

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report**

NICKEL DINITRATE

CAS No: 13138-45-9

May 2009

欧州連合
リスク評価書（2009年5月最終承認版）
硝酸ニッケル（Ⅱ）

Nickel dinitrate

CAS No: 13138-45-9

EINECS No: 236-068-5

RISK ASSESSMENT

Final version

May 2009

Chapters 0, 1, 2, 4, 5, 6 & 7 – human health only

Danish Environmental Protection Agency

FINAL APPROVED VERSION

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2015年10月

本部分翻訳文書は、Nickel dinitrate (CAS No: 13138-45-9)に関する EU Risk Assessment Report, (2009)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「ヒトの健康への影響評価」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/nickeldinitratereport424.pdf

を参照のこと。

4.1.2 ヒトの健康への影響評価

本セクションでは、硝酸ニッケルの健康への影響評価について述べる。硝酸ニッケルを被験物質として行われた試験について、以下に述べる。EU規則793/93に基づき、現在、レビューの対象となっている他のニッケル化合物には、ニッケル金属、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、炭酸ニッケルがある。硝酸ニッケル以外のニッケル化合物を被験物質として行われた試験の結果は、硝酸ニッケルの影響評価に関係する可能性がある。他のニッケル化合物を被験物質として行われた試験は、それぞれの化合物のリスク評価報告書か、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』のいずれかで述べることにする。他のニッケル化合物で得られた結果は、関係があるとみなした場合には、考察のセクションで述べられることがあり、硝酸ニッケルに関する最終的な結論に影響する可能性がある。

硝酸ニッケルの情報は、欧州の硝酸ニッケル製造業者からほとんど提供されていない。しかし、ニッケルとニッケル化合物全般に関する情報は、金属業界から豊富に提供されている。また、ニッケルとニッケル化合物に関する補足的データも、大量に公表されている。TOXLINEで、「nickel」(ニッケル)と「toxicity」(毒性)で検索すると2538件、「nickel」と「effects」(影響)で検索すると5077件、「nickel」と「sensitisation」(感作性)で検索すると約16000件がヒットした。これらのデータの多くは、UK HSE(1987)、IARC(1990)、IPCS(1991, 1996)、US ATSDR(1995)、Nordic Expert Group(Aitio, 1995)などの良質なレビューの中で精査されている。ニッケルが皮膚に及ぼす影響についても精査されている(Maibach and Menné, Eds., 1989)。ニッケル生産者環境研究協会(Nickel Producers Environmental Research Association, NiPERA)は、Eurométaux と共同で、欧州委員会向けに、ニッケルやニッケル化合物の基準策定に係る資料も作成している(NiPERA, 1996)。Toxicology Excellence for Risk Assessment(TERA)が、Metal Finishing Association of Southern California Inc.、米国環境保護庁(US-EPA)およびカナダ保健省(Health Canada)向けに、可溶性ニッケル塩の毒性学的レビューを作成している(TERA, 1999)。ヒトの健康に対するニッケルの有害性とリスクを証明するのに不可欠なデータの多くは、すでに十分に評価されていると思われるため、本リスク評価報告書では、

上述のレビューを広範に利用し、それに加えて一次文献(関連があると判断したもの)を検討した。そのため、必ずしも本リスク評価報告書で引用した試験のすべてをチェックしたわけではなく、試験については、多くの場合、要約形式で記載した。レビューから引用した情報については、「～より引用」として、一次資料を示した。

硝酸ニッケルについては、レビューに供されているデータがほとんどないため、影響評価は、関連する他のニッケル化合物のデータを用いて行った。ニッケル陽イオンは、全身毒性の決定的因子であると想定される。実測濃度もしくは生物学的利用可能濃度が全身毒性に関しては重要であり、理想的にはそうした濃度を根拠として実験動物やヒトにおける影響評価を行うべきである。ニッケルはさまざまな形態で存在し、他の形態より生物学的利用能が高い形態もある。生物学的利用能は、個々のニッケル化合物のさまざまな特性に左右される。溶解性は、ニッケルイオンの遊離、ひいてはニッケルイオンの全身的な生物学的利用能に、特に重要であると考えられる。理想的には、生体体液へのニッケル化合物の溶解性に関するデータが望まれるところであるが、優先して評価されるべき 5 つのニッケル化合物のいずれについても、生体体液への溶解性に関するデータが得られていない。リスクの総合判定を行う際には、水への溶解性データから、生体体液への溶解性を予測することになる。しかし、水に不溶もしくは難溶な化合物が、生体体液にはより高い溶解性を示し得ることが、一部のデータによって示唆されていることから、そうした溶解性の予測は正しくない可能性があることに留意する必要がある。

局所的影響に関しては、ニッケルイオンが、すべての状況において毒性影響に関与しているわけではないと思われる。したがって、個々のニッケル化合物について局所的影響を評価するときは、ケースバイケースで、他のニッケル化合物に関するデータの使用を考慮する。

結果の記載に当たっては、p 値が 0.05 未満で統計的に有意な結果に対してのみ、「有意」という用語を用いた。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝および分布

4.1.2.1.1 吸収

4.1.2.1.1.1 動物試験

4.1.2.1.1.1.1 吸入

硝酸ニッケルを吸入させてニッケルの吸収と滞留を検討した試験の情報は、得られなかった。

4.1.2.1.1.1.2 経口

雄の Wistar ラットに 10 mg のニッケル(5%デンプン生理食塩水溶液中硝酸ニッケル)を単回強制経口投与した試験では、吸収率が 34%であった(Ishimatsu *et al.*, 1995)。

4.1.2.1.1.1.3 経皮

硝酸ニッケルの皮膚接触による吸収と滞留に関する試験の情報は、得られなかった。

4.1.2.1.1.2 ヒトのデータ

ヒトにおける硝酸ニッケルの吸収と滞留に関するデータは、得られなかった。

4.1.2.1.1.3 *in vitro* 試験

Tanojo *et al.*(2001)は、連続フロースルー拡散セル装置を用い、数種類のニッケル塩(硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル)について、ヒト死体の脚から切り取った皮膚の角質層を通過する *in vitro* 浸透量を定量した。ドナー液には硝酸ニッケル六水和物の水溶液(Ni²⁺濃度が 1%)が、レセプター液には純水が用いられた。ドナー液、レセプター液、および角質層において、ニッケル濃度が分析された。96 時間後、処理量のうち、82.5%がドナー液から、0.5%がレセプター液から、1%が角質層から回収され、総回収率は約 84%であった。

4.1.2.1.2 分布と排泄

硝酸ニッケルにヒトや実験動物を曝露して、体内分布と排泄を検討した試験のデータは、得られなかった。

4.1.2.1.2.1 経胎盤移行

塩化ニッケルを投与されたげっ歯類で、経胎盤移行が示されており、また、ニッケルがヒト胎盤を通過することも示されている。経胎盤移行については、『Risk Assessment Report on nickel chloride(塩化ニッケルのリスク評価報告書)』および『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』の中で詳細に取り上げられる。

4.1.2.1.2.2 細胞への取り込み

TERA(1999)によると、動物細胞へのニッケルの取り込みは、金属イオン輸送系による取り込み、膜を介した親油性ニッケル化合物の拡散、食細胞活動の3つの機序によって起こり得る。細胞への取り込みは、可溶性ニッケル化合物と不溶性ニッケル化合物では異なり、不溶性ニッケル化合物は、食作用によって細胞に取り込まれるが、可溶性ニッケル化合物は、食作用ではなく、輸送系または膜を介した拡散によって細胞に取り込まれる。細胞への取り込みについては、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』で詳細に述べられる。

4.1.2.1.3 考察と結論

硝酸ニッケルのトキシコキネティクスは、ほとんど検討されていない。

4.1.2.1.3.1 吸収

4.1.2.1.3.1.1 吸入

ヒトや実験動物に硝酸ニッケルを吸入させてニッケルの吸収率を検討した試験のデータは、得られなかった。

気道への粒子の沈着は、空気動学的直径の質量中央値(MMAD)を始めとした粒子特性に左右され、気道から血流中へのニッケルの吸収は、吸入されたニッケル化合物の溶解性に左右される。硝酸ニッケルなどの可溶性ニッケル化合物は、吸入曝露の場合、気道から吸収されることが予想される。

ラットを用いた硫酸ニッケルの試験(Medinsky *et al.*, 1987)では、硫酸ニッケル(生理食塩水を媒体とした溶液)を気管内点滴注入により投与すると、投与した硫酸ニッケルのうち50～80%が用量依存的に気道から吸収されることが示されている。また、ラットを用いた塩化ニッケルの試験(Carvalho & Ziemer, 1982; English *et al.*, 1981; Clary, 1975)では、塩化ニッケルを気管内点滴注入により投与すると、投与した塩化ニッケルのうち最大で約97%が気道から吸収されることが示されている。塩化ニッケルへの吸入曝露によるニッケルの吸収が、気管内点滴注入による場合と同様であると仮定すると、塩化ニッケルを吸入した場合の気道からのニッケルの吸収は、約97%と高い可能性がある。さらに、硫酸ニッケルの吸入試験(Benson *et al.*, 1995)では、ラットおよびマウスにおける肺からの硫酸ニッケルのクリアランスが大きいことが示されている(ラットでは最大99%、マウスでは80～90%)。吸入試験に

