

CERI 有害性評価書

ニッケル化合物

Nickel compounds

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka_risk）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進まれることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

| | |
|---------------------------|----|
| 1. 化学物質の同定情報..... | 1 |
| 2. 一般情報..... | 2 |
| 3. 物理化学的性状..... | 3 |
| 4. 発生源情報..... | 4 |
| 5. 環境中運命..... | 8 |
| 5.1 土壌中での動態..... | 9 |
| 5.2 大気中での動態..... | 9 |
| 5.3 水中での動態..... | 10 |
| 5.4 環境中での変換及び分解..... | 10 |
| 5.5 下水処理及び浄水処理による除去..... | 10 |
| 5.6 生物濃縮性..... | 11 |
| 6. 環境中の生物への影響..... | 11 |
| 6.1 水生生物に対する影響..... | 11 |
| 6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性..... | 11 |
| 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性..... | 12 |
| 6.1.3 魚類に対する毒性..... | 16 |
| 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)..... | 19 |
| 7. ヒト健康への影響..... | 20 |
| 7.1 生体内運命..... | 20 |
| 7.2 疫学調査及び事例..... | 21 |
| 7.3 実験動物に対する毒性..... | 21 |
| 7.3.1 急性毒性..... | 21 |
| 7.3.2 刺激性及び腐食性..... | 22 |
| 7.3.3 感作性..... | 23 |
| 7.3.4 反復投与毒性..... | 26 |
| 7.3.5 生殖・発生毒性..... | 40 |
| 7.3.6 遺伝毒性..... | 44 |
| 7.3.7 発がん性..... | 47 |
| 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)..... | 52 |
| 文 献..... | 57 |

1. 化学物質の同定情報

ニッケルは周期律表 10 族に属する遷移金属であり、1751 年にスウェーデンの科学者クロンステット (F. Cronstedt) が鉱石から単離した。ニッケルという名称はドイツ語の Kupfernickel (悪魔の銅) に由来する (内藤・横手, 2000)。

金属ニッケル及びニッケル化合物は、化学物質排出把握管理促進法では「ニッケル」(政令号番号 1-231) と「ニッケル化合物」(政令号番号 1-232) に分けて指定されているため、本評価書では、ニッケル化合物について採り上げる。

本評価書では、ニッケル化合物の中から、製造・輸入量、用途情報、及び 6 章においては環境中生物への影響に関する情報に基づき、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、硫酸ニッケル、酢酸ニッケルを選定した。また、7 章においては、ヒト健康への影響に関する情報に基づき、酸化ニッケル、二硫化三ニッケル、塩化ニッケル、硫酸ニッケルを選定した。なお、ニッケルカルボニルは、大気中において不安定で速やかに分解されるため本評価書では採り上げない。

| | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|---|--|--|--|
| 1.1 化学物質審査 規制法官報公示整 理番号 | 1-517 | 1-521 | 1-242 | 1-485 | 1-813 | 2-693 |
| 1.2 化学物質排出 把握管理促進法政 令号番号 | 1-232 | | | | | |
| 1.3 物質名 | ニッケル化合物 | | | | | |
| | 酸化ニッケル | 二硫化三 ニッケル | 塩化ニッケル | 硝酸ニッケル | 硫酸ニッケル | 酢酸ニッケル |
| 1.4 CAS登録番号 | 1313-99-1 | 12035-72-2 | 7718-54-9 (無水物)、 7791-20-0 (六水和物) | 13138-45-9 (無水物)、 13478-00-7 (六水和物) | 7786-81-4 (無水物)、 10101-97-0 (六水和物) | 373-02-4 (無水物)、 6018-89-9 (四水和物) |
| 1.5 化学式 | NiO | Ni ₃ S ₂ | NiCl ₂ (無水物)、 NiCl ₂ ·6H ₂ O (六水和物) | Ni(NO ₃) ₂ (無水物)、 Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (六水和物) | NiSO ₄ (無水物)、 NiSO ₄ ·6H ₂ O (六水和物) | Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ (無水物)、 Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ ·4H ₂ O (四水和物) |
| 1.6 分子量 | 74.69 | 240.26 | 129.60 (無水物) 237.69 (六水和物) | 182.70 (無水物) 290.79 (六水和物) | 154.75 (無水物) 262.84 (六水和物) | 176.78 (無水物) 248.84 (四水和物) |

2. 一般情報

| 項目 | 物質名 | | | | | |
|--------------|----------------------------|-------------------|------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------|
| | ニッケル化合物 | | | | | |
| | 酸化ニッケル | 二硫化三ニッケル | 塩化ニッケル | 硝酸ニッケル | 硫酸ニッケル | 酢酸ニッケル |
| 2.1 別名 | 酸化ニッケル(Ⅱ)、一酸化ニッケル、酸化第一ニッケル | 亜硫化ニッケル | 塩化ニッケル(Ⅱ)、二塩化ニッケル(無水物) | 硝酸ニッケル(Ⅱ)(無水物) | 硫酸ニッケル(Ⅱ)、硫酸第一ニッケル(無水物) | 酢酸ニッケル(Ⅱ)、ニッケル(Ⅱ)アセテート(無水物) |
| 2.2 純度 | 99%以上 | 99%以上 | 97%以上(六水和物) | 97%以上(六水和物) | 98%以上(六水和物) | 98%以上(四水和物) |
| 2.3 不純物 | 酸化カルシウム、コバルト | アルミニウム、鉄、銅、マグネシウム | コバルト、亜鉛(六水和物) | コバルト(六水和物) | コバルト、硫酸鉄、硫酸銅、硫酸マンガン、硫酸亜鉛、硫酸鉛(六水和物) | 亜鉛、塩化物(四水和物) |
| 2.4 添加剤又は安定剤 | 無添加 | 無添加 | 無添加(六水和物) | 無添加(六水和物) | 無添加(六水和物) | 無添加(四水和物) |

