

部分翻訳

**European Union  
Risk Assessment Report  
NICKEL CARBONATE**

**CAS No: 3333-67-3**

*May 2009*

欧州連合  
リスク評価書(2009年5月最終版)  
炭酸ニッケル

**Nickel carbonate**

CAS No: 3333-67-3

EINECS No: 222-068-2

**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

2016年1月

本部分翻訳文書は、chlorine (CAS No: 3333-67-3)に関する EU Risk Assessment Report, (May 2009)の、第 4 章「ヒトの健康への影響の評価」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/nickelcarbonatereport419.pdf](http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/nickelcarbonatereport419.pdf)

を参照のこと。

#### 4.1.2 ヒトの健康への影響の評価

本セクションでは、炭酸水酸化ニッケルの健康への影響評価に関して記載する。どのニッケル化合物が実際に調べられたのかが必ずしも明確ではない試験もあるため、本セクションでは、炭酸ニッケルと炭酸水酸化ニッケルのどちらかを被験物質として行われた試験について記載する。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は、ニッケル金属、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、および硝酸ニッケルである。他のニッケル化合物を被験物質として行われた試験でも、その結果は、炭酸ニッケルの影響評価に関連する可能性がある。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)』【訳注:以降『Background document』のいずれかで述べることとする。他のニッケル化合物で得られた結果は、関連があると考えられた場合には、考察のセクションで述べられることがあり、炭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。

健康への影響に関する情報は、炭酸水酸化ニッケルそのものに関しては、金属業界からほとんど提供されていない。ニッケルやニッケル化合物に関するデータは、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」(ニッケル)と「effects」(影響)で検索すると 5077 件、「nickel」(ニッケル)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。

炭酸(水素化)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。リスクの総合評価を行う際には、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**

実験動物やヒトに炭酸ニッケルを吸入、経口摂取または皮膚接触させて、ニッケルの吸収や保持を検討した試験のデータは、得られなかった。

#### 4.1.2.1.2 分布と排泄

##### 4.1.2.1.2.1 動物試験

###### 4.1.2.1.2.1.1 吸入

マウスに炭酸ニッケルを気管内滴下投与(0.05 mg/匹)した試験では、ニッケルの大半が 12 日間で排泄された(Furst and Al-Mahrouq, 1981、IPCS, 1991 より引用)。

###### 4.1.2.1.2.1.2 経口

Phatak and Padwardhan(1950)が行ったニッケル平衡試験(IPCS, 1991 より引用)から得られた代謝データによると、ラットに炭酸ニッケルを混餌投与(250、500 ないしは 1000 mg/kg で 2 ヶ月)した場合、ニッケル添加飼料由来のニッケルが相当量保持され、かなりの量が組織内に蓄積した(1000 mg/kg 群で、骨 > 心臓 > 腎臓 > 血液 > 脾臓 > 腸 > 精巣 > 皮膚 > 肝臓の順)。著者らによると、この結果は、炭酸ニッケルが胃内で溶解しやすいことと、腸から吸収されやすいことに起因する。

O'Dell *et al.*(1971)の試験(IPCS, 1991 より引用)では、仔ウシに、ニッケル(炭酸塩の形態)を、基礎飼料に、62.5、250 ないしは 1000 mg/kg の濃度で添加して、8 週間摂食させた。その結果、最高濃度群で、組織内のニッケル濃度の著しい増加が認められた(血清 > 腎臓 > 硝子体液 > 肺 > 精巣 > 胆汁 > 舌 > 膵臓 > 肋骨 > 脾臓 > 脳 > 肝臓 > 心臓)。IPCS(1991)の引用では、この試験の結果から、食餌性にニッケルが与えられた場合、吸収や組織内残留量は増加する可能性があること、また、この増加はニッケルの摂取率と総摂取量の両方に関係があることが示されたと述べられている。

