 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^3 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^3 群で副腎皮質腫瘍(良性と悪性の合計 7/54)が認められた。 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) 評価レベル $=7.5 \times 10^{-4} \text{ mg Ni/m}^3$ 計算式： $0.1 \times 6/8 \times 1/100 = 7.5 \times 10^{-4}$ <u>閾値なしの場合</u>

	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 : $10^{-4}/2.4 \times 10^{-4} = 0.42$ この値を基に労働補正 (呼吸量 : $10/20 \times$ 労働日数 : $240/365 \times$ 労働年数 : $45/75 = 0.2$) を行う。 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 = $2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 / $0.2 = 0.42/0.2 = 2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
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	ACGIH TLV-TWA : 金属ニッケル $1.5 \text{mg}/\text{m}^3$ (2001 年設定) (ACGIH 2015) 不溶性ニッケル $0.2 \text{mg}/\text{m}^3$ 水溶性ニッケル $0.1 \text{mg}/\text{m}^3$ 二硫化三ニッケル $0.1 \text{mg}/\text{m}^3$ 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 $1.5 \text{mg}/\text{m}^3$、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 を勧告するに足る十分なデータはない。 日本産業衛生学会 : 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) 10^{-3} 過剰発がん生涯リスクレベル $10 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ 10^{-4} の過剰発がん生涯リスクレベル $1 \mu\text{g Ni}/\text{m}^3$ * : 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 $0.01 \text{mg Ni}/\text{m}^3$ 水溶性以外のニッケル化合物 $0.1 \text{mg Ni}/\text{m}^3$ 気道感作性第 2 群、皮膚感作性第 1 群、生殖毒性 第 3 群(2014) 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。 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^3 であることより、UF 2.5 で除し、0.0108 mg Ni/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^3 であることより、UF 5(LOAEL から NOAEL の外挿 $2 \times$ ヒトへの外挿 2.5)とし、0.1 mg Ni/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 mgNi/m^3、水溶性以外のニッケル化合物では 0.1 mg Ni/m^3 を勧告する。 DFG MAK : 設定なし (MAK 2013) 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。 NIOSH REL : 0.015 mg/m^3
--	--