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制^{注)}

| 法律名 | 法律区分名 | 該当物質 |
|---------------|--|-------------|
| 化学物質排出把握管理促進法 | 第一種指定化学物質 | ニッケル化合物 |
| 労働安全衛生法 | 名称等を通知すべき危険物及び有害物 | ニッケル及びその化合物 |
| | 危険物酸化性の物 | 硝酸ニッケル |
| 大気汚染防止法 | 有害大気汚染物質 指針値 0.025µg Ni/m ³ (年平均値) (優先取り組み物質) | ニッケル化合物 |
| 船舶安全法 | 酸化性物質 | 硝酸ニッケル |
| 航空法 | 酸化性物質 | 硝酸ニッケル |
| 港則法 | 酸化性物質 | 硝酸ニッケル |

注) : 1章で採り上げた物質を調査した。

3. 物理化学的性状

| 物質名 項目 | ニッケル化合物 | | | | | |
|------------------------|---|---|--|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| | 酸化ニッケル | 二硫化三ニッケル | 塩化ニッケル | 硝酸ニッケル | 硫酸ニッケル | 酢酸ニッケル |
| 外観 | 緑又は黒色固体 ¹⁾ | 淡黄色固体 ¹⁾ | 黄色固体(無水物) ¹⁾ 、 緑色固体(六水和物) ¹⁾ | 緑色固体(六水和物) ²⁾ | 緑色固体(無水物) ¹⁾ 、 青緑色固体(六水和物) ²⁾ | 緑色固体(四水和物) ²⁾ |
| 結晶系 | 立方晶系 ³⁾ | 六方晶系 ³⁾ | 六方晶系(無水物) ³⁾ 、 単斜晶系(六水和物) ³⁾ | 単斜晶系(六水和物) ³⁾ | 斜方晶系(無水物) ³⁾ 、 正方晶系(六水和物) ³⁾ | 単斜晶系(無水物) ⁴⁾ |
| 融点 | 1,984°C ¹⁾ | 790°C ¹⁾ | 973°C(昇華)(無水物) ⁵⁾ | 56.7°C(六水和物) ¹⁾ | 280°Cで六水和物は無水物に変化、 848°Cで無水物は分解 ⁵⁾ | 250°C(分解)(四水和物) ⁴⁾ |
| 沸点 | データなし | 2,967°C(分解) ⁵⁾ | 1,001°C(封管中)(無水物) ⁶⁾ | 137°C(分解)(六水和物) ²⁾ | データなし | データなし |
| 密度(g/cm ³) | 6.67 ¹⁾ | 5.82 ¹⁾ | 3.55(無水物) ¹⁾ | 2.05(六水和物) ²⁾ | 3.68(無水物) ⁵⁾ 、 2.07(六水和物) ⁵⁾ | 1.744(四水和物) ⁵⁾ |
| 溶解性 | 水：不溶 ²⁾ 、 水：1.1mg/L(20°C) ⁷⁾ | 水：不溶 ¹⁾ 、 水：517mg/L(37°C) ⁷⁾ | 水：642g/L(20°C)(無水物) ²⁾ 、 水：675g/kg(25°C)(六水和物) ³⁾ | 水：992g/kg(25°C)(六水和物) ³⁾ | 水：293g/L(0°C)(無水物) ¹⁾ 、 水：404g/kg(25°C)(六水和物) ³⁾ | 水：160g/L(温度不明)(四水和物) ⁵⁾ |
| | 酸：可溶 ²⁾ | 硝酸：可溶 ¹⁾ | エタノール：可溶(無水物、六水和物) ²⁾ | エタノール：可溶(六水和物) ²⁾ | エタノール：微溶(六水和物) ³⁾ | エタノール：可溶(四水和物) ⁵⁾ |
| 純分換算比率 ^{注)} | 0.786 | 0.733 | 0.453(無水物)、 0.247(六水和物) | 0.321(無水物)、 0.202(六水和物) | 0.379(無水物)、 0.223(六水和物) | 0.332(無水物)、 0.236(四水和物) |
| その他 | | | 無水物は、潮解性、水溶液のpHは約4 ²⁾ | 六水和物は、潮解性、水溶液のpHは約4 ²⁾ | 六水和物は、53.3°Cで相転移を起こしα型がβ型に変わる、水溶液のpHは約4.5 ²⁾ | |

注)：純分換算比率=(ニッケルの原子量×ニッケル化合物中のニッケルの数)/ニッケル化合物の分子量

1)：IPCS,1991

2)：Merck,2001

3)：Lide,2003

4)：U.S.NLM:HSDB,2004

5)：Dean,1999

6)：理化学辞典：久保ら,1987

7)：ATSDR,2003

4. 発生源情報

この章では金属状態のニッケル及びニッケル化合物の発生源情報について整理するが、発生源から環境中へ排出されるニッケルの化学形態について不明である場合がほとんどであり、不明な場合は金属ニッケル及びニッケル化合物の総称として「ニッケル」と記す。