###### 4.1.2.1.2.2 ヒトにおける試験

炭酸ニッケルにヒトを曝露して、ニッケルの体内分布と排泄にを検討した試験のデータは見つからなかった。

#### 4.1.2.1.3 経胎盤移行

炭酸ニッケルを混餌投与された雌親ラットから生まれた新生仔の全身中ニッケル濃度は、飼料中のニッケル濃度が 500 mg/kg ないしは 1000 mg/kg の場合、それぞれ 12~17 mg/kg 体重/日ないしは 22~30 mg/kg 体重/日であった(Phatak and Padwardhan, 1950、IPCS, 1991 より

引用)。

塩化ニッケルでも、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』の中で詳細に取り上げられる。

#### 4.1.2.1.4 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、細胞の食作用の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』で詳細に述べられる。

#### 4.1.2.1.5 考察と結論

##### 4.1.2.1.5.1 吸収

##### 4.1.2.1.5.1.1 吸入

ヒトや実験動物に炭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、空気動力学的中央粒子径(MMAD)をはじ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。可溶性ニッケル化合物は気道から吸収されるが、一方、可溶性がわずかなニッケル化合物は、吸入曝露の場合、気道からの吸収は非常に小規模に過ぎないものと考えられる。可溶性がわずかなニッケル化合物の場合、その粒子は、大きさに依存した挙動を示し、気道において保持されたり、粘液線毛作用によって除去されて胃腸管に移動したりするものと考えられる。

金属業界(ニッケル業界)からは、他の化学物質の情報適用に関する指針表明がなされており(Laine, 2003d)、目的とする化合物についてのデータが得られない場合は、可溶性か不溶性のどちらかの、最悪の場合が予測される方のニッケル化合物の情報を適用することが妥

当であることが示されている。上述の場合は、可溶性ニッケル化合物の情報を適用することが、最悪の場合を想定することに相当する。

したがって、リスク判定にあたっては、空気動学的直径が 5  $\mu\text{m}$  以下の粒子(吸入画分)の炭酸水酸化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。空気動学的直径が 5  $\mu\text{m}$  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、『Risk Assessment Reports on nickel sulphate and nickel chloride(硫酸ニッケルおよび塩化ニッケルのリスク評価報告書)』および『Background document』を参照のこと。

#### 4.1.2.1.5.1.2 経口

炭酸ニッケルを経口投与した場合のニッケルの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試験のデータは、得られていない。

炭酸ニッケルなど、可溶性がわずかなニッケル化合物は、経口摂取により、小規模に胃腸管から吸収されるものと思われる。ただし、炭酸ニッケルのような一部のニッケル化合物は、水よりも、酸性である胃液への溶解度が高いために、胃腸管から吸収されやすい可能性がある。このことは、ラットを用いた 1 件の試験(Phatak and Padwardhan, 1950)によって裏付けられる(IPCS, 1991 より引用)。この試験では、炭酸ニッケルが混餌投与され、その結果、飼料由来のニッケルが、相当量保持され、組織内蓄積が多いことが示されている。著者らによると、この結果は、炭酸ニッケルが胃内で溶解しやすいことと、腸からの吸収されやすいことに起因する。

リスクの総合評価には、空腹時に炭酸ニッケルに曝露されるというシナリオを想定し、炭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、3 種類の可溶性ニッケル化合物に対して用いられた値と同じ 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』を参照のこと。

#### 4.1.2.1.5.1.3 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』を参照のこと。

炭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情報を示す、ヒトや実験動物を対象に行われた *in vivo* または *in vitro* 試験のデータは、得られていない。

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 (硫酸ニッケルおよび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、ヒトにおける *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』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。炭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、詳細については、それぞれの報告書を参照のこと)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画分の量も、経皮吸収の推定量に含めなければならない。リスクの総合評価には、炭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』を参照のこと。

#### 4.1.2.1.5.2 分布と排泄

炭酸ニッケルへの曝露を行った場合の、ニッケルの体内分布と排泄に関する情報が得られ

ているが、その量は非常に少ない。炭酸ニッケルの混餌投与により、飼料由来のニッケルが組織内に蓄積することが、ラット(Phatak and Padwardhan, 1950)および仔ウシ(O'Dell *et al.*, 1971)で報告されている(どちらも IPCS, 1991 より引用)。マウスを用いた 1 件の試験(Furst and Al-Mahrouq, 1981) (IPCS, 1991 より引用)では、炭酸ニッケルが気管内滴下投与され、その後 12 日間で、ニッケルの大半が排泄されたことが示されている。