おける肺からの硫酸ニッケル粒子(MMAD が 2.0~2.4 μm の吸入可能な粒子)のクリアランスが、沈着や粘液線毛作用によるものではなく、吸収によるものと仮定すると、硫酸ニッケルを吸入した場合の肺からのニッケルの吸収は、最大 99%と高い可能性がある(ニッケルとして、ラットでは最大 0.11 mg/m^3 、マウスでは最大 0.22 mg/m^3 の濃度で)。詳細については、『Risk Assessment Reports on nickel sulphate and nickel chloride(硫酸ニッケルと塩化ニッケルのリスク評価報告書)』および『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

結論としては、塩化ニッケルと硫酸ニッケルについて得られたデータから、これらの化合物を吸入した場合のニッケルの吸収率は、最大 97~99%と高い可能性があることが示されている。吸収率については、明らかに吸入空気中のニッケル化合物の濃度と曝露期間の両方に依存的であることに留意する必要がある。リスクの総合判定には、空気動学的直径が 5 μm 以下(吸入画分)の粒子の硝酸ニッケルに吸入曝露した場合における気道からのニッケルの吸収率として、100%という値を考慮に入れる。non-respirable fraction 空気動学的直径が 5 μm より大きい(非吸入画分)ニッケル粒子については、大部分が粘液線毛作用によって気道から排除されて、胃腸管に移動、吸収されるため、気道からのニッケル粒子の吸収は無視できると考えられる。したがって、非吸入画分については、粘液線毛作用によって気道から 100%排除されて胃腸管に移動すると考えられ、経口吸収の値が適用される。

詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

4.1.2.1.3.1.2 経口

ラットに硝酸ニッケルを経口摂取させて、ニッケルの吸収率を調べた試験(Ishimatsu *et al.*, 1995)では、5%デンプン生理食塩水溶液中を媒体として投与したときの吸収率が、34%であった。ヒトにおけるデータは、得られていない。

経口曝露による硫酸ニッケルの吸収率は、空腹時に硫酸ニッケルを飲水投与すると、27%と高くなることがあり、非空腹時に硫酸ニッケルを食餌とともに投与すると、吸収率が約 1~5%になるようである。詳細については、『Risk Assessment Reports on nickel sulphate(硫酸ニッケルのリスク評価報告書)』および『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports(個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

ボランティアを対象に行われた試験(Nielsen *et al.*,1999)では、投与したニッケル化合物が記

載されていないが、空腹時にニッケルを飲水投与すると、投与量の 25.8%が尿中に排泄されたのに対し、ニッケルを食事に混合して投与すると、投与量の 2.5%が尿中に排泄された。Diamond *et al.* (1998)は、生物動力学的モデルを用い、ヒトを対象に行われたいくつかの試験のデータに基づいて、ニッケルの吸収率を推定している。その結果、投与したニッケルの吸収率は、絶食後にニッケルを経口摂取した場合は 12~27%、食事中(または食事時間の近く)に食物、飲料水、またはカプセルにより経口摂取した場合は 1~6%と推定された。詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

結論としては、得られたデータから、空腹時に飲水投与されたニッケルの吸収率は最大約 25~27%と高く、非空腹時や食事と一緒に(または食事時間の近く)に投与されたニッケルの吸収率は約 1~6%であることが示されている。リスクの総合判定には、空腹時に硝酸ニッケルに曝露されるというシナリオを想定し、硝酸ニッケルへ経口曝露された場合の胃腸管からのニッケルの吸収率として、30%という値を考慮に入れる。他の曝露シナリオを想定した場合はいずれも、胃腸管からのニッケルの吸収率として、5%という値を用いる。

詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

4.1.2.1.3.1.3 経皮

経皮吸収について考えるときは、皮膚へのニッケルの浸透と、ニッケルが皮膚を介して血流中に輸送される経皮輸送とを区別する必要がある。詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

硝酸ニッケルに皮膚接触した場合のニッケル吸収率に関する具体的な情報を示す、ヒトや実験動物を対象に行われた *in vivo* 試験のデータは、得られていない。ヒト皮膚(死体の足の皮膚の角質層)を用いた *in vitro* 試験(Tanojo *et al.*, 2001)では、96 時間後、塗布量のうち約 82.5%がドナー液、約 0.5%がレセプター液、1%が角質層に回収された。

硫酸ニッケルとニッケル金属を被験物質とし、ヒトを対象に行われた近年の *in vivo* 試験(Hostýnek *et al.*, 2001a, 2001b)では、塗布量の大半は、24 時間後に皮膚表面に残存しているか、角質層に浸透もしていることが認められている。詳細については、『Risk Assessment Reports on nickel sulphate and nickel metal(硫酸ニッケルとニッケル金属のリスク評価報告書)』を参照のこと。

ヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験では、塗布量の大半がドナー液中に残存し、少量のみレセプター液から検出されたことから、ヒトを対象に行われた *in vivo* 試験の知見が裏付けられた。また、*in vitro* 試験でも、皮膚接触による吸収にかなりの時間がかかる可能性があることが示されている。詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

結論としては、得られたデータから、皮膚接触によるニッケルの吸収はさまざまなニッケル化合物である程度起こる可能性があるが、塗布量の大部分は皮膚表面や角質層に残存することが示されている。硝酸ニッケルへ皮膚接触した場合にどのくらいニッケルが吸収されるかを評価するには、データが少なすぎる。ヒト皮膚を用いて行われた可溶性ニッケル化合物(硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル)の *in vitro* 試験(Tanojo *et al.*, 2001)では、塗布量のうち約 98%がドナー液中に残存し、1%以下がレセプター液から検出され、1%未満が角質層に保持されることが示されている。EU が作成した改訂版技術指針書(Technical Guidance Document, TGD)によれば、皮膚に吸収されるがレセプター液中には移行しない量も、経皮吸収の推定量に含めなければならない。リスクの総合判定には、硝酸ニッケルに皮膚接触した場合のニッケルの吸収率として、2%という値を考慮に入れる。

詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

4.1.2.1.3.2 分布と排泄

ヒトや実験動物を硝酸ニッケルに曝露して体内分布や排泄を検討した試験のデータは、得られていない。

ニッケル化合物に職業曝露された労働者や、ニッケル化合物を吸入または気管内点滴注入された実験動物では、ニッケルは一般的に肺に沈着する傾向を示している。実験動物におけるニッケルの組織分布については、曝露経路(吸入・気管内点滴注入か、経口投与か)による差が多少認められているが、有意な差ではないように思われる。組織への集積率については、通常は 1 ppm 未満と低いことが示されている。ニッケルの組織中濃度の上昇が最も顕著な部位は、腎臓である。ニッケル濃度の上昇は、肺でも認められることが多く(経口投与であっても)、肝臓でも認められる。その他の組織では、ニッケル濃度の上昇は、あまり認められない。ヒトにおけるニッケルの組織分布については、情報がほとんど得られなかった。

吸収されたニッケルは、曝露経路に関係なく、いずれの場合でも尿中に排泄される。経口

摂取されたニッケルは、胃腸管からの吸収が比較的悪いため、ほとんどは糞便中に排泄される。ヒトにおいては、硫酸ニッケルを経口摂取した場合のニッケルの尿中排泄率は、空腹時に飲水投与すると投与量の 20~30%であったが、食事と一緒に、または食事時間の近くに投与すると投与量の 1~5%であった。硫酸ニッケルと塩化ニッケルに曝露された電気めっき工の小集団を対象に行われた生物学的モニタリングによって、ニッケルの尿中排泄の半減期は 17~39 時間と推定された。

吸入されたニッケル粒子の気道からの排出は、吸収、肺組織への吸着、粘液線毛作用とその後の飲み込みによる胃腸管への移動、および呼吸によって行われる可能性がある。

詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

4.1.2.2 急性毒性

NiPERA (1997) のレビューでも、TERA (1999) のレビューでも、可溶性ニッケル化合物の急性毒性については論じられていない。HSE (1987) のレビューでは、1 件の試験に言及している。

4.1.2.2.1 動物における試験

4.1.2.2.1.1 吸入

データは、得られていない。

4.1.2.2.1.2 経口

硝酸ニッケル六水和物を被験物質とした LD₅₀ 試験の情報が 1 件得られている (Smyth *et al.*, 1969)。硝酸ニッケル六水和物の LD₅₀ として 1620 mg/kg (ニッケルとして 330 mg/kg に相当) という値が報告されている。試験に用いた方法全般については、この文献の著者による既報 (Smyth *et al.*, 1962) に記載されている。4~5 週齢、体重 90~120 g で、非絶食下の雄の Carworth-Wistar ラット (5 匹/群) に、被験物質が胃挿管により投与された。14 日間の観察期間中の死亡率に基づいて、最も確度の高い LD₅₀ 値が推定された。この試験の方法は、いくつかの点で附属書 V の試験法から逸脱している (雄しか用いていない、投与前に絶食させて