4.1 製造・輸入量等 (図 4-1)

ニッケル鉱石 (硫化鉱、酸化鉱) 及びニッケル含有率を 75%程度まで高めたニッケルマットを全量輸入し、それらを精錬することにより、ニッケル地金、フェロニッケル等の合金中間物、酸化ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル等のニッケル化合物が得られる。

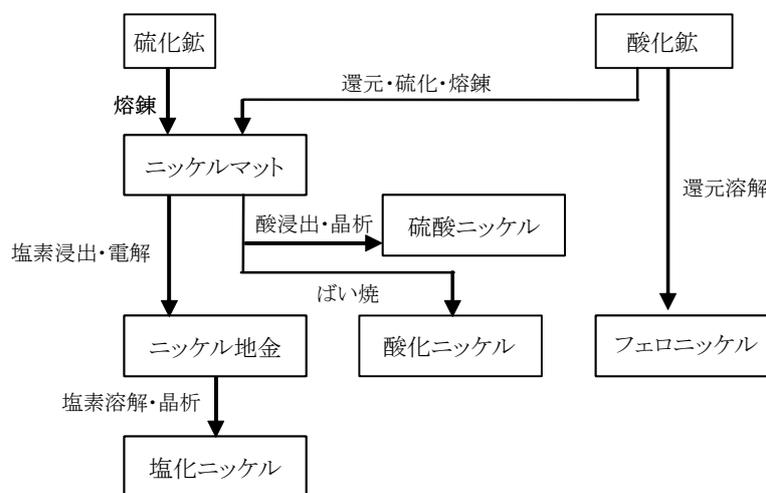


図 4-1 ニッケルの精錬プロセス (金属時評, 2002より一部抜粋)

a. 酸化ニッケル (表 4-1)

1999年から2002年までの4年間の国内供給量はほぼ一定の水準で推移している。

表 4-1 酸化ニッケルの製造・輸入量等 (トン)

| 年 | | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 |
|------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|
| 酸化 ニッケル | 製造 ¹⁾ | 33,600 | 47,000 | 49,600 | 49,000 |
| | 輸入 ¹⁾ | 1,800 | 1,200 | 700 | 1,100 |
| | 輸出 ¹⁾ | 7,500 | 21,900 | 24,200 | 23,100 |
| | 国内供給量 ¹⁾ | 27,900 | 26,300 | 26,100 | 27,000 |

(金属時評, 2002; 工業レアメタル, 2003)

1) 製造・輸入量等は、ニッケル純分に換算した値である。

b. 硫酸ニッケル、その他のニッケル化合物 (表 4-2)

製品のほとんどが硫酸ニッケル六水和物 (NiSO₄・6H₂O) であると仮定し、製品中のニッケル

ル含有率を 22%としてニッケル純分を推定した。輸入量、輸出量は不明である。

表 4-2 硫酸ニッケルの製造量 (トン)

| 年 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| 硫酸ニッケル ¹⁾ | 2,508 | 2,570 | 2,722 | 2,393 |

(経済産業省, 2002)

1) 製品中のニッケル含有率を 22%としてニッケル純分に換算した。

その他国内で使用されているニッケル化合物としては、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケル等があるが、製造・輸入量等は不明である。二硫化三ニッケルは他のニッケル硫化物とともにニッケルの精錬工程で発生するが、そのまま次の工程に供され、ニッケルや酸化ニッケル等になるため (IARC, 1990)、製造量や発生量に関するデータはない。

4.2 用途情報 (表 4-3)

酸化ニッケルは主としてステンレス鋼や特殊鋼の原料として、硫酸ニッケル、塩化ニッケルは主としてニッケルメッキ用の薬品として用いられる。硝酸ニッケルは触媒や電池の原料として、酢酸ニッケルはアルマイト封孔処理に用いられる (化学工業日報, 2004; 金属鉱業事業団, 2001; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 ニッケル化合物の用途

| 化合物 | 用途 |
|--------|---------------------------------------|
| 酸化ニッケル | ステンレス鋼、特殊鋼、非鉄合金、ガラス・セラミックスの着色料 |
| 硫酸ニッケル | ニッケルメッキ、触媒 ¹⁾ |
| 塩化ニッケル | ニッケルメッキ |
| 硝酸ニッケル | 触媒 ¹⁾ 、電池 (ニッケル水素電池、ニカド電池) |
| 酢酸ニッケル | アルマイト封孔処理、触媒 ¹⁾ |

(化学工業日報, 2004; 金属鉱業事業団, 2001; 製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 石油精製触媒、石油製品製造用触媒、油脂加工用触媒等

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法では、「ニッケル」(政令号番号 1-231) と「ニッケル化合物」(政令号番号 1-232) に分けて排出量、移動量の届出あるいは推計を行うことになっている。ここでは「ニッケル化合物」の化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) を整理する。ニッケル化合物の排出量及び移動量は、ニッケル純分に換算して届出または

推計することとなっており、2002年度にはニッケル純分に換算して1年間に全国合計で届出事業者から大気へ7トン、公共用水域へ99トン、土壌へ2kg、事業所内の埋立へ113トンのニッケル化合物が排出され、廃棄物として4,143トン、下水道に21トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から55トンと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量 (表 4-4)