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滴下投与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・気管内滴下か、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、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、および呼息によって行われる可能性がある。

詳細については、『Background document』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、不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。UK HSE (1987) のレビューでは、いくつかの単回投与試験について言及している。



#### 4.1.2.2.1 動物試験

##### 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

ラットを用いた炭酸ニッケルの急性経口毒性試験の情報が、1件得られている (FDRL, 1983)。LD<sub>50</sub> 値については、ニッケルとして、雄で 625 mg/kg、雌で 402 mg/kg という値が報告されており、両値は、炭酸ニッケルとして、それぞれ、 $625/0.495 = 1263$  mg/kg、 $402/0.495 = 812$  mg/kg に相当する。ニッケルとして 192 mg/kg 以上を投与された動物は、下痢、活動性低下、運動失調を示した。死亡例は、投与後 3~7 日に生じている。剖検では、一部の被験動物の腸管腔内に、血液が認められている。

この試験は、EU 法 B1 に類似した方法に従い、かつ GLP に準拠して行われたため、リスク評価に適切なものであると考えられる。

炭酸ニッケルは、附属書 VI における 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、得られていない。

#### 4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

データは、得られていない。

#### 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

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

『Background document』からは、いずれのニッケル化合物についても、附属書 V 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、 $0.7 \text{ mg/m}^3$  と決定することができた。リスクの総合評価には、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)による試験と比較して、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、安全側に考慮した方法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。可溶性ニッケル塩の吸入による吸収は、経口投与による場合よりもかなり大きい。ニッケル塩の可溶性が小さいほど、吸収も少ない。目的とする化合物のデータが得られない場合、比較により「最悪の場合」が予測される他の化合物の情報を適用するという業界の指針表明に基づき、リスク評価には 100% という吸収率の値を用いることで同意が得られている。急性経口毒性に基づき、TC C&L は、炭酸ニッケルを有害性物質として「Xn; R20(吸入すると有害)」に分類することに同意している。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。

炭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

ラットを用いた急性経口試験の情報が、1 件得られている。この試験では、炭酸ニッケルは経口摂取すると有害であることが示されている。リスクの総合評価には、ニッケルとして  $402 \text{ mg/kg}$  という  $LD_{50}$  値(雌、FDRL, 1983)を考慮に入れる。

現行の、炭酸ニッケルを「Xn; R22(飲み込むと有害)」を付して有害とする分類は、第 30 次 ATP において変更されず、維持される。

#### 4.1.2.2.3.3 経皮

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

『Background document』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)はリスクの総合評価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ないと考えられる。

#### 4.1.2.3 刺激性・腐食性

NiPERA (1997) のレビューでも、TERA (1999) のレビューでも、不溶性ニッケル化合物の皮膚・眼刺激性については論じられていない。UK HSE (1987) のレビューでは、不溶性ニッケル化合物の皮膚・眼刺激性に関するデータは得られなかったと述べられている。

##### 4.1.2.3.1 動物試験

試験の情報は、得られていない。

##### 4.1.2.3.2 ヒトのデータ

試験の情報は、得られていない。

##### 4.1.2.3.3 その他のデータ

炭酸ニッケル(または炭酸水酸化ニッケル)の溶液の pH に関する情報が、EU 内の主要な生産者から得られている。同物質の市販製品の試料 100 g に対し、純水 1 リットルを加えると、得られた溶液の pH は、7.8~8.9 であった (Königswarter and Ebell, 2004; Laine, 2004a; PCF, 2004)。