いない)。

OECD テストガイドライン 423 (1996 年版、および附属書 V B.1 の 3) に準拠した急性毒性等級法による試験 (Phycher, 2003a, 2003b, 2003c) では、3 つの硝酸ニッケル配合物が、それぞれ蒸留水を媒体として強制経口投与された。3 つの硝酸ニッケル配合物は、硝酸ニッケル六水和物「乾性」結晶 (ニッケル含有量 20.1%)、硝酸ニッケル六水和物結晶 (ニッケル含有量 19.9%)、および市販品の硝酸ニッケル溶液 (ニッケル含有量 13.95%、pH 3.9) であった。この試験では、硝酸ニッケル六水和物として 2000 mg/kg 体重 (ニッケルとして 407 mg/kg 体重) が、開始用量に設定された。開始用量では、2 匹が死亡した。この結果を受けて、硝酸ニッケル六水和物として 200 mg/kg 体重 (ニッケルとして 40.7 mg/kg 体重) という用量が選択された。投与後、ラットは 15 日間にわたって観察された。その後、全ラットについて、肉眼による剖検が行われた。硝酸ニッケル六水和物結晶群では、投与後 4 日目に雄 1 匹が死亡し、運動失調、反射減弱、努力性呼吸の臨床症状が認められた。生残した 5 匹には、毒性の徴候は認められなかった。硝酸ニッケル六水和物「乾性」結晶群と硝酸ニッケル溶液群では、死亡も毒性徴候も認められなかった。この試験法のオプション 1 に従い、この用量で試験が中止された。試験は、200 mg/kg 体重の用量を用いており、OECD テストガイドライン 423 (2001) の試験法からも、改訂された附属書 V の試験法からも逸脱している (両試験法における規定用量は、それぞれ 300 mg/kg 体重と 500 mg/kg 体重)。

Table 4.1.2.2.1A: Summary of acute oral toxicity studies

Species	End point	Dose	Result	Reference
Rat Carworth- Wistar: 5 male	LD ₅₀	Nickel dinitrate hexahydrate	1620 mg/kg	Smyth et al. 1969
Rat Sprague- Dawley: 3 male, 3 female	Acute oral toxic class method	200 mg/kg bw Nickel dinitrate hexahydrate crystalline (19.9 % nickel)	1 male died No signs of toxic symptoms in the five surviving animals	Phycher 2003a
Rat Sprague- Dawley: 3 male, 3 female	Acute oral toxic class method	200 mg/kg bw Nickel dinitrate hexahydrate crystalline “dry” (20.1 % nickel)	No mortality, no signs of toxic symptoms	Phycher 2003b
Rat Sprague- Dawley: 3 male, 3 female	Acute oral toxic class method	200 mg/kg bw Nickel dinitrate solution (13.95 % nickel), pH 3.9	No mortality, no signs of toxic symptoms	Phycher 2003c

これらの結果に基づくと、硝酸ニッケルは、附属書 VI における「Xn; R22」(飲み込むと有害)

の分類基準を満たしている

4.1.2.2.1.3 経皮

データは得られなかった。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

試験データは、得られなかった。

4.1.2.2.3 急性毒性についての考察と結論

4.1.2.2.3.1 吸入

硝酸ニッケルの吸入による毒性については、動物を用いた試験の情報も、ヒトにおけるデータも得られなかった。したがって、硝酸ニッケル単独での結論を出すことができなかった。

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書からは、いずれのニッケル化合物についても、附属書 V に記載の急性毒性吸入試験法に準拠して、適切に実施された試験のデータは得られないと思われる。ただし、硫酸ニッケル六水和物を被験物質とした 16 日間の短期吸入試験 (NTP, 1996) のデータから、体重減少と気道への有害影響 (萎縮と炎症) に関するニッケルの LOAEC を 0.7 mg/m^3 と決定することができた。リスクの総合判定には、この値を考慮に入れる。この短期吸入試験は、反復曝露試験 (16 日間に 12 回の曝露) であるため、附属書 V に記載の方法 (単回 4 時間曝露) による試験に比較して、より重大な毒性が示されることが予想される。したがって、この反復曝露試験の結果を使用することは、安全側に考慮したやり方であると考えられる。

上述した反復曝露試験のデータは、分類に直接には役立たない。硝酸ニッケルの経口毒性データに基づき、吸入による吸収率が経口経路による吸収よりかなり大きいことが分かっていることと、さらに硫酸ニッケルを被験物質とした 16 日間吸入試験で致死性が認められたことを考慮して、化学物質の分類と表記に関する技術委員会 (Technical Committee for Classification and Labelling, TC C&L) は、硝酸ニッケルを有害物質として「Xn; R20」(吸入する

と有害)に分類することに同意している⁵。

硝酸ニッケルのリスク評価に、急性吸入毒性試験は、これ以上必要ないと思われる。

4.1.2.2.3.2 経口

硝酸ニッケルについて、1件のラット経口急性 LD₅₀ 試験と3件の経口による毒性等級法試験のデータが得られている。

Smyth *et al.*(1969)の試験では、硝酸ニッケルの LD₅₀ 値として 1620 mg/kg が示されている。この試験の方法は、いくつかの重要な点で、附属書 V に記載の方法から逸脱している(雄しか用いていない、投与前に絶食させていない)。同じ可溶性ニッケル化合物である塩化ニッケルを被験物質とした試験(FDRL, 1983a)と硫酸ニッケルを被験物質とした試験(FDRL, 1983b)では、雌の LD₅₀ 値は雄より低い値が報告されていることから、Smyth *et al.*(1969)の試験で雌が用いられていれば、硝酸ニッケルの LD₅₀ 値は、1620 mg/kg より低くなった可能性がある。さらには、経口曝露による取り込み量は、胃腸管内の食物の有無に大きく左右されることが知られている。絶食時の取り込み量が約 30%であるのに対し、非絶食時の取り込み量は、はるかに少なく、5%と推定されている(詳細についてはトキシコキネティクス のセクションを参照)。Smyth *et al.*(1969)の試験は、絶食させていないラットを用いているため、絶食させたラットを用いた試験よりも高い LD₅₀ 値が得られた可能性がある。結論として、Smyth *et al.*(1969)の試験は、附属書 V に記載の方法による試験と比較して、毒性が低く推定されていると考えられる。急性毒性等級法で試験した3つの配合物の LD₅₀ 値は、200~2000 mg/kg であった。

リスクの総合判定には、塩化ニッケルの結果(FDRL 1983a)に基づいて、ニッケルとして 43 mg/kg、硝酸ニッケル六水和物として 211 mg/kg という経口 LD₅₀ 値を考慮に入れる。

TC C&L は、硝酸ニッケルを有害物質として「Xn; R22(飲み込むと有害)」に分類することに同意している⁶。

⁵ この分類は、2007年2月に Technical Progress Committee(技術進歩委員会)によって採択された第30次 ATP[Adaptation to Technical Progress(技術的な進歩への適合)]の附属書 I の記載事項に含まれているが、欧州委員会による採択と Official Journal of the European Union(EU 官報)への掲載がまだ行われていない。

⁶ この分類は、第30次 ATP の附属書 I の記載事項に含まれている。

4.1.2.2.3.3 経皮

硝酸ニッケルの皮膚接触による毒性については、動物試験のデータも、ヒトにおけるデータも得られなかった。

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書からは、他のいずれのニッケル化合物についても、急性経皮毒性データは得られていないと思われる。経皮吸収率は非常に低いことが予想されるため、このエンドポイント(経皮毒性)はリスクの総合判定の考慮対象とならず、経皮経路による急性毒性について分類することは適切ではないと考えられる。

4.1.2.3 刺激性・腐食性

UK HSE(1987)、NiPERA(1996)、US ATSDR(1997)、および TERA(1999)のレビューでは、硝酸ニッケルの皮膚刺激性、眼刺激性、呼吸器刺激性は、いずれも考察されていない。

4.1.2.3.1 動物における試験

4.1.2.3.1.1 皮膚刺激性と眼刺激性

Table 4.1.2.3.A に要約した試験で、3つの硝酸ニッケル配合物、すなわち、硝酸ニッケル六水和物「乾性」結晶(ニッケル含有量 20.1%)、硝酸ニッケル六水和物結晶(ニッケル含有量 19.9%)、および市販品の硝酸ニッケル溶液(ニッケル含有量 13.95%、pH 3.9)について、皮膚刺激性と眼刺激性が調べられている。

皮膚刺激性は、附属書 V に記載の方法で行われた試験で調べられている(Phycher, 2003d, 2003e, 2003f)。硝酸ニッケルは、この試験で皮膚刺激性を示した。

眼刺激性は、附属書 V に記載の方法で行われた試験で調べられている(Phycher, 2003g, 2003h, 2003i)。硝酸ニッケルは、この試験で眼刺激性を示し、眼刺激性は、21 日間の観察期間の最終日にも認められた。

Table 4.1.2.3.A: Summary of skin and eye irritation studies

	Species	Test substance	Result	Grading (irritation scores)	Method	Reference
Skin	Rabbits, Adult New Zealand White: 3 male	Nickel dinitrate hexahydrate crystalline (19.9 % nickel)	Irritant	2.8 (erythema) 1.0 (oedema)	Annex V	Phycher 2003d
Skin	Rabbits, Adult New Zealand White: 3 male	Nickel dinitrate hexahydrate crystalline "dry" (20.1% nickel)	Irritant	3.1 (erythema) 1.1 (oedema)	Annex V	Phycher 2003e
Skin	Rabbits, Adult New Zealand White: 3 male	Nickel dinitrate hexahydrate solution (13.95% nickel, pH 3.9)	Irritant	3.1 (erythema) 2.2 (oedema)	Annex V	Phycher 2003f
Eye	Rabbits, Adult New Zealand White: 1 female	Nickel dinitrate hexahydrate crystalline (19.9 % nickel)	Irritant	2.0 (corneal opacity) 1.0 (iris lesion) 2.0 (conjunctival redness) 3.0 (conjunctival oedema)	Annex V	Phycher 2003g
Eye	Rabbits, Adult New Zealand White: 1 female	Nickel dinitrate hexahydrate crystalline "dry" (20.1% nickel)	Irritant	1.0 (corneal opacity) 1.0 (iris lesion) 2.0 (conjunctival redness) 2.7 (conjunctival oedema)	Annex V	Phycher 2003h
Eye	Rabbits, Adult New Zealand White: 1 female	Nickel dinitrate hexahydrate (13.95 % nickel, pH 3.9)	Irritant	1.3 (corneal opacity) 1.0 (iris lesion) 1.0 (conjunctival redness) 2.0 (conjunctival oedema)	Annex V	Phycher 2003i