届出対象業種からのニッケル化合物の排出量のうち、金属製品製造業、鉄鋼業からの水域への排出量が多い。また、全体的には廃棄物としての移動量が排出量より多い。

表 4-4 ニッケル化合物の届出対象業種別の排出量及び移動量 (2002年度実績) (トン/年)

| 業種名 | 届出 | | | | | 届出外 | 届出と届出外の排出量合計 | |
|-------------------|------|------|------|-------|------|------------------------|---------------------|----------------------|
| | 排出量 | | | 移動量 | | 排出量 ³⁾ (推計) | 排出計 ²⁾³⁾ | 割合 ³⁾ (%) |
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 廃棄物 | 下水道 | | | |
| 金属製品製造業 | <0.5 | 30 | 0 | 675 | 5 | 23 | 53 | 33 |
| 鉄鋼業 | 5 | 24 | 0 | 1,309 | <0.5 | <0.5 | 30 | 19 |
| 化学工業 | 1 | 13 | 0 | 136 | 4 | <0.5 | 14 | 9 |
| 非鉄金属製造業 | <0.5 | 11 | 0 | 87 | 4 | 1 | 13 | 8 |
| 輸送用機械器具製造業 | 0 | 6 | 0 | 203 | 4 | 5 | 11 | 7 |
| 窯業・土石製品製造業 | <0.5 | <0.5 | 0 | 9 | <0.5 | 9 | 10 | 6 |
| プラスチック製品製造業 | 0 | 6 | 0 | 26 | 1 | 3 | 8 | 5 |
| 一般機械器具製造業 | 0 | <0.5 | 0 | 34 | <0.5 | 7 | 7 | 5 |
| 電気機械器具製造業 | <0.5 | 4 | <0.5 | 1,429 | 1 | 2 | 7 | 4 |
| その他 ¹⁾ | <0.5 | 4 | 0 | 236 | 2 | 3 | 7 | 4 |
| 合計 ²⁾ | 7 | 99 | <0.5 | 4,143 | 21 | 55 | 160 | 100 |

(経済産業省、環境省、2004a, b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

3) 埋立による排出量は含んでいない。

排出量、移動量はニッケル純分に換算した値である。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

排出量及び移動量はニッケル純分に換算した値である。

4.3.2 その他の排出源

2002年度PRTRデータにおいて届出及び推計対象としている以外に、以下のようなニッケル

の排出源がある。

a. 自然発生源

ニッケルの自然発生源として以下のような報告がある (IPCS, 1991)。

土壌中には、岩盤の風化などにより移行したニッケルが存在し、農業用地の土壌中には、3～1,000 mg Ni/kg のニッケルが存在する。また、土壌からの巻き上げ、火山活動、植物からの放出、森林火災、海塩粒子の巻き上げなどによりニッケルは大気中に放出され、大気中には 1～3 ng Ni/m³ 程度のニッケルが存在する。一方、岩盤の風化や土壌の浸出、大気からの沈降、雨水の作用などにより、岩盤、土壌、大気中のニッケルが水中に移行する。淡水中には 2～10 μg Ni/L、海水中には 0.2～0.7 μg Ni/L のニッケルが存在する。

b. 人為発生源

化石燃料の燃焼

ニッケルは化石燃料の燃焼に伴い大気中へ排出されると報告されている (ATSDR, 2003; Environment Canada, Health Canada, 1994; IPCS, 1991)。

原油に含まれるニッケル濃度は 0.01ppm 未満～53 ppm 程度と原油の産出地により異なり、平均で 9.9 ppm であり (石油産業活性化センター, 2001)、火力発電所や各種ボイラー (工業用、商業用、家庭用) における石油製品の燃焼により、ヒュームあるいは飛灰として大気中に排出される (IPCS, 1991)。化石燃料の燃焼によって大気へ排出されるニッケルは、その大部分が硫酸ニッケルであり、少量の酸化ニッケル、ニッケルと他の金属の複合酸化物を含むと報告されている (IPCS, 1991)。

都市ゴミ、下水汚泥の焼却

都市ゴミ焼却場、産業廃棄物焼却場近傍の大気からの沈降ばい塵中に、他の重金属成分とともにニッケルが含まれる (久野ら, 2002; 鳥取県衛生研究所, 1988)。

また、生活排水や事業場排水から、主として水溶性ニッケルが下水処理場に流入し、一部が下水汚泥に吸着する (森田ら, 2002)。水分を多く含む下水汚泥は、濃縮、脱水、焼却、一部溶解などのプロセスを経て、40%が最終的に埋立処理されるが、44%は建設材料 (セメント、レンガ) として、14%は肥料、土壌改良材として緑農地利用される。肥料取締法では緑農地利用する汚泥中のニッケル濃度の最大値を 300 mg Ni/kg と定めている (水道産業新聞社, 2002)。下水汚泥中の成分を分析した報告によると、ニッケル濃度は 135～178 mg Ni/kg であった (千歳市水道局, 2004)。1999年に緑農地利用された下水汚泥 270,000 トン (水道産業新聞社, 2002) に、測定最大の濃度 178 mg Ni/kg のニッケルが含まれていたと仮定すると、1年間に約 48 トンのニッケルが土壌へ排出されたと推定される。

下水汚泥の焼却炉からの排出物には硫酸ニッケル、塩化ニッケル、鉄とニッケルのスピネル状複合酸化物などのニッケル化合物が含まれ (IPCS, 1991)、ヒュームまたは飛灰として大気中に排出されると考えられる。