##### 4.1.2.3.4 結論

炭酸ニッケルの皮膚・眼刺激性に関するデータは、得られていない。したがって、炭酸ニッケルのデータだけに基づいて刺激性に関する結論を出すことができない。

硫酸ニッケルおよび硝酸ニッケルについて、眼刺激性に関するデータが得られている。硫酸ニッケルは、動物試験において眼刺激性が示されていないが、硝酸ニッケルは、強い眼刺激性 (Xi; R41) があり、生じた影響は試験期間の最後まで消失しなかった。炭酸ニッケルには硝酸ニッケルのような酸化能力がないことを考慮し、かつ、炭酸ニッケルは硫酸ニッケルに比較して溶解性が小さいことを考慮すると、炭酸水酸化ニッケルの眼刺激性が硫酸ニッケルより強いと考えるべき理由はない。TC C&L は、炭酸水酸化ニッケルを眼刺激性物質として分類しないことに同意している。

同様に、皮膚刺激性に関して、硫酸ニッケルについての情報が得られており、硫酸ニッケルは、動物に対して刺激性が無いことが示されている。ただし、ヒトにおけるデータでは、硫酸ニッケルと塩化ニッケルともに皮膚刺激性が示されており、分類が意味を持つと考えられる。硝酸ニッケルについての動物データでは、この可溶性ニッケル化合物も皮膚刺激性であることが示されている。これらの可溶性ニッケル化合物についてのデータに基づいて、第 30 次 ATP では、炭酸ニッケルは「Xi; R38」に分類され、20%という特定濃度限界が設定されている。

呼吸器刺激性(のエンドポイント)に関しては、炭酸ニッケルについて得られたデータでは、結論を導き出すことはできない。呼吸器刺激性に対する分類の判断は、主にヒトの経験に基づくものであるが、その情報が得られていない。呼吸器刺激性に対する懸念があるが、この懸念に対しては、慢性的な影響に関して提案されている分類(T; R48/23)によって、より適切な対処がなされると考えられる。

#### **4.1.2.4 感作性**

##### **4.1.2.4.1 動物試験**

###### **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**

『Background document』から判断して、皮膚感作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、炭酸ニッケルは、ニッケルイオンが放出され得る条件下では、動物に対して皮膚感作性を示すと推測される。

###### **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

ヒトにおける皮膚感作性や皮膚反応惹起に関するデータは、得られていない。

##### 4.1.2.4.2.1.1 皮膚感作性に関するヒトのデータの結論

ヒトにおける皮膚感作性や皮膚反応惹起に関するデータは、得られていない。

『Background document』から判断して、皮膚感作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、炭酸ニッケルは、ニッケルイオンが放出され得る条件下では、ヒトに対して皮膚感作性を示すと推測される。

硫酸ニッケルでの試験データに基づいて、感作の閾値や皮膚反応惹起の閾値は共に 0.3 µg (ニッケルとして)/cm<sup>2</sup> と導出される。これを職業曝露におけるリスクの総合評価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

炭酸ニッケルによる呼吸器感作性に関するデータは、得られなかった。『Background document』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、ニッケル塩を吸入した場合、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、呼吸器反応惹起に関しても、閾値を設定することはできない。

#### 4.1.2.4.3 結論

ヒトにおける皮膚感作や皮膚反応惹起に関するデータは、得られていない。他のニッケル化合物のデータに基づくと、炭酸ニッケルは、ニッケルイオンが放出される条件下では、感作を引き起こす可能性がある。炭酸ニッケルに R43 を付している現行の分類は、第 30 次 ATP において追認されている。

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皮膚反応惹起の閾値、すなわち無影響濃度(NOEL)を設定することはできない。硫酸ニッケルでのデータに基づいて、感作の閾値や皮膚反応惹起の閾値は共に  $0.3 \mu\text{g}$ (ニッケルとして)/ $\text{cm}^2$  と導出される。これを職業曝露におけるリスクの総合評価に使用することが提案される。

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

呼吸器感作に関しても呼吸器反応惹起に関しても、閾値を設定することはできない。

#### 4.1.2.5 反復投与毒性

NiPERA (1997) のレビューでも、TERA (1999) のレビューでも、炭酸ニッケルの反復投与毒性については考察されていない。UK HSE (1987) のレビューでは、2 件の試験について言及されており、そのうち 1 件では仔ウシ、もう 1 件ではサルが用いられている。