上述した皮膚刺激性試験の結果から、硝酸ニッケルは、皮膚刺激性を有し、附属書 VI の、「Xi; R38」の皮膚刺激物質に係る分類基準を満たす(皮膚を刺激する)ことが示されている。

また、上述した眼刺激性試験の結果から、硝酸ニッケルは、眼刺激性を有し、附属書 VI の、「Xi; R36」の眼刺激物質に係る分類基準を満たす(眼を刺激する)ことが示されている。ただし、眼刺激性の影響が、21 日間の観察期間中に回復しなかったため、硝酸ニッケルは、「Xi; R41」(眼に重大な障害を及ぼすリスク有り)に分類するに値する。

4.1.2.3.2 ヒトのデータ

データは、得られていない。

4.1.2.3.3 その他のデータ

硝酸ニッケル溶液の pH 測定データが得られている。硝酸ニッケル六水和物 50 g を水 1000 mL に溶解した水溶液の pH は 5 である (Königswarter and Ebell, 2004)。市販の硝酸ニッケル溶液の pH は、硝酸の含有量にもよるが、ほとんど 1.5 未満である (Henkel, 2004)。腐食性の分類基準では、pH が 2 未満の溶液は「C; R35」に分類される。

4.1.2.3.4 結論

ウサギを用いて附属書 V に記載の方法で行われた試験で、硝酸ニッケルは皮膚刺激性を示した。このデータに基づくと、硝酸ニッケルは、「Xi; R38」に分類するに値する。

また、ウサギを用いて附属書 V に記載の方法で行われた試験で、硝酸ニッケルは眼刺激性を示した。また、眼刺激性の影響は、21 日間の観察期間中に回復しなかった。このデータに基づくと、硝酸ニッケルは「Xi; R41」に分類するに値する。

業界から提供されている情報によれば、硝酸ニッケルには、硝酸が、添加剤(10%)として、もしくは生産工程で混入する不純物(0~4%)として含まれている可能性がある(第 1.2 章を参照)。硝酸が含まれている混合物は、附属書 I が規定する濃度限界の 5% を超えて硝酸を含んでいる場合、「C; R34」に分類される。硝酸ニッケル溶液の生産業者の一つが作成した安全性データシートの毒物学的情報には、同溶液中に硝酸が含まれていることによる懸念が反映されている (PCF, 2004)。

硝酸ニッケルの生産業者の中には、硝酸ニッケルを暫定的に「C; R34」に分類しているところがある。そうした分類は、pH が 2 未満であるというデータに基づいて行われている場合がある。pH が極端に低い(2 未満)ということだけを考慮し、それに基づいて硝酸ニッケルを腐食性とするときは、R35 に分類すべきであることに留意する必要がある。

TC C&L は、硝酸ニッケルを「Xi; R38-41」に分類することに同意している⁷。

⁷ この分類は、第 30 次 ATP の附属書 I の記載事項に含まれている。

4.1.2.4 感作性

4.1.2.4.1 動物における試験

4.1.2.4.1.1 皮膚感作性

動物における皮膚感作性に関するデータは、得られていない。

4.1.2.4.1.1.1 動物における皮膚感作性に関する試験の結論

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から判断して、皮膚感作性を引き起こすのはニッケルイオンであると思われる。したがって、硝酸ニッケルは、動物における皮膚感作物質であると想定できる。

4.1.2.4.1.2 呼吸器感作性

動物における呼吸器感作性に関するデータは、得られていない。

4.1.2.4.2 ヒトのデータ

4.1.2.4.2.1 皮膚感作性

ニッケルアレルギーは、ニッケルイオンへの曝露によって誘発される。ニッケルの免疫作用は、もっぱらニッケルイオンに起因すると考えられている (Menné 1994)。

ニッケルへの一次感作のほとんどは、金属製品(耳飾り、ピアス、アクセサリ、ジーンズのボタン、その他ニッケルを放出する製品など)との皮膚接触によって引き起こされる (European Environmental Contact Dermatitis Group, 1990)。

4.1.2.4.2.1.1 アレルギー反応の惹起

ニッケル感受性患者に硝酸ニッケルを適用し、アレルギー反応を惹起させた試験の報告が 1 件得られている。

Santucci *et al.* (1998) は、治療継続中の患者 151 名を対象に、パッチテストを実施した。ワセリンを媒体とした 5% の硫酸ニッケルに陽性であったのは 96 名で、このうち 55 名は、塩化コバルト、塩化パラジウム、および重クロム酸カリウムの金属塩のうち 1 つ以上にも陽性

であった。ワセリンを媒体とした 5%の硫酸ニッケル(ニッケル含有量 200 µg に相当)のパッチテストは、患者全員を対象に行われ、101 名については、ニッケル含有量が 47 µg の硫酸ニッケル水溶液とニッケル含有量が 47 µg の硝酸ニッケル水溶液でのパッチテストも行われ、50 名については、ニッケル含有量が 12 µg の硫酸ニッケル水溶液とニッケル含有量が 12 µg の硝酸ニッケル水溶液でのパッチテストも行われた。

パッチテストで、硫酸ニッケルの形で適用された 200 µg のニッケルに対して、すべての患者が陽性を示した。硫酸ニッケルの形で適用された 47 µg のニッケルに対して、101 名中 61 名が陽性、硝酸ニッケルの形で適用された 47 µg のニッケルに対して、101 名中 59 名が陽性であった。さらに、硫酸ニッケルの形で適用された 12 µg のニッケルに対して、50 名中 17 名が陽性、硝酸ニッケルの形で適用された 12 µg のニッケルに対して、50 名中 23 名が陽性であった。

4.1.2.4.2.1.2 感作の閾値と惹起の閾値

ニッケル感受性患者に硝酸ニッケルを閉塞適用した場合、アレルギー惹起に関する LOAEL は、直径 8 mm ディスク表面に 12 µg (24 µg/cm² に相当)であった。ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から判断して、パッチテストの結果を決定するのは、ニッケルイオンの濃度であると思われる。得られたデータに基づくと、ニッケル感受性者における反応誘発の閾値、すなわち無影響濃度 (NOEL) を設定することはできない。特定の曝露のリスクを推定する際には、皮膚の単位面積あたりの曝露量 (Robinson et al., 2000) に加えて、浸透の起こりやすさ、すなわち、曝露期間の長さや適用における閉塞状態も考慮に入れる必要がある。

硝酸ニッケルへの皮膚曝露試験の適切なデータが得られなかったため、皮膚感作を引き起こし得る硝酸ニッケルの用量を推定することはできない。硫酸ニッケルによるデータに基づいて、感作の閾値や惹起の閾値は共に、0.3 µg (ニッケルとして)/cm² と導出される。これを職業曝露におけるリスクの総合判定に使用することが提案される。

4.1.2.4.2.1.3 皮膚感作性に関するヒトのデータの結論

硝酸ニッケルは、ニッケルに感受性のある人に、アレルギー反応を惹起する可能性がある。他のニッケル化合物のデータから判断して、硝酸ニッケルも感作を引き起こす可能性がある。また、皮膚感作性に関して、硝酸ニッケルの特定濃度限界は 0.01% とするのが妥当と思われる。この濃度は、通常皮膚感作が起きる一般的な濃度限界の 100 分の 1 である。

感作された被験者における、硝酸ニッケルのパッチテストによる LOAEL は、ニッケルとし

て $24 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。得られたデータに基づくと、ニッケル感受性の人における惹起の閾値、すなわち無影響濃度 (NOEL) を設定することはできない。硫酸ニッケルのデータに基づいて導出された、感作と惹起の両方の閾値である $0.3 \mu\text{g}$ (ニッケルとして) / cm^2 を、職業曝露におけるリスクの総合判定に使用することが提案される。

4.1.2.4.2.2 呼吸器感作性

ヒトにおける呼吸器感作性に関するデータは、得られなかった。

4.1.2.4.2.2.1 呼吸器感作性に関するヒトのデータの結論

硝酸ニッケルによる呼吸器感作に関するデータは、得られなかった。ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から得られたニッケル金属および硫酸ニッケルのデータに照らすと、ニッケル塩を吸入すると、呼吸器感作が引き起こされる可能性があると思われる。

感作に関しても惹起に関しても、閾値を設定することはできない。

4.1.2.4.3 結論

硝酸ニッケルは、ニッケルに感受性のある人に、アレルギー反応を惹起する可能性がある。他のニッケル化合物のデータに基づけば、硝酸ニッケルは感作を引き起こす可能性もある。硝酸ニッケルは、第 30 次 ATP では「R43、特定濃度限界 0.01%」に分類されている。

硫酸ニッケルのデータに基づいて導出された、感作と惹起の両方の閾値である $0.3 \mu\text{g}$ (ニッケルとして) / cm^2 を、職業曝露におけるリスクの総合判定に使用することが提案される。

他の同類のニッケル化合物のデータに基づいて、硝酸ニッケルは呼吸器感作性物質であると結論づけられている。硝酸ニッケルは、第 30 次 ATP では「R42」に分類されている。