その他

タバコの主流煙中には、1本あたり 0.005~0.08 μg のニッケルが含まれている (ニッケルの形態は不明) (IARC, 1990)。

4.4 環境媒体別排出量の推定 (表 4-5)

2002年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。自然発生源からの排出、都市ゴミや下水汚泥の焼却に伴う排出については、定量的なデータがない、または不足しているため、ここでは考慮しない。

以上のことから、ニッケル化合物はニッケル純分に換算して、1年間に全国で大気へ15トン、公共用水域へ145トン、土壌へ2kg排出されると推定した。

表 4-5 ニッケル化合物の環境媒体別排出量 (2002年度実績) (トン/年)

| 排出区分 | 大気 | 公共用水域 | 土壌 |
|-----------------------|----|-------|------|
| 対象業種届出 | 7 | 99 | <0.5 |
| 対象業種届出外 ¹⁾ | 8 | 46 | 0 |
| 合計 | 15 | 145 | <0.5 |

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

環境媒体別排出量はニッケル純分に換算した値である。

0.5トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

環境媒体別排出量はニッケル純分に換算した値である。

埋立による排出量は含んでいない。

公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は95トンとなる。

4.5 排出シナリオ

ニッケル及びニッケル化合物の環境への発生源としては、自然発生源と人為発生源がある。

人為発生源のニッケル化合物の主たる排出経路は、ニッケルの製錬プロセス、ニッケルを用いた合金製造プロセス、石油製品の燃焼、都市ゴミや下水汚泥の焼却場からの大気への排出、生活排水やメッキ工程、合金製造工程等からの事業排水を通じての公共用水域への排出であると考えられる。下水汚泥を肥料として用いた場合には、土壌へも排出される。

5. 環境中運命

金属ニッケル及びニッケル化合物は、環境中では種々の形態で存在し、金属ニッケルとニッケル化合物を区別し、記載することは難しいため、本章ではニッケル化合物を含めた金属ニッケルを「ニッケル」と表記し記す。

ニッケルは、自然界に存在する元素で、クラーク数 (地下 16 km までの岩石圏に水圏と気圏を加えた範囲における元素の存在度) は約 0.01%、全元素中 24 番目である (Clarke, 1924)。ニッケルは、5 つの安定な同位元素 ^{58}Ni 、 ^{60}Ni 、 ^{61}Ni 、 ^{62}Ni 、 ^{64}Ni の混合物で、通常 Ni (II) の酸化状態を示す。ニッケルは玄武岩などの火成岩及び頁岩などの堆積岩中に存在し、地殻の含有量は約 100 mg Ni/kg である (長橋・和田, 1977)。

自然界及び人為発生源から発生したニッケルは、環境中の土壌、大気、水域、生物を循環し、また生物によって移動する (IPCS, 1991)。

5.1 土壌中での動態

ニッケルは、主に硫化鉱 (ペントランド鉱、パイロタイト鉱)、酸化鉱 (ラテライト鉱) に分布し、風化作用などによって分解され土壌に移行する (Merian et al., 2004)。全地球的な土壌のニッケル含有量は、平均 50 mg Ni /kg である (Aubert and Pinta, 1977)。ただし、蛇紋岩が風化してできた土壌は、ニッケル含有量が高く、1,000 mg Ni /kg 以上である (久馬ら, 1993)。

土壌中のニッケルは、3 つの形態がある。(1) 無機鉱物、(2) イオンとして有機物や粘土鉱物の表面に吸着、(3) 土壌水中のイオン又は、無機配位子 (OH^- 、 SO_4^{2-} 、 Cl^- 、 NH_3) 及び有機配位子 (フミン酸、フルボ酸) と形成された錯体である (Hutchinson et al., 1981)。ニッケルは土壌の状態によって、土壌内で高い移動性を示す。多くのニッケル化合物は、酸性下では水に溶解するため、酸性雨は、土壌内のニッケルの移動を促進し、その結果、地下水のニッケル濃度が高くなり、生物のニッケル取り込み量が増加する。陸生の植物は、主に根を経由して土壌からニッケルを吸収し、土壌からのニッケルの吸収量は、土壌の種類、pH、湿度、有機物含有量、抽出可能なニッケルの量などの影響を受ける (NAS, 1975)。

5.2 大気中での動態

全地球的なニッケルの大気中への放出量は、自然界 (岩石の風化、火山活動など) から約 2.8 万トン Ni/年、人為発生源 (化石燃料の燃焼、工業生産など) から約 9.8 万トン Ni/年で、人為発生源から放出される量のほうが多い (Lantzy and Mackenzie, 1979)。

アメリカにおけるニッケルの大気中濃度は、都市では夏は平均 17 ng Ni/m³、冬は平均 25 ng Ni/m³であった。一方、都市以外では季節変動が見られず、年平均 6 ng Ni/m³であった。都市部におけるニッケル大気中濃度の季節による変動は、暖房で使用される化石燃料に由来するとの報告がある (Tissot and Welte, 1984)。

自然界から大気中に発生したニッケルの化学形態は不明であるが、化石燃料の燃焼によって大気中に発生したニッケルは、硫酸ニッケル及びニッケルと他の金属との複合酸化物である (Hansen and Fisher, 1980)。