##### 4.1.2.5.1 動物試験

###### 4.1.2.5.1.1 吸入

試験の情報は、得られていない。

###### 4.1.2.5.1.2 経口

O'Dell *et al.* (1970) の試験では、13~21 週齢の乳用牛の雄仔ウシ 23 匹に、炭酸ニッケルが混餌投与された。飼料全体におけるニッケル元素濃度は 0、62.5、250 ないしは 1000 ppm (0.9 ppm のニッケルを含有する試験用基礎飼料に炭酸ニッケルを添加) であった。経口摂取させたニッケルの体重 1kg 当たりの 1 日量は、試験報告書に記載されていない。投与開始から 8 週間経過直後に、各群につき 3 匹を屠殺して、組織病理学的検査を行い、残りの仔ウシは、基礎飼料に戻して 6 週間の回復期間が経過してから屠殺した。1000 ppm でニッケルを投与された群では、摂餌量が著しく減少し、いずれの被験動物も体重が減少したが、外見は正常で、実際より若齢に見えるだけであった。250 ppm でニッケルの投与を受けていた群では、有意ではないが 11% の体重増加抑制が認められたが、62.5 ppm でニッケルの

投与を受けていた群では、何も影響は認められなかった。仔ウシの餌を通常(基礎)飼料に戻すと、成長抑制は解消された。組織病理学的検査で、対照群および各ニッケル投与群に腎臓のさまざまな異常が認められたが、他には一貫した影響は認められていない。この試験は適切に報告されているが、1群あたりの被験動物数が3~4匹と少ないため、感度は不十分である。したがって、この試験は、LOELやNOELの設定には有用でないと考えられる。

サルの一種のトクモンキー(*Macaca sinicus*)に、250~1000 ppmのニッケルを、炭酸ニッケルにより4ヵ月間混餌投与した試験(Phatak and Patwardham, 1950)では、体重への影響や血液学的影響は認められていない(UK HSE, 1987より引用)。同じ試験においてラット(雌雄各8匹/群)を用いた場合には、高用量群で体重減少が認められたが、この減少は統計的に有意ではなかった。この試験は、これ以上の詳細が示されていないため、質や妥当性を評価することができない。ただし、この試験の公表が半世紀前であるという事実を踏まえると、現代的な試験要件を満たしていないと考えるのが理にかなっていると思われる。

#### 4.1.2.5.1.3 経皮

試験の情報は、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

##### 4.1.2.5.3.1 吸入

炭酸ニッケルの吸入による反復投与毒性に関するデータは、得られていない。

『Background document』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。慢性の肺炎症と肺線維症は、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、炭酸ニッケルは、第30次ATPでは「T; R48/23」に分類されている。

ニッケル化合物間によって作用強度が違うという証拠が示されているが[『Background document』を参照]、NTP(1996a)による硫酸ニッケルの2年間ラット試験に基づいて、 $0.056 \text{ mg/m}^3$ (ニッケルとして)というLOAECを用いるものとする。

#### 4.1.2.5.3.2 経口

仔ウシに炭酸ニッケルを混餌投与した試験では、ニッケルの飼料中濃度が1000 ppmの群で、摂餌量減少と成長阻害が認められている。1群当たりの被験動物数が少ないため、影響があっても低濃度群では見逃されやすい可能性があり、したがって、この試験の結果に基づいてNOAELの値を推論することはできない。

『Background document』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 $6.7 \text{ mg/kg}$  体重/日、NOAELは、CRL(2005)の試験に基づいて、ニッケルとして $2.2 \text{ mg/kg}$  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を本当に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、炭酸ニッケルのデータベースと矛盾しておらず、炭酸ニッケルのリスク評価に適切であると考えられる。

ニッケル化合物の反復経口投与による影響は、全般的に、分類の必要を認めるようなものではなかった。American Biogenics Corporation(1988)の試験では、塩化ニッケルが強制経口投与され、高い死亡率が認められているが、ヒトの曝露に関連するより適切な経路(すなわち食物や飲料水)を用いた試験では、反復経口曝露による強い毒性は問題となっておらず、この死亡率の高さは、特殊な投与方法(強制経口投与)によるものと考えられる。