4.1.2.5 反復投与毒性

HSE (1987)、NiPERA (1997)、TERA (1999) によるレビューでは、硝酸ニッケルの反復投与毒性について考察されていない。

4.1.2.5.1 動物における試験

4.1.2.5.1.1 吸入

データは、得られていない。

4.1.2.5.1.2 経口

データは、得られていない。

4.1.2.5.1.3 経皮

データは、得られていない。

4.1.2.5.2 ヒトのデータ

データは、得られていない。

4.1.2.5.3 結論

硝酸ニッケル自体の反復投与毒性データは、得られなかった。したがって、硝酸ニッケルだけのデータに基づいて反復投与毒性に関する結論を導き出すことができなかった。

4.1.2.5.3.1 吸入

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から判断して、ニッケル化合物は、不溶性、可溶性を問わず、長期間吸入した場合は、肺への有害な影響(慢性肺炎や肺線維症など)が起こると思われる。LOAEC には、NTP(1996a)による硫酸ニッケルの2年間ラット試験で確認された値(ニッケルとして 0.056 mg/m³)が採用される。

慢性肺炎と肺線維症は、重大かつ場合によって不可逆的な影響である。他のニッケル化合物のデータに基づいて、硝酸ニッケルは、第30次ATPでは、「T; R48/23、特定濃度限界 1%以上」および「Xn; R48/20、特定濃度限界 0.1%以上」に分類されている。

4.1.2.5.3.2 経口

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から判断して、硫酸ニッケルの経口反復投与毒性についてはデータが十分に得られていると思われる〔経口 LOAEL は、体重減少と死亡率増加に基づいてニッケルとして 6.7 mg/kg 体重/日、NOAEL は、CRL(2005)の試験に基づいて、ニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日〕。ただし、体重増加抑制(雌雄とも)と死亡率増加(雌)が、統計的に有意でない程度で起こっているため、この NOAEL を実際に NOAEL とみなしてよいかどうか、不確実性が残る。これらのデータは、硝酸ニッケルのリスク評価に関連するものと考えられる。

ニッケル化合物全般の反復経口投与による影響は、分類の必要を認めるようなものではなかった。

4.1.2.5.3.3 経皮

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から判断して、可溶性、不溶性を問わず、ニッケル化合物の経皮による反復投与毒性のデータはないと思われる。ただし、ニッケル化合物の経皮吸収は非常に少ないと考えられるため、このエンドポイント(経皮毒性)は、リスクの総合判定において考慮されず、経皮経路による反復投与毒性に関する分類も提案されない。

4.1.2.6 変異原性

硝酸ニッケルおよび他のニッケル化合物の遺伝毒性は、IPCS(1991)、IARC(1990)、UK HSE(1987)、ECETOC(1989)、US ATSDR(1997)、NiPERA(1996)⁸、TERA(1999)など多くの組織によってレビューされている。以下に示す各表には、硝酸ニッケルの変異原性作用と遺伝毒性作用に関する *in vitro* データと *in vivo* データを要約する。以下に示す表と考察は、主として、上述の公表されているレビューにある要約と業界から提示されているその他の情報に基づいている。

⁸ NiPERA では、このレビューが、NiPERA とは無関係の科学者によって作成されたことと、レビューの結論に、NiPERA の現時点の見解が必ずしも反映されていないことが指摘されている。

4.1.2.6.1 *in vitro* 試験

4.1.2.6.1.1 DNA の損傷と修復

DeFlora *et al.* (1984) は、DNA 修復への影響を調べるため、大腸菌 (*Escherichia coli*) に特異的に現れる毒性に及ぼす硝酸ニッケルの影響を検討した。結果は陰性であった (NiPERA, 1996、IARC の中で引用)。

4.1.2.6.1.2 遺伝子突然変異

遺伝子突然変異に関する試験を、Table 4.1.2.6.1.A に要約する。

硝酸ニッケルを被験物質とした 2 件の試験は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いて行われている。DeFlora *et al.* (1984) は、TA 97 など数株を用いて影響を調べ、Marzin and Phi (1985) は、TA 102 株を用いて影響を調べた (NiPERA, 1996 より引用)。両試験とも、結果は陰性であった。

真核生物の遺伝子突然変異に対する硝酸ニッケルの影響を検討した *in vitro* 試験の情報は、得られなかった。

Table 4.1.2.6.1.A: *In vitro* studies with nickel nitrate on gene mutations.

Species (test system)	End point	Result	Reference	Review
Prokaryotes				
<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA 1537, TA1538, TA97, TA98, TA100	reverse mutation	Negative	DeFlora <i>et al.</i> (1984)	IPCS, IARC, NiPERA (1996)
<i>S. typhimurium</i> TA 102	reverse mutation	Negative	Marzin & Phi (1985).	NiPERA (1996)

4.1.2.6.1.3 染色体への影響

染色体への影響に関する試験を、Table 4.1.2.6.1.B に要約する。

染色体への影響に関する *in vitro* 試験が、2 件のみ見つかった。この 1954 年と 1963 年の試験は、IPCS のレビューに掲載されており、両試験とも、陽性の結果が示されていると報告されている。

Table 4.1.2.6.1.B: *In vitro* studies with nickel nitrate on chromosomal effects.

Species/Strain	Test system	Result	Reference	Review
Plants				
<i>Vicia faba</i>	mitotic effects	Positive	Komczynski <i>et al.</i> (1963)	IPCS
Pisum	chromosome aberrations	Positive	Van Rosen (1954)	IPCS

4.1.2.6.1.4 *in vitro* 試験に関する考察と結論

硝酸ニッケルの遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の情報は、ごくわずかしき得られていない。ネズミチフス菌(TA97 株と TA102 株を含む)を用いた 2 件の試験は陰性で、硫酸ニッケルと塩化ニッケルに関する試験のほぼすべてにおいて認められた結果と整合している。*In vitro* での染色体異常誘発能に関するデータも非常に少なく、データが得られた 2 件の試験も、それぞれ、1950 年代と 1960 年代に行われたものである。硫酸ニッケル、塩化ニッケル、炭酸ニッケルについては、エンドウ属(*Pisum*)の植物を用いた試験の情報は得られていない。塩化ニッケルを被験物質として、ソラマメ(*Vicia faba*)を用いて行われた試験(Komczynski *et al.*, 1963)では、(訳注:硝酸ニッケルの場合と)同様の結果が得られている。

細菌を用い、DNA 修復を *in vitro* で検討した試験の情報が 1 件だけ得られているが、姉妹染色分体交換試験や細胞形質転換試験の情報は、得られなかった。

4.1.2.6.2 *In vivo* 試験

4.1.2.6.2.1 DNA の損傷と修復

DNA への影響に関する *in vivo* 試験の情報は、得られていない。

4.1.2.6.2.2 遺伝子突然変異への影響

遺伝子突然変異に関する試験を、Table 4.1.2.6.2.A に要約する。

硝酸ニッケルについて、ショウジョウバエ(*Drosophila*)を用いた 2 件の試験(Rasmuson, 1985; Vogel, 1984)で調べられている。Vogel(1984) (IPCS, IARC, NiPERA, 1996 でレビューされている)では、疑陽性と報告されている。Rasmuson (1985) (IPCS と IARC でレビューされている)では、陰性と報告されている。

Table 4.1.2.6.2.A: In vivo studies with nickel nitrate on gene mutation.

Species/Strain	Endpoint	Result	Reference	Review
Insects				
<i>D. melanogaster</i> eggs from C(1)DX y,w,f females X SC Z W+f males	somatic eye colour test	Negative	Rasmuson (1985)	IPCS, IARC, US ATSDR
<i>D. melanogaster</i>	Mutation	Questionably positive	Vogel (1984)	IPCS, IARC

4.1.2.6.2.3 染色体への影響

染色体への影響に関する試験を、Table 4.1.2.6.2.B に要約する。

マウスに、硝酸ニッケルを 72.2 mg/kg 体重（ニッケルとして 23 mg/kg 体重）の用量で、4、8、12、16 日間経口投与した試験では、染色体異常（環状染色体、断片）の発生頻度の増加が報告されている (Sharma *et al.* 1987)。CAS 登録番号の 13138-45-9 は、硝酸ニッケルの無水物に対して付与されている。この試験では、塩化ニッケルと硫酸ニッケルについても調べられているが、記載されている情報が非常に限られている。試験した曝露濃度が 1 つのみであり、対照群は置かれているが、陽性対照が置かれていない。試験に用いた各群の被験動物数が記載されておらず (NiPERA, 2003 では各群 1 匹と引用されている)、最終投与からいつの時点で試料採取を行ったかが記載されていない。1 匹につき 100 個の分裂中期細胞についてスコア付けが行われたが、スコア付けを盲検法で行ったかどうかについて示されていない。また、ギャップをスコアに加味したかどうかについても言及されていない。結果は、平均値ではなく、個々の数字でしか示されていない。染色体異常細胞の発生頻度は、対照群で 0.02~0.06 であったのに対し、塩化ニッケル曝露群では 0.23~0.42 であった。被験物質とした 3 種類のニッケル化合物では、いずれも 12 日目にピークが認められ、硫酸ニッケルが最高値、塩化ニッケルが最低値を示した。試験した用量が 1 つのみであるため、用量-反応関係に関する直接的な情報は得られなかった。NiPERA (1996) では、この試験の結果を陽性と報告している。NiPERA (2003) では、この試験について、少なくとも 1 つ以上の用量群で有意な増加が認められるという要件は満たしているが、ギャップをスコアに加味したかどうか不明である、被験動物数が十分でない、試験した曝露用量が 1 つだけである、盲検法によるスコア付けが行われていないといった点から、結果は曖昧であると評価している。この試験は、IPCS、IARC、US ATSDR、および TERA のいずれにおいてもレビューされていない。同じ試験において、25 µg/mL の濃度で処理したステフェンスハマダラカ (*Anopheles stephensi*) で、染色体逆位が有意に増加したことも報告されている。