自然界及び人為発生源から大気中に発生したニッケル粒子の移動と分布は、その粒子径と気象条件に強く影響を受ける。ニッケル粒子の大きさは、排出源によって異なり、人為発生源から発生した粒子は、土壌などの自然界から発生したものよりも細かく、大気中での滞留時間は 5.4~7.9 日との報告がある (Schmidt and Andren, 1980)。また、ニッケル粒子は、細かいものほど大気中での滞留時間が長く、長距離を移動し、0.3~0.5 μm 粒子の大気中での半減期は、約

30 日である (Schroeder et al., 1987)。

5.3 水中での動態

ニッケルは、大気中の粒子の沈降、地表面の流水、工業生産及び生活に伴う廃棄物、土壌及び岩石の自然浸食により水圏に入る。淡水中のニッケル濃度は、 $2\sim 10\ \mu\text{g Ni/L}$ 、海水中ニッケル濃度は、 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{g Ni/L}$ との報告がある (IPCS, 1991)。

河川では、ニッケルは主に粒子に吸着して移動し、pH、粒子の濃度などの変化で、吸着物からのニッケルの放出も起こる (Ditoro et al., 1986)。さらに、ニッケルは、鉄、マンガン、アルミニウムの酸化物や水酸化物を含む鉱物に強く吸着されるとの報告がある (Evans, 1989)。

pH 5~9 の天然水中でのニッケルの形態は、緑色のヘキサアクアニッケル (II) イオン $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ が主で、この他に無機配位子 (OH^- 、 SO_4^{2-} 、 Cl^- 、 NH_3) との錯体が存在する。さらに、一部のニッケルは、河川経由で海へ移動し (IPCS, 1991)、海水中のニッケルは、主に、イオン、塩化物、炭酸塩として存在し、表層では深層より低濃度である (Merian et al., 2004)。

5.4 環境中での変換及び分解

ニッケルの生物的メチル化は、メタン生成細菌でのみ認められる。メタン生成細菌のニッケルを含む補酵素 F430 において、メチル基がニッケルと結合することでニッケルの生物的メチル化が起こり、その後ニッケルに結合したメチル基が脱離しメタンが発生するとの報告がある (Thayer, 2002)。

大気中のニッケル粒子は、二酸化硫黄の存在で酸化され、硫酸ニッケルに変化するとの報告がある (Schmidt and Andren, 1980)。

一方、環境水中で沈殿した硫化ニッケルは、硫黄酸化細菌によって酸化され硫酸を生じ、ニッケルが放出されるとの報告がある (Wood, 1987)。

ニッケルは、一般的な植物に広く分布している。アブラナ科の一種であるアリッサムの乾燥試料では、葉体部に 4,000 ppm、種子に 250 ppm のニッケルが検出された (Severne and Brooks, 1972)。また、ナタマメの種子中のウレアーゼは、分子量 10,500 で、1 分子中に 2 原子のニッケルを含んでいる (Dixon et al., 1975)。

5.5 下水処理及び浄水処理による除去

ニッケルは、下水処理場で一部は活性汚泥に吸着され、大部分は下水処理場から放出されると考えられる (森田ら, 2002)。

2004 年 4 月~2005 年 3 月までの東京都の代表的な河川である多摩川、荒川、江戸川から取水している小作浄水場 (羽村市)、三園浄水場 (板橋区)、金町浄水場 (葛飾区) におけるニッケル及びその化合物の濃度は、小作浄水場の入口では定量限界値 ($1\ \mu\text{g Ni/L}$) 未満、三園浄水場の入口では $1\sim 3\ \mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の入口では $1\sim 4\ \mu\text{g Ni/L}$ であり、小作浄水場の出口では定量限界値未満、三園浄水場の出口では定量限界値未満 $\sim 5\ \mu\text{g Ni/L}$ 、金町浄水場の出口では定量限界値未満 $\sim 2\ \mu\text{g Ni/L}$ であった (東京都水道局, 2005)。

上水道の場合、ニッケルは、通常の浄水方法 (凝集沈殿)、石灰軟化、イオン交換、逆浸透に

より除去されるとの報告がある (日本環境管理学会, 2004)。

一方、ニッケルを含む工場排水は、アルカリ処理によって水酸化物として沈殿を生成し除去される (合田, 1976)。

5.6 生物濃縮性

硫酸ニッケル七水和物については、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 1 mg Ni/L 及び 0.1 mg Ni/L におけるニッケルとしての濃縮倍率は、それぞれ 3.0 未満及び 31 未満であり、高濃縮性ではないと判定されている (通商産業省, 1997)。

ニッケルの藻類、魚類などを用いた生物濃縮係数 (BCF) は、水中濃度が 5~50 μ g Ni/L の範囲では、平均 106 \pm 53 であり、さらに水中濃度がそれ以外の場合も平均 157 \pm 135 であったことから、ニッケルの生物濃縮性は低いとの報告がある (McGeer et al., 2003)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

水生生物に対する毒性試験は、1 章の同定情報にある塩化ニッケル、硫酸ニッケル、硝酸ニッケル、酢酸ニッケルについて調査した。いずれも水溶性のニッケル化合物を使用しており、これらは水中で解離するため、水中濃度はすべてニッケルとしての値であり、単位を mg Ni/L で表示する。

6.1.1 藻類及び水生植物に対する毒性 (表 6-1)