#### 4.1.2.5.3.3 経皮

経皮経路に関しては、炭酸ニッケルのデータは、得られなかった。

『Background document』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予想されるため、このエンドポイント(反復経皮投与毒性)はリスクの総合評価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

炭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)<sup>5</sup>、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、炭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。

##### 4.1.2.6.1 *in vitro* 試験

###### 4.1.2.6.1.1 DNA の損傷と修復

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

###### 4.1.2.6.1.2 遺伝子突然変異

炭酸ニッケルの *in vitro* での遺伝子突然変異原性に関するデータは、得られていない。

###### 4.1.2.6.1.3 染色体への影響

炭酸ニッケルが染色体へ及ぼす影響を調べた *in vitro* 試験を、Table 4.1.2.6.1.A に要約した。

このうち 2 件の試験 (Montaldi *et al.*, 1985, 1987、NiPERA および TERA によりレビュー) では、炭酸ニッケルの姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が行われている。両試験とも、結果は陽性であった。

上述の Montaldi *et al.* (1987) の試験では、染色体異常試験も行われ、結果は陽性であった。

Table 4.1.2.6.1.A: *In vitro* studies with nickel carbonate in mammalian cells.

Species (Test system).	Endpoint	Result	Reference	Review
Hamster CHO	SCE	Positive	Montaldi <i>et al.</i> (1985, 1987)	NiPERA, TERA

<sup>5</sup> NiPERA 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、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、といった留意点を指摘している。

Hamster CHO	CA	Positive	Montaldi <i>et al.</i> (1987)	NiPERA, TERA
-------------	----	----------	----------------------------------	-----------------

#### 4.1.2.6.1.4 *in vitro* 試験に関する考察と結論

炭酸ニッケルの *in vitro* での遺伝毒性に関するデータは、非常に少ない。チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた *in vitro* での染色体異常試験および SCE 試験で陽性の結果が認められており、これは、他のニッケル化合物で認められた結果と一貫性がある。

#### 4.1.2.6.2 *in vivo* 試験

##### 4.1.2.6.2.1 DNA の損傷と修復

炭酸ニッケルは、ラットにニッケルとして 5~40 mg/kg の用量で腹腔内投与を行った 2 件の *in vivo* 試験において、DNA 鎖切断、クロスリンク、アルカリ溶出に関する影響が調べられている。この 2 件の試験(Ciccarelli *et al.*, 1981, 1982)は、IPCS、IARC、および NiPERA (1996)によってレビューされており、肺および腎臓の細胞核において一本鎖切断が認められたことを報告している。この DNA 損傷(一本鎖切断)は、ニッケル濃度と相関していた(NiPERA, 1996 より引用)。両試験は、変異原性の直接的な証拠を示すものではないが、*in vitro* で認められたニッケル塩による影響が *in vivo* でも認められることを示している。NiPERA (2003)では、*in vivo* での変異原性に関し、両試験の意義は不明であるとしている。

##### 4.1.2.6.2.2 遺伝子突然変異

炭酸ニッケルの *in vivo* での遺伝子突然変異原性に関するデータは、得られていない。

##### 4.1.2.6.2.3 染色体への影響

炭酸ニッケルの *in vivo* での染色体異常誘発性や姉妹染色分体交換(SCE)誘発性に関するデータは、得られていない。

##### 4.1.2.6.2.4 *in vitro* 試験に関する考察と結論

炭酸ニッケルの *in vivo* での遺伝毒性に関するデータは、ほとんど得られていない。Ciccarelli の 2 件の試験からは、他のニッケル化合物において[訳注:*in vitro* で]認められた

ものと同様の影響が、*in vivo* でも生じ得るという証拠が示されている。

#### 4.1.2.6.3 結論

炭酸ニッケルの *in vitro* および *in vivo* での遺伝毒性に関するデータは、実際のところ、非常に少ない。炭酸ニッケルを被験物質とした 2 件の *in vitro* 試験において、染色体異常誘発性および姉妹染色分体交換誘発性が示されており、これらは、他のニッケル化合物を被験物質とした、より適切な試験において認められた結果と一貫性がある。DNA 損傷に関する *in vivo* 試験によって、*in vivo* でも陽性影響が認められる可能性が示唆されている。ニッケル化合物の遺伝毒性は、NiPERA (1996) および TERA (1998) でレビューされている。TERA では、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られている。NiPERA (1996) の報告書では、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 *in vitro* および *in vivo* で染色体異常誘発性を示すことは明らかである。」と述べられている。