Deknudt and Léonard (1982) は、硝酸ニッケルと塩化ニッケルについて、骨髄小核試験と優性

致死試験を行った。Balb/C マウス(40 匹/群)に、硝酸ニッケル六水和物が、28、56、112、224 mg/kg の用量で腹腔内投与された。112 mg/kg 群と 224 mg/kg 群では毒性が示され、投与の直後～数時間後に死亡が認められた。25 mg/kg 群(訳注：28 mg/kg とと思われる)では、死亡例は投与の 1 週間後の 1 匹だけであったため、この用量が小核試験に用いられた。試験には、各群 5 匹ずつの陽性対照と陰性対照が置かれた。この試験報告書には、腹腔内投与からいつの時点で骨髓試料採取を行ったかなど、用いられた方法が明確に記載されていない。著者は、方法について、Schmid(1976)を参照のこととしている。Schmid の手順は、その時期には標準的なもので、腹腔内投与は 24 時間の間隔を置いて 2 回、骨髓採取は 2 回目の腹腔内投与から 6 時間後に 1 回行うというものである(NiPERA, 2003 では、上述の試験における投与回数は 1 回、試料採取の時期は不明と報告されている)。小核を有する細胞の数(細胞 1000 個あたり)は、硝酸ニッケル群で 3.20 ± 0.58 、対照群で 2.60 ± 0.24 、陽性対照群(200 mg/kg のシクロホスファミド)で 46.60 ± 6.08 であった。多染性赤血球に対する正染性赤血球の比(NCE/PCE 比)の数値は、記載されていない。被験物質投与によって小核出現頻度は増加しないと結論付けられている。この試験は、本リスク評価報告書で考察したほとんどのレビューに収載されている。UK HSE、IARC、IPCS、および NiPERA(1996)では、陰性とみなされている。この試験は、精通した専門家グループ向けに作成された報告書にも収載されている(van Benthem, 1997)。一方、この試験は、US ATSDR と TERA の両レビューには収載されていない。NiPERA(2003)では、この試験について、曝露群で有意な増加が認められなかったことに基づいて、陰性とみなしている。また、NiPERA(2003)では、この試験について、用量-反応関係を調べることができないこと、骨髓試料採取時間が不明であること、および曝露濃度が 1 段階より 3 段階の方がより確実であることから、追跡調査が必要であろうと結論している。

Sobti and Gill(1989)も、小核試験を、硝酸ニッケル、塩化ニッケル、硫酸ニッケルを被験物質として実施した。硝酸ニッケルは、水を媒体として 72.2 mg/kg(ニッケルとして 23 mg/kg)の用量で、Lacca マウスに単回経口投与された。各群の被験動物数は示されていない。投与から 6 時間後と 30 時間後に、骨髓試料が採取され、曝露終了から 5 週間後に、精巣上体を用いて精子塗抹標本が作製された。1 匹あたり何個の細胞をスコア付けに供したか、また、スコア付けの際に盲検化が施されたか否かが不明である。この試験は、標本スライドの作製については Robert and Bernard(1982)の方法に、染色については Schmid(1973, 1975)の方法に準拠したとされているが、他の詳細について記載されていない。

Frequency of micronucleated PCEs in bone marrow cells and in spermatozoa (Sobti & Gill, 1989).

Dose mg/kg	harvest time	Mn-PCEs/1000		NCE/PCE ratio	
		mean	SE	mean	SE
bone marrow					
0	6 h	1.33	0.272	-	
	30 h	1.66	0.272	-	
95	6 h	3.80	0.815	-	
	30 h	5.00	0.948	-	
Spermatozoa					
0	5 weeks	8.66	0.547		
95	5 weeks	22.66	2.179		

小核の有意な増加 ($p < 0.05$) が、投与から 6 時間後と 30 時間後の両時点で認められた。また、投与から 5 週間後には、精子頭部の異常の有意な増加 ($p < 0.01$) も認められた。様々なタイプの異常精子が認められ、ミジンコ形、ポリープ形、不定形、巨大不定形、金床形などと記載されている。著者は、試験の結果について、著者がそれ以前に得ていた染色体異常に関する知見と一致していると述べている (Sharma *et al.* 1987)。この試験は、US ATSDR、NiPERA (1996)、TERA の各レビューでは陽性と報告されている。この試験は、精通した専門家グループ向けに作成された報告書にも収載されている (van Benthem, 1997)。NiPERA (2003) では、この試験の結果について、有意な増加が 1 つの投与群で認められたが、傾向に関する情報がない、望ましい試料採取時間が 1 つである、被験動物数が十分でない、試験した曝露濃度が 1 つである、曝露の単位が明らかでない、スコア付けが盲検化で行われていないことに照らして、曖昧であるとしている。

硝酸ニッケルは、Deknudt and Léonard (1982) による優性致死試験でも検討されている。Jaquet and Mayence (1982) は、着床前胚損失の機序を調べるためのさらなる研究を、胚の *in vitro* 培養物を用いて実施している。

上述の Deknudt and Léonard (1982) は、Bateman and Epstein (1971) の手法を用いて優性致死試験も実施している。硝酸ニッケル六水和物の用量は、56 mg/kg (ニッケルとして 11 mg/kg) で、上述した小核試験で用いられた用量と同じである。腹腔内投与の 6 時間後、各雄を、雌 3 匹と同居させた。7、14、21、28 日後に、雌を新たな雌と交換した。

EURAR: NICKEL DINITRATE

Results of the dominant lethal test with nickel nitrate (Deknudt & Léonard (1982).

Observations	1st week		2nd week		3rd week		4th week		5th week	
	Controls	Nickel nitrate	Controls	Nickel nitrate	Controls	Nickel nitrate	Controls	Nickel nitrate	Controls	Nickel nitrate
Females mated	102	51	102	51	102	51	102	51	54	51
Pregnant females										
Total	64	14	62	13	69	14	65	10	31	16
%	62.75	27.45 ⁽¹⁾	60.78	25.49 ⁽²⁾	67.6	27.45 ⁽²⁾	63.73	19.61 ⁽²⁾	57.41	31.37 ⁽³⁾
Implanted embryos										
Total	488	99	452	70	514	73	507	50	239	111
per female	7.63	7.07	7.29	5.38 ⁽²⁾	7.45	5.21 ⁽⁴⁾	7.80	5.00 ⁽⁴⁾	7.71	6.94
Live embryos										
Total	403	89	391	54	437	55	405	44	188	91
per female	6.30	6.36	6.31	4.15 ⁽⁴⁾	6.33	3.93 ⁽⁴⁾	6.23	4.40 ⁽⁴⁾	6.06	5.69
Dead embryos										
Total	85	10	61	16	77	18	102	6	51	20
per female	1.33	0.71	0.98	1.23	1.12	1.29	1.57	0.60	1.65	1.25

1) $P < 0.0001 \chi^2$ 2) $P < 0.001 \chi^2$ 3) $P < 0.01 \chi^2$ 4) $P < 0.01$ Mann-Whitney 4) $P < 0.05$ Mann-Whitney

陽性対照 (200 mg/kg のシクロホスファミドを投与)の結果は、塩化ニッケルのリスク評価報告書に記載されている。いずれの時点においても、対照群に比較して、統計的に有意な差が認められたパラメータはなかった。

著者は、硝酸ニッケル投与により、雌の妊娠率と、2~4 週目における雌 1 匹あたりの平均胚着床数が有意に減少したと述べている。投与による着床後胚損失の増加は認められなかった。これらの影響は、胚死亡を引き起こす染色体異常誘発作用によって、または生殖細胞への毒性によって引き起こされた可能性があるが、小核試験で染色体異常誘発作用が認められなかったことから、雄性生殖細胞への有害な影響に起因することが示唆される。著者は、これが、Jacquet and Maynance (1982)の結果と整合することを示唆している(下記参照)。この試験は、本リスク評価報告書で考察したほとんどのレビューに記載されている。UK HSE、IARC、IPCS、および NiPERA (1996)では、陰性とみなされている。一方、この試験は、US ATSDR と TERA の両レビューには記載されていない。NiPERA (2003)は、二世代生殖試験で着床後胚損失が認められていることを指摘している。

Jacquet and Mayence (1982)の試験では、硝酸ニッケル六水和物が、40 mg/kg もしくは 56 mg/kg (ニッケルとして 8.1 mg/kg と 11.3 mg/kg)の用量で投与され、着床前胚損失の機序が調べら

れた。被験物質投与群と対照群の動物をそれぞれ、過剰排卵の雌と交配させ、分割卵の数、未分化胚芽細胞に発達した胚の数、着床数が測定された。40 mg/kg 用量群では、精子の受精能にも培養胚の発育にも影響は認められなかった。56 mg/kg 用量群では、受精率が有意に減少したが、2細胞期胚発生への影響は認められなかった。これらの結果は、ニッケル投与による着床前胚損失の原因が、接合体への致死性ではなく、精細胞や精原細胞への毒性作用であることを示唆している (Jacquet and Maynance, 1982, IARC より引用)。この試験は、優性致死試験として IPCS に記載されているが、方法は、げっ歯類を用いた優性致死試験のガイドラインと同じではない。この試験は、生殖・出生前毒性への影響の証拠としてであるが、IARC(上述の引用を参照)にも記載されている。

NiPERA (2003)は、この優性致死試験の結果から、ニッケルの染色体異常誘発活性は陰性と判断している。

Table 4.1.2.6.2.B: *In vivo* studies with nickel nitrate on chromosomal effects.

