

急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Nickel carbonyl (13463-39-3)

ニッケルカルボニル

Table AEGL 設定値

Nickel carbonyl 13463-39-3 (Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	0.1	0.072	0.036	0.009	0.0045
AEGL 3	0.46	0.32	0.16	0.04	0.02

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠 (要約) :

ニッケルカルボニルは、一酸化炭素と金属ニッケルとの反応により生成し、ニッケルの精錬、アクリル酸エステルやメタクリル酸エステルの合成、他の有機合成において使用される。ニッケルカルボニルは、空气中で金属ニッケルと一酸化炭素に速やかに分解される（分解率は室温で50%、150～200℃で100%）。ニッケルカルボニルの分解速度は、空气中の一酸化炭素濃度に反比例し、一酸化炭素非存在下では約1分で分解される。このように、ニッケルカルボニルは、空气中では金属ニッケルに変わる速度が速いため、ニッケルカルボニルそのものに曝露される可能性は低い。

ヒトにおけるデータは、症例報告に限られており、大半はニッケルに係わる労働者のものであるが、ニッケルカルボニルの毒性が極めて強いことを裏付けるものである。これらの症例報告には、明確な曝露期間のデータが含まれていない。得られたデータから、ニッケルカルボニルは、曝露に関して危険を察知させる特性は、極めて少ないか、まったく有していないことが示唆されており、その存在を臭いで感じることなく、重大な毒性の徴候や症状が現れることが知られている。また、ヒトの症例調査によると、毒性の徴候が初めて現れた後に死に至る可能性のある重大な影響が現れるまでの間に、しばしば潜伏期間が認められている。ニッケルカルボニルによって引き起こされる急性毒性の主要な標的は、肺であると思われるが、肺以外の臓器の関与も報告されている。ニッケルカルボニル固有の毒性のメカニズムは不明であるが、肺組織への損傷が関係していると思われる。

動物におけるデータは、致死性と発生毒性に関するものしかない。ラット、マウス、ネコ、ウサギの半数致死濃度（LC₅₀）値が得られている。これらの種の30分間LC₅₀値は、33.6～266 ppmである。これらの致死データは、吸入されたニッケルカルボニルに対する致死反応には著しい種差があり、小型の種ほど感受性が高いことを示している。妊娠中の雌親の単回曝露により、ラット（11.2～42 ppmで30分間）とハムスター（8.4 ppmで15分間）で、発生毒性が示されている。ハムスターでは、致死濃度または致死に近い濃度で曝露した雌親に発生毒性が認められ、ラットでは、非致死濃度で曝露した雌親の出生仔に発生毒性が認められている。ラットの雌親の健康状態に関する情報が示されていないため、ニッケルカルボニルへの曝露に対する母体と胎仔間の相対的な感受性を究明することはできなかった。

疫学的データは、ニッケルカルボニルの吸入によりヒトにがんが発生するという主張を裏付けていない。ニッケルに係わる労働者における呼吸器がんの調査によって、ニッケルカルボニルよりも、ニッケル粉塵、硫化ニッケル、亜硫化ニッケルの方が、呼吸器がんとの関連性が高く、ニッケルカルボニルは、ニッケル精錬所の労働者にみられた発がんに関する原因物質ではないと考えられることが示唆されている。ラットにおける数少ないデータは、ニッケルカルボニルへの急性または長期曝露による肺発がん性を示す証拠としては曖昧である。ヒトおよび動物に関して、ニッケルカルボニルの発がん性を定量的に評価したデータは得られていない。

ニッケルカルボニルについては、複数の曝露時間にわたる曝露-反応データが得られておらず、時間スケーリングの指数（n）を経験的に導出することができなかった。全身に作用する刺激性の蒸気やガスの多くは、曝露濃度-曝露時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、指数nは0.8～3.5の範囲の値をとる（ten Berge et al. 1986）。経験的に導出された指数nがないため、短い曝露時間に外挿する場合はn = 3、長い曝露時間に外挿する場合はn = 1として、時間スケーリングを行った。

AEGL-1値を導出するためのデータは、ヒトでも動物でも得られていない。ヒトのデータでも動物のデータでも、ニッケルカルボニルには極めて強い毒性があることが示されている。ヒトの曝露について発表された報告からは、嗅覚などの感覚で認知されないうちに、毒性の症状が起こる可能性があることが示されている。曝露直後には症状が現れず、曝露後12時間も経ってから重度の肺水腫や肺出血が現れることがある。したがって、AEGL-1値は推奨されない。

致死濃度または致死に近い濃度で曝露したラットとハムスターにおける、催奇形性と胎仔毒性に関する知見が報告されている。ヒトに関しては、AEGL-2に整合する影響を明確に特定できるデータは、得られていない。