生殖細胞への遺伝性の影響に関しては、知見は全く得られていない。

2004 年 4 月の専門家会議では、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケルおよび炭酸ニッケルの分類に関して、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、*in vivo* 遺伝毒性が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。精通した専門家グループは、炭酸ニッケルについては分類のための証拠が不十分であると結論づけ、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)。

NiPERA (2003) では、炭酸ニッケルについての変異原性評価には、可溶性または不溶性のいずれかのニッケル化合物についての総合的な変異原性評価が適用できるとみなされている (最悪の場合が予測される方を選ぶ)。経口投与された炭酸ニッケルは相当量が吸収されるという証拠 (4.1.2.1.5.1.2 項参照) から、また急性毒性 (4.1.2.2.3.2 項参照) から、生殖細胞が影響を受ける可能性を除外できないことが示唆される。

TC C&L は、炭酸ニッケルを「カテゴリー 3 の変異原物質; R68」に分類することに同意しており、この分類は第 30 次 ATP に盛り込まれている。

肺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、リスクの総合評価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。

#### 4.1.2.7 発がん性

##### 4.1.2.7.1 動物データ

###### 4.1.2.7.1.1 吸入

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における吸入曝露または気管内滴下により検討した試験のデータは、得られていない。

###### 4.1.2.7.1.2 経口

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における経口投与により検討した試験のデータは、得られていない。

###### 4.1.2.7.1.3 経皮

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における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

筋肉内インプラントや腹腔内注射といった経路で、ラットにおける炭酸ニッケルの発がん性試験が実施されている。Table 4.1.2.7.1.A に、これらの試験をまとめて示した。どちらの投与経路でも、腫瘍の発生が認められている。

## EURAR NICKELCARBONATE

Table 4.1.2.7.1.A: Summary of carcinogenicity studies of nickel carbonate in experimental animals by other routes of administration than inhalation, oral administration, and dermal contact.

Route of administration	Species, group size and sex	Concentration, exposure duration	Results	Reference
Intramuscular implants (in sheep fat pellets)	NIH black rats, 35 animals per group  Vehicle controls	3 implants (interval unspecified) of 7 mg of nickel carbonate  Observation for 18 months	Implantation-site sarcomas in 6/35 rats  No tumours in controls (0/35)	Payne (1964 – quoted from IARC 1990, TERA 1999). Reported as an abstract.
Intraperitoneal injections	Wistar rats  35 females  Controls: 1 ml saline x 3 1 ml saline x 50 2 ml saline x 4	25 or 50 injections of 1 mg nickel as nickel carbonate twice weekly  Observation for 132 weeks	Abdominal tumours in 1/35  (1 sarcoma) or 3/33 (2 mesothelioma, 1 sarcomas)  1/33 (sarcoma)  0/34  3/66 (1 mesothelioma, 2 sarcomas)	Pott <i>et al.</i> (1989, 1992)  (Pott <i>et al.</i> 1992 cited in IARC 1990 and TERA 1999 as Pott <i>et al.</i> 1990)

### 4.1.2.7.1.5 プロモーター試験

実験動物において、炭酸ニッケルの発がんプロモータ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ついての考察と結論

#### 4.1.2.7.1.6.1 吸入

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における吸入曝露または気管内滴下により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)および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)では、ラットおよびマウスへの硫酸ニッケル六水和物の吸入が行われたが、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おいて、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』を参照のこと。

実験動物における炭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、実験動物における炭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

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における経口投与により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全く認められなかったことが示されていることから、炭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

炭酸ニッケルの発がん性を、実験動物における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。

炭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  $\alpha$  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、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、実験動物における炭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