Species/Strain / Endpoint/ test system	Route of administration / Dose / No. of doses	Result	Reference	Review
Mammals – chromosomal aberrations (CA) in bone marrow				
Mouse (Lacca)	oral 72.2 mg/kg [23 mg Ni/kg] for 4, 8, 12 or 16 days.	Positive equivocal	Sharma <i>et al.</i> , (1987)	NiPERA (1996) NiPERA (2003)
Mammals – micronucleus test (MN) in bone marrow				
Mouse Balb/C	intraperitoneal 56 mg/kg [11.3 mg Ni/kg] two doses, 24 h apart	Negative	Deknudt & Léonard, (1982).	IPCS, IARC, UK HSE, NiPERA (1996, 2003)
Mammals – micronucleus test (MN) in bone marrow and spermatozoa				
Mouse (Lacca)	oral 72.2 mg/kg [23 mg Ni/kg]	Positive equivocal	Sobti & Gill (1989)	US ATSDR, NiPERA (1996), TERA NiPERA (2003)
Mammals – dominant lethal test				
Mouse BalbC	Intraperitoneal 56 mg/kg [11.3 mg Ni/kg] single dose	Negative	Deknudt & Léonard, (1982).	IPCS, IARC, UK HSE NiPERA (1996, 2003)

4.1.2.6.2.4 *In vivo* 試験に関する考察と結論

硝酸ニッケルについては、遺伝毒性の *in vitro* データが比較的少ないのに比べて、遺伝毒性に関連する *in vivo* 試験のデータは多数得られている。本リスク評価報告書で考察した試験

のいずれにおいても、硝酸ニッケルと一緒に他のニッケル化合物も供試されている。

ショウジョウバエ (*Drosophila*) を用いた 2 件の試験では、塩化ニッケルと硝酸ニッケルの 2 つが試験され、両化合物で同じ結果が得られている。

染色体への影響を調べた *in vivo* 試験では、相反する結果が得られている。動物試験においては、硝酸ニッケルと硫酸ニッケルと一緒に検討した 2 件の経口投与試験 (Sobti and Gill, 1989; Sharma *et al.*, 1987) で、陽性の結果が示されている。もう 1 件の動物試験 (Deknudt and Léonard, 1982) では、塩化ニッケルと硝酸ニッケルを用いて小核形成と優性致死性が腹腔投与で検討され、陰性の結果が示されている。これらの試験の結論は、塩化ニッケルだけで行われた他の試験とともに、塩化ニッケルのリスク評価報告書で詳細に考察されている。

4.1.2.6.3 結論

硝酸ニッケルの *in vitro* 遺伝毒性に関するデータは、いかなる形でも、ほとんど得られていない。ネズミチフス菌を用いた 2 件の遺伝子突然変異試験では、他のニッケル化合物と同様、陰性の結果が示されている。他にも 2 件の試験の情報が得られているが、有用な証拠はほとんど示されていない。

塩化ニッケルも硫酸ニッケルも、*in vivo* 遺伝毒性が、硝酸ニッケルよりも詳細に調べられている。様々な試験から知見が得られており、それらは塩化ニッケルと硫酸ニッケルのリスク評価報告書で考察されている。

生殖細胞への遺伝性への影響に関しては、知見はほとんど得られていない。ニッケルイオンが精巣に達するという証拠が得られている。Deknudt and Léonard (1982) の優性致死試験では、影響が認められているが、それは染色体損傷ではなく、生殖細胞への毒性作用を反映したものと考えられる。

本リスク評価報告書の以前の草案では、硝酸ニッケルを「カテゴリー 3 の変異原性物質; R68」に分類することが提言されている。NiPERA (2003) は、上述した 4 件の実験動物における試験に基づいて、硝酸ニッケルが *in vivo* で突然変異を引き起こすと結論づけることはできないが、硝酸ニッケルについて得られている変異原性評価は、可溶性ニッケル化合物全般について得られている変異原性評価と比べ、重要性が低いと考えられると述べている。草案の担当者は、塩化ニッケルと硫酸ニッケルの *in vivo* 遺伝毒性について得られた証拠は、説得力のあるものと認識している。硝酸ニッケルで認められた影響は、非常によく似ている。可溶性ニッケル化合物の遺伝毒性は、NiPERA (1996) と TERA (1999) でもレビューされてい

る。TERA は、可溶性ニッケル塩は、*in vitro* でも *in vivo* でも、哺乳類細胞の染色体に影響を引き起こすと結論付けている。NiPERA (1996) は、結論として、「誘発される反応は概して弱いものであるが、染色体異常試験と小核試験の測定結果から、ほとんどのニッケル化合物は染色体異常誘発性であることは明らかである。」と述べている。

2004 年 4 月の専門家会議では、この分類の提言に関して、精通した専門家グループの意見が求められた。当該専門家グループは、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケルについて、「カテゴリー3 の変異原物質; R68」に分類すべきであると結論付けている (European Commission, 2004)。この結論は、全身曝露により、体細胞において、遺伝毒性が *in vivo* で示されたという証拠に基づいている。したがって、生殖細胞が影響を受ける可能性は除外できない。当該専門家グループは、生殖細胞への影響を調べるための追加試験は実施される状況ではないと判断している (European Commission, 2004)。

肺の細胞を用いた吸入曝露による *in vivo* コメットアッセイの追加試験も、リスクの総合判定の目的には不要であると考えられる。陽性の結果であれば、変異原物質として分類するという結論は変わらない。また、陰性の結果が得られても、閾値のある機序に基づいて発がん性のリスク評価を行うことが妥当であるとするには、証拠として不十分であるとみなされる。したがって、この影響について追加試験を行っても、このリスクの総合評価の結果を著しく変える新たな情報が得られることはないと考えられる。

硝酸ニッケルは、第 30 次 ATP では、「カテゴリー3 の変異原物質; R68」に分類されている。

4.1.2.7 発がん性

4.1.2.7.1 動物のデータ

4.1.2.7.1.1 吸入

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、吸入曝露または気管内点滴注入で検討した試験のデータは、得られていない。

4.1.2.7.1.2 経口

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、経口投与で検討した試験のデータは、得られていない。

4.1.2.7.1.3 経皮

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、皮膚接触により検討した試験のデータは、得られていない。

4.1.2.7.1.4 その他の投与経路

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、その他の投与経路で検討した試験のデータは得られていない。

4.1.2.7.1.5 プロモーター作用に関する試験

実験動物において、硝酸ニッケルの発がんプロモーター作用を検討した試験のデータは、得られていない。

4.1.2.7.1.6 実験動物における発がん性に関する考察と結論

4.1.2.7.1.6.1 吸入

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、吸入曝露または気管内点滴注入で検討した試験のデータは得られていない。

酸化ニッケルを被験物質とした試験 (NTP, 1996b) と硫化ニッケルを被験物質とした試験 (NTP, 1996c) では、ラットが吸入した場合の発がん性について、それぞれ、ある程度の証拠ならびに明らかな証拠が得られている。また、酸化ニッケルでは、雌マウスにおいて曖昧な証拠が得られている。一方、硫酸ニッケルを被験物質として同様の吸入試験 (NTP 1996a) が実施されているが、硫酸ニッケル六水和物を吸入させたラットおよびマウスで、発がん性の証拠は得られていない。

硫酸ニッケル、酸化ニッケル、硫化ニッケルを被験物質とした NTP 試験の結果から、ニッケルの可溶型と不溶型では、実験動物を吸入曝露した場合に、発がん性や発がん作用に違いがあるかどうかという疑問が提起されている。ただし、この疑問に答えられるだけの十分なデータは、得られていない。詳細については、『Background document in support of the individual Risk Assessment Reports (個々のリスク評価報告書を裏付けるバックグラウンド文書)』を参照のこと。

実験動物における硝酸ニッケルの吸入による発がん性について、結論を得るのに重要と考えられるデータは、他には得られていない。

結論としては、様々なニッケル化合物の発がん性についてデータが得られているが、実験動物における硝酸ニッケルの吸入による発がん性についての結論を導くには、不十分であると考えられる。

4.1.2.7.1.6.2 経口

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、経口投与で検討した試験のデータは得られていない。

経口投与による硫酸ニッケルの発がん性が、ラットとイヌを用い、ガイドラインに準拠していない 2 件の古い試験で調べられている。この 2 件の試験では、ラット、イヌともに、腫瘍は認められなかった。硫酸ニッケルを被験物質として、OECD テストガイドライン 451 に準拠して行われた、ラットへの(強制)経口投与による発がん性試験では、腫瘍原性は全く認められていない。他のニッケル化合物に関するデータは、酢酸ニッケルをラットやマウスに飲水投与した試験のものしか得られておらず、その試験でも、曝露に関連した腫瘍は認められていない。

結論としては、硫酸ニッケルについては経口投与による発がん性のデータが十分に存在し、経口投与された実験動物で発がん性がまったく認められなかったことが示されていることから、硝酸ニッケルについても同様の結論が導かれる。

4.1.2.7.1.6.3 経皮

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、皮膚接触により検討した試験のデータは得られていない。

硝酸ニッケル以外のニッケル化合物に関するデータは、雄のハムスターの頬袋の粘膜に α 型の硫化ニッケルを塗布した試験のものしか得られていない。それによると、被験動物の頬袋、口腔、および腸管に、腫瘍の発生は認められなかった。