塩化ニッケルを用いた生長阻害試験では、淡水では水生植物のコウキクサに対する生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ が 0.21 mg Ni/L であった (Wang, 1987)。また、緑藻のセレナストラムを用いた 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度)、クロレラを用いた 14 日間 NOEC は 4 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度) であった (Chao and Chen, 2000; Wong and Wong, 1990)。海水では珪藻ディティルムの 5 日間 EC₅₀ が 0.3 mg Ni/L であった (Canterford and Canterford, 1980)。

硫酸ニッケルを用いた生長阻害試験では、緑藻のセネデスムスを用いた 12 日間 EC₅₀ は 0.39~0.58 mg Ni/L、藍藻のアナシスティスを用いた 96 時間 EC₅₀ は 3.54 mg Ni/L であった (Azeez and Banerjee, 1991)。

酢酸ニッケルを用いた生長阻害試験では、セネデスムスを用いバイオマス及び生長速度によって算出した 96 時間 EC₅₀ はそれぞれ 0.35 mg Ni/L、3.0 mg Ni/L、96 時間 EC₁₀ はそれぞれ 0.10 mg Ni/L、0.28 mg Ni/L であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

以上から、調査したニッケル化合物の藻類生長阻害試験では、酢酸ニッケルを用いたセネデスムスに対する 72 時間 EC₅₀ は 0.35 mg Ni/L (バイオマス) 及び 3.0 mg Ni/L (生長速度)、72 時間 EC₁₀ は 0.10 mg Ni/L (バイオマス) 及び 0.28 mg Ni/L (生長速度) であり (Kuhn and Pattard, 1990)、塩化ニッケルを用いたセレナストラムでの 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長

速度) であった (Chao and Chen, 2000)。また、水生植物の生長阻害試験では塩化ニッケルを用いたコウキクサに対する 96 時間 EC₅₀ は 0.21 mg Ni/L であった (Wang, 1987)。

表 6-1 ニッケル化合物の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

| 生物種 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | エンドポイント | | 濃度 (mg Ni/L) | 文献 |
|--|------------------------------------|------------|-------------------------|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 淡水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | |
| <i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム) | U.S. EPA 止水 | 24 | 96 時間 LOEC | 生長阻害 バイオマス | 0.03 | Chao & Chen, 2000 |
| | | | 96 時間 NOEC | 生長速度 バイオマス | 0.03 0.01 | |
| <i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ) | 止水 | 25 | 14 日間 LOEC | 生長阻害 バイオマス | 8 | Wong & Wong, 1990 |
| | | | 14 日間 NOEC | 生長速度 バイオマス | 8 4 | |
| <i>Lemna minor</i> (単子葉植物、コウキクサ) | 止水 | 25-28 | 96 時間 EC ₅₀ | 生長阻害 葉状体数 | 0.21 (m) | Wang, 1987 |
| 海水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | |
| <i>Ditylum brightwellii</i> (珪藻、テイトイルム) | 止水 | ND | 5 日間 EC ₅₀ | 生長阻害 | 0.3 (n) | Canterford & Canterford, 1980 |
| 淡水 硫酸ニッケル NiSO₄ | | | | | | |
| <i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナズムス) | 止水 | 25 ±1 | 12 日間 EC ₅₀ | 生長阻害 | 0.58 0.44 0.57 0.39 (n) | Fargasova et al., 1999 |
| | | | | 生長速度 | | |
| | | | | 全クロロフィル | | |
| | | | | クロロフィル a | | |
| <i>Anacystis nidulans</i> (藍藻、アナシステイス) | 止水 | ND | 96 時間 EC ₅₀ | 生長阻害 バイオマス | 3.54 | Azeez & Banerjee, 1991 |
| | | | 120 時間 EC ₅₀ | 1.90 (n) | | |
| 淡水 酢酸ニッケル Ni(CH₃COO)₂ | | | | | | |
| <i>Scenedesmus subspicatus</i> ²⁾ (緑藻、セテナズムス) | DIN ³⁾ 38412-9 止水 | 24 | 72 時間 EC ₁₀ | 生長阻害 バイオマス | 0.10 | Kuhn & Pattard, 1990 |
| | | | 72 時間 EC ₅₀ | 0.35 | | |
| | | | 72 時間 EC ₁₀ | 生長速度 | 0.28 | |
| | | | 72 時間 EC ₅₀ | 生長速度 | 3.0 (n) | |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

塩化ニッケルを用いた急性毒性試験では、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は、0.510~4.97 mg Ni/L (Biesinger and Christensen, 1972; Chapman, 1980)、ミジンコ

類に対する 48 時間 LC₅₀ の範囲は 0.013~0.912 mg Ni/L であり、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 0.013 mg Ni/L であった (Jindal and Verma, 1990; Schubauer-Berigan et al., 1993)。他の甲殻類ではヨコエビ科の一種 (*Hyaella azteca*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.89 mg Ni/L、ザリガニ科の一種 (*Austropotamobius pallipes*) とアメリカザリガニ科の一種 (*Orconectes limosus*) の幼生に対する 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 3.3 mg Ni/L、1.4 mg Ni/L であった (Boutet and Chaisemartin, 1973; Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、貝類ではゼブラガイに対する行動を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 1.13 mg Ni/L であった (Stuijzand et al., 1995)。海産種では甲殻類と貝類の報告があり、甲殻類での最小値はミシッドシュリンプの幼生に対する 96 時間 LC₅₀ の 0.634 mg Ni/L であった (Gentile and Cardin, 1982)。貝類ではアメリカガキの卵に対する 48 時間 LC₅₀ が 1.18 mg Ni/L であった (Calabrese et al., 1973)。