筋肉内インプラントや腹腔内注射といった経路で、ラットにおける炭酸ニッケルの発がん性試験が実施されており、どちらの投与経路でも、腫瘍の発生が認められている。

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、実験動物のさまざま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、実験動物のさまざま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炭酸ニッケル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、ヒトに対する炭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 プロモーター試験

実験動物において、炭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発がん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、得られたデータからは、優先して評価されるべき 5 つのニッケル化合物(硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、炭酸ニッケル、ニッケル金属)の発がんプロモーター作用について、いかなる結論も導くことはできない。さらに、炭酸ニッケルの発がん性評価すに際して、このような情報を使用することには難がある。

#### 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、実験動物における炭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、炭酸ニッケルは、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、実験動物における炭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、炭酸ニッケルは、経口曝露による発がん性がまったく認められないことが予想されるため、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 ヒトにおける調査

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)をはじめとして、ニッケルに曝露された労働者を対象に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)。炭酸ニッケルは、ふつう、酸化物画分の一部をなすと考えられる(NiPERA, 1996)。この浸出プロセスにおける、炭酸水酸化ニッケルの挙動についての詳細は、4.1.1.2.1.2 項を参照のこと。

炭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。

炭酸ニッケルを酸化ニッケルに分解する高温工程に従事しているニッケル精製業者における鼻腔がんの事例が、1 件報告されている(Enterline *et al.*, 1982)。この事例の精錬所のコ



ホートを対象とした調査結果が 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)に掲載されているが、ニッケルに関連して呼吸器がんのリスクが上昇しているという強力な証拠は示されなかった。

同報告書(Doll *et al.*, 1990)によると、炭酸ニッケルは、大半のニッケル精錬所では不溶性形態のニッケルとして分類されているが、ノルウェーの 1 つの精錬所では水溶性に分類されている。これらニッケル精錬所のコホートにおける吸入曝露に占める炭酸ニッケルの寄与率は、他の形態のニッケルに比較して、かなり低いと思われる。

ヒトに対する炭酸ニッケルの発がん性の評価は、硫化ニッケルや酸化ニッケルなど、他のニッケル化合物と、トキシコキネティクス特性を比較して行われることになると考えられる。

#### 4.1.2.7.2.1 発がん性に関する全体的な結論

業界の指針表明(Laine, 2003d)では、発がん性の評価は、可溶性および不溶性ニッケル化合物のデータを比較して、最悪の場合の方を用いて行うべきであるということが示されている。

精通した専門がグループは、2004年4月に開催された同グループの会議において、硫酸ニッケルと塩化ニッケルを、「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。また、炭酸ニッケルについても、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同意している。この会議において検討された水溶性ニッケル化合物も、すでに附属書 I において分類がなされている不溶性無機ニッケルも、ヒトに対する発がん性物質とみなされていることから、結果として、炭酸ニッケルもヒトに対する発がん性物質であるとみなされている(European Commission, 2004)。

炭酸ニッケルは、吸入以外の経路による投与では発がん性の懸念がないため、TC C&L は、炭酸ニッケルを「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。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。

#### 4.1.2.8 生殖に対する毒性

炭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、炭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。

『Background document』から、他のニッケル化合物についての関連データが得られると思われる。ニッケル化合物(炭酸ニッケルも含む)が摂取後に変化することと、生殖毒性に関する要因を決定しているの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。

塩化ニッケルまた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。塩化ニッケルまたは硫酸ニッケルを被験物質とした数少ない試験において、経口、吸入、皮下のいずれの経路による投与でも、ラットおよびマウスで、雄の生殖器官への影響が認められている。リスクの総合評価には、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/m<sup>3</sup>)と経口投与の NOAEL の値(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、そ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 としてすでに設定されている値よりも低くなることを期待できる根拠はない。したがって、そ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。リスクの総合評価には、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

## EURAR NICKELCARBONATE

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。経口投与された炭酸ニッケルは相当量が吸収されるという証拠があり(4.1.2.1.5.1.2 項参照)、このことは、急性毒性データによって裏付けられている(4.1.2.2.3.2 項参照)。TC C&Lは、炭酸ニッケルを「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おり、この分類は第 30 次 ATP に盛り込まれている。

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 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を行う必要性はないと考えられる。