結論としては、得られたデータは、実験動物における硝酸ニッケルの皮膚接触による発がん性を評価するには、少なすぎる。

4.1.2.7.1.6.4 その他の投与経路

実験動物において硝酸ニッケルの発がん性を、その他の投与経路で検討した試験のデータは得られていない。

その他のニッケル化合物に関するデータからは、それらの化合物が、少数の例外を除き、実験動物の様々な部位に注射した場合に、局所的な腫瘍を生じさせることが示されている。

結論としては、ニッケル化合物は、少数の例外を除き、実験動物の様々な部位に注射した場合に、局所的な腫瘍を生じさせることが、得られたデータによって示されている。ヒトは、吸入、経口摂取、皮膚接触以外の経路で硫酸ニッケル(訳注:硝酸ニッケルと思われる)に曝露されることはないため、このような投与経路とは関連がないことに留意すべきである。ただし、それらの試験における陽性の知見は、ヒトに対する硝酸ニッケルの発がん性を評価する際に、証拠の重み付けの一部として考慮される可能性がある。

4.1.2.7.1.6.5 プロモーター作用に関する試験

実験動物において、硝酸ニッケルの発がんプロモーター作用を検討した試験のデータは、得られていない。

硫酸ニッケル、塩化ニッケル、ニッケル金属に関するデータから、これらの化合物にはプロモーター作用があることが示唆されている。

結論としては、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、またはニッケル金属が特定のイニシエーターと合わさると、発がんプロモーター作用を示す可能性があることが、得られたデータから示唆される。ただし、硝酸ニッケルの発がん性の評価に関しては、このような情報を使用するのに難がある。

4.1.2.7.1.7 結論

吸入

様々なニッケル化合物の発がん性について、実験動物におけるデータが得られているが、実験動物における硝酸ニッケルの吸入による発がん性についての結論を導くには、不十分であると考えられる。

経口曝露

ラットを用い、OECD テストガイドライン 451 に準拠して適切に行われた試験では、硫酸ニッケルの経口投与による発がん性は全く認められなかった。このことから、硝酸ニッケルは、経口曝露による発がん性を何ら示さないことが予想される。

経皮曝露

経皮曝露について得られたデータは、実験動物における硝酸ニッケルの皮膚接触による発がん性を評価するには、少なすぎる。ただし、硝酸ニッケルへの経口曝露による発がん性は認められないと予想されるため、経皮曝露についても、発がんの重大な懸念はないと考えるのが適当である。

4.1.2.7.2 ヒトにおける試験

1990 年以降、International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man(ヒトにおけるニッケルによる発がんに関する国際委員会)の報告書(Doll *et al.*, 1990)を始めとして、ニッケルに曝露された労働者を対象に行われたがんの疫学的調査が数多く実施されており、それらの調査では、ニッケル化合物の 4 つのグループ、すなわち、硫化ニッケル、酸化ニッケル、金属ニッケル、水溶性ニッケル塩についての検討が行われている。曝露データの品質を改善するために、ニッケル産業界では、粉塵およびエアロゾル中においてこれら 4 つの形態のニッケルを識別できる、連続浸出法が開発されている(Zatka *et al.*, 1992)。硝酸ニッケルは、きわめて水に溶解しやすい(IARC 1990)。

硝酸ニッケル自体の発がん作用を検討した疫学的調査の情報は、得られていない。

一般に、水溶性のニッケルは、ヒトにがんを引き起こす可能性があり、その証拠の多くは、硫酸ニッケルまたは硝酸ニッケルと塩化ニッケルの混合物に曝露された労働者のデータに基づいている。ニッケルイオン(Ni^{2+})が、水溶性のニッケル塩の発がん性作用において活性を持つ物質であることは、一般的に知られている。したがって、硫酸ニッケルにおける発がん性の証拠は、硝酸ニッケルの評価にも関連するはずである。

水溶性のニッケル塩の発がん性に関する証拠の記述は、硫酸ニッケルのリスク評価文書を参照されたい。ヒトに対する硝酸ニッケルの発がん性の評価は、ニッケルイオンの起源が硝酸ニッケルであろうと別の可溶性のニッケル塩であろうと、当該イオンによる影響は同様であるという前提に基づくべきである。

4.1.2.7.3 発がん性に関する全体的な結論

当報告担当者は、硝酸ニッケルを、「カテゴリー1:ヒトに対する発がん性が認められる」に分類すべきであると考えている。この提言は、2004年4月に、精通した専門家グループの会議でレビューされている。当該専門家グループは、硫酸ニッケルと塩化ニッケルについて、「カテゴリー1の発がん性物質」(ヒトに対して発がん性を示す物質)とすべきであると結論している。得られたデータは、これらの物質へのヒトの曝露と肺がんの発生との因果関係を確立するのに十分であるとみなされた。鼻のがんに関する数少ないデータから、この結論を裏付ける証拠が得られている。肺がんに関してこの様な結論を導くにあたっては、疫学データが、水溶性ニッケル化合物について、明瞭な曝露-反応関係を示していると評価された。また、各調査や各調査期間について、それらを比較してもそれぞれを個別にみても、疫学データに一貫性があると認められ、発がんとの非常に高い関連性が疫学データから読み取れるとみなされた。調査対象者ごとに空気試料が採取されていることに基づき、曝露状況の解析が改善されていること、そして水溶性分画の分析能が改善されていることによって、得られた知見の信頼性は向上している。不溶性ニッケル化合物への同時曝露や喫煙などの交絡因子への対処が十分なされており、結論導出における信頼性が交絡因子のために低下しているということはない。

硝酸ニッケルはカテゴリー1の発がん性物質に分類されるべきであるということに、精通した専門家グループも同意している。この結論は、硝酸ニッケルの水溶解度が、硫酸ニッケルや塩化ニッケルの水溶解度とほぼ同じであり、同じ分類が妥当であることを当該専門家グループが認識した上で導出されている。

硝酸ニッケルは、吸入以外の経路による投与では発がん性の懸念がなく、TC C&Lは、硝酸ニッケルを「カテゴリー1の発がん性物質; R49(吸入によりがんを引き起こすおそれがある)」に分類することに同意している⁹。

4.1.2.8 生殖に対する毒性

硝酸ニッケルに関する適切な試験の情報は、得られなかった。したがって、硝酸ニッケル自体の生殖・発生毒性については、結論を出すことができない。

ニッケル化合物に関するバックグラウンド文書から、他のニッケル化合物について、関連するデータが得られると思われる。ニッケル化合物(硝酸ニッケルも含む)が摂取後に変化

⁹ この分類は、第30次ATPの附属書Iの記載事項に含まれている。

することと、生殖毒性に関する決定的因子はニッケルイオンであることが、基本的に想定されることから、他のニッケル化合物に関するデータが使用される。

塩化ニッケルないしは硫酸ニッケルを被験物質とした世代試験において、ニッケルとして最大約 50 mg/kg 体重/日までの用量では、受胎能への影響は認められていない。塩化ニッケルおよび硫酸ニッケルを被験物質とした試験において、経口、吸入、皮下のいずれの経路による投与でも、ラットとマウスで、雄の生殖器官への影響が認められている。リスクの総合判定には、雄の生殖器官への影響に関する吸入曝露の NOAEC(ニッケルとして 0.45 mg/m³)と経口投与の NOAEL(ニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日)を考慮に入れる。

精子の質や発情周期の検討がなされておらず、また、試験の最高用量で成獣に毒性の徴候が全く認められていないなど、生殖器官へ影響が及ぶ可能性が十分に調べられていない。したがって、生殖器官への影響の可能性について明確な結論を導く上で、より高用量を用いた、生殖器官に関する評価項目を含めて検討を行った追加試験が意味を持つてくる。しかし、このような追加試験によって得られた値が、生殖器官への影響に対する NOAEL としすでに設定されている値よりも低いことが期待できる根拠はない。したがって、このような試験の結果が、リスク評価の結果に影響を与える可能性はないと思われる。

経口または吸入経路による標準的な出生前発生毒性試験の情報は、いずれも得られていない。塩化ニッケル、硫酸ニッケル、および不特定のニッケル塩で行われた試験の情報が得られており、それらによると、経口曝露されたラットで着床後・周産期死亡率が増加するという証拠が一貫して示されている。OECD テストガイドライン 416 に準拠して行われた硫酸ニッケルの二世世代生殖毒性試験のデータに基づくと、NOAEL は、ニッケルとして 1.1mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は、塩化ニッケルの試験で得られた曖昧な LOAEL(ニッケルとして 1.33 mg/kg 体重/日)より低いため、規制を目的とした場合、発生毒性に関する NOAEL は、ニッケルとして 1.1 mg/kg 体重/日と設定される。リスクの総合判定には、この値を考慮に入れる。

塩化ニッケルを投与されたラットで、発生毒性(死産、着床後・周産期死亡)が引き起こされるという一貫した証拠が示されている。また、母体毒性を引き起こさない用量で硫酸ニッケルを投与されたラットでも、同様の影響が引き起こされるという証拠が得られている。TC C&L は、硝酸ニッケルを「カテゴリー2の生殖毒性物質; R61」に分類することに同意している¹⁰。

経口または吸入の経路による標準的な出生前発生毒性試験(OECD テストガイドライン 414

¹⁰ この分類は、第 30 次 ATP の附属書 I の記載事項に含まれている。

EURAR: NICKEL DINITRATE

に準拠)の情報は得られなかったが、ニッケル化合物が発生毒性に関してカテゴリー2 に分類される場合は、発生毒性について差し迫った追加試験の必要性はないと考えられる。