AEGL-2値の導出は、マウスを2.17 ppmのニッケルカルボニルに30分間曝露した試験 (Kincaid et al. 1953) に基づいた。この試験では、6.51～12.6 ppmの曝露濃度で、濃度依存的な致死反応が認められたが、最低濃度 (2.17 ppm) ではマウスは死亡しなかった。6.51 ppmの濃度では15匹中2匹が死亡し、著者は、30分間LC₅₀値を約9.4 ppmと推算した。2.17 ppm曝露群のマウスの組織病理学的検査は行われていないが、Kincaidら (1953) と、BarnsおよびDenz (1951) は、ニッケルカルボニルへの曝露後に死亡したラットに、胸水、重度の肺うっ血、肺水腫がみられたことを報告している。したがって、2.17 ppm での30分間曝露が、試験した動物種の中で最も感受性が高いマウスに肺損傷を引き起こす可能性はあるが、不可逆的で有害な影響は起こらないと考えられる推定曝露量として妥当であると判断した。Kincaidらの複数回曝露試験で示されているように、この濃度以上でマウスを反復曝露しても、致死反応は起きていない。肺損傷は、ニッケルカルボニルに対する一連の毒性反応の一つであり、AEGL-2値を導出する上で適切かつ重要な影響であると思われる。得られた致死データは、マウスが感受性の高い種であることを示唆している。このことと、致死率と体重の間に反比例の関係があることがKincaidらの分析により示されていることから、種間不確実係数としては3を適用するのが妥当であると考えられた。得られたデータに基づいて個体差を評価することは難しいが、ニッケルカルボニルが肺組織に及ぼす影響やそれが引き起こされる曝露量については、個体差はそれほど大きくないと想定して、種内不確実係数として3を適用した。職業曝露データによって、得られたAEGL-2値が十分に保護的な値であることが示唆されている。AEGL-2のレベルについて定義されている影響と発生毒性の可能性に関するデータが不足していることを考慮して、AEGL-2値の導出では修正係数3を適用した。

AEGL-3値の導出は、マウスのニッケルカルボニルへの30分間曝露により推定された致死閾値 (3.17 ppm) (Kincaid et al. 1953) に基づいた。致死データは、いくつかの動物種 (ラット、マウス、ウサギ、ネコ) で得られている。総不確実係数10を適用した (それぞれの不確実係数である3は、10の対数平均である3.16の近似値であり、よって、 $3.16 \times 3.16 = 10$) 。得られたデータの解析から、マウスは最も感受性の高い種であることと、大型の動物種ほど感受性が低い傾向があることが示唆された。最も感受性の高い種のデータを使用していることと、得られた各LC₅₀値に約8倍の開きがあることから、ニッケルカルボニルに対する感受性の個体差を考慮して、総不確実係数10を適用した。種間と種内の不確実係数がそれぞれのくらい総不確実係数に寄与しているかを明確にするデータは、得られていない。

数少ないデータから、ニッケルカルボニルを吸入させたラットに、肺腫瘍が発生することが示唆されている。ニッケルカルボニルに単回大量曝露したラットに、腫瘍性の反応が起きたことを、曖昧ながら示唆する知見がある。ただし、単回急性曝露に関して妥当かつ定量的な発がんリスク評価を行うことは、現在では不可能である。ニッケル化合物には、亜硫化ニッケルやニッケル精錬で生じる粉塵の様に、動物におけるデータと疫学的調査に基

づいて、ヒトに対する発がん物質であると考えられるものもあり、一方、ニッケルカルボニルなどの様に、乏しい動物データに基づいて、ヒトに対する発がん物質である可能性があると考えられるものもある。ヒトに対する発がん物質の分類は、動物のデータと疫学的データの評価に基づいており、後者では、ニッケル粉塵（主成分は亜硫化ニッケル）に曝露されたニッケル精錬所の労働者における肺がんと副鼻腔がんのリスク上昇が示されている〔米国環境保護庁（EPA）1991〕。ニッケルカルボニルの定量的な発がんリスク評価は、データが不足しているため、行われていない。Doll（1984）および欧州共同体委員会（CEC 1990）による疫学的調査の評価から、ニッケルカルボニルは、ニッケル精錬所の労働者における副鼻腔がんのリスク上昇の原因ではないと考えられると結論されている。したがって、発がんリスクは、AEGL値の導出の基準としなかった。Tableに、AEGL値と毒性評価項目をまとめて示す。

注:本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード(ICSC)および急性曝露ガイドライン濃度(AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0064&p_version=2

AEGL(原文)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/nickel_carbonyl_final_volume6_2007.pdf