長期毒性について、オオミジンコ繁殖阻害試験において繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 0.095 mg Ni/L であった (Biesinger and Christensen, 1972)。

硫酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、甲殻類ではオオミジンコに対して影響が大きく、48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 2 mg Ni/L、48 時間 LC₅₀ は 7.2 mg Ni/L であった (Belabed et al., 1994; Calabrese et al., 1973)。昆虫類のオオユスリカの 96 時間 LC₅₀ が 0.25 mg Ni/L、貧毛類のイトミミズ科の一種 (*Tubifex tubifex*) では 0.082 mg Ni/L であったという報告もある (Brkovic-Popovic and Popovic, 1977; Fargasova, 1997)。海産種ではムラサキイガイの発生異常を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.891 mg Ni/L であった (Martin et al., 1981)。

硝酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、オオミジンコ及びタマミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ はそれぞれ 0.915 mg Ni/L、0.461 mg Ni/L であった (Call et al., 1983; Pokethitiyook et al., 1987)。海産種ではブラインシュリンプのふ化率を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 4.66 mg Ni/L であった (Kissa et al., 1984)。

酢酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、オオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ は 21 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

長期毒性について、オオミジンコ繁殖阻害試験において親の致死と繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.090 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

以上から、調査したニッケル化合物の無脊椎動物に対する急性毒性については、甲殻類では 0.013~119 mg Ni/L の範囲であり、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 0.013 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、長期毒性については、オオミジンコ繁殖阻害試験で親の致死と繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.090 mg Ni/L であった (Kuhn et al., 1989)。

表 6-2 ニッケル化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| 淡水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 ミジンコ) | 生後 24 時間 以内 | APHA ¹⁾ 止水 閉鎖系 | 18 ±1 | 45.3 | 7.74 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 0.510 (n) | Biesinger & Christensen, 1972 | |
| | | 止水 | 19.2 | 51 | 7.7 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 1.8 (m) | Chapman, 1980 | |
| | | | 20.6 | 100 | 7.9 | | 2.36 (m) | | |
| | | | 19.9 | 104 | 8.2 | | 1.92 (m) | | |
| | 19.9 | 206 | 8.3 | 4.97 (m) | | | | | |
| | ND | 流水 | 20 | 225 | 8.1 | 21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 繁殖 | 0.36 0.95 (m) | Enserink, 1991 | |
| 生後 12 時間 | APHA ¹⁾ 半止水 閉鎖系 | 18±1 | 45.3 | 7.74 | 21 日間 LC ₅₀ | 0.130 (n) | Biesinger & Christensen, 1972 | | |
| | | | | | 21 日間 EC ₅₀ 繁殖 | 0.095 (n) | | | |
| <i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、 ミジンコ) | 成体 | 止水 | 20±2 | 124-130 | 7.3- 8.5 | 48 時間 LC ₅₀ | 0.912 (m) | Jindal & Verma, 1990 | |
| <i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネセ ミジンコ属の一 種) | 生後 48 時間 以内 | U.S. EPA 止水 | 25 | 280-300 | 6.0- 6.5 | 48 時間 LC ₅₀ | >0.2 (m) | Schubauer- Berigan et al., 1993 | |
| | | | | | 7.0- 7.3 | | | | 0.14 (m) |
| | | | | | 8.5- 8.7 | | | | 0.013 (m) |
| <i>Austropotamo- bius pallipes</i> (甲殻類、サリ ガニ科の一種) | 19-32 mm | 止水 | 16 | ND | 7 | 96 時間 LC ₅₀ | 3.3 (m) | Boutet & Chaisemartin, 1973 | |
| | | 半止水 | | | | 30 日間 LC ₅₀ | 0.3 (m) | | |
| <i>Orconectes limosus</i> (甲殻類、アメリ カサリガニ科の一 種) | 19-32 mm | 止水 | 16 | ND | 7 | 96 時間 LC ₅₀ | 1.4 (m) | | |
| | | 半止水 | | | | 30 日間 LC ₅₀ | 0.45 (m) | | |
| <i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコエ ビ科の一種) | 7-14 日齢 | U.S. EPA 止水 | 25 | 28-300 | 6.5- 6.9 | 96 時間 LC ₅₀ | 2 (m) | Schuauer- Berigan, et al., 1993 | |
| | | | | | 7.4- 7.5 | | | | 1.9 (m) |
| | | | | | 8.5 | | | | 0.89 (m) |
| <i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種) | 3 齢幼虫 | 止水 | 14 | 25 | 6.3 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 69.5 (n) | Khangarot & Ray, 1989 | |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 |
|---|-------------------------|--------------------------|------------|---------------------------------|---------|---|----------------------|---------------------------------|
| <i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミミズ科の一種) | ND | 半止水 | 29.5-31 | 230-250 | 7.5-7.7 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 66.75 (n) | Khangarot, 1991 |
| <i>Caenorhabditis elegans</i> (線虫類、ラブリシチス科の一種) | 成体 野生型 N2 株 | 止水 閉鎖系 | 20 | ND | ND | 24 時間 LC ₅₀ | 3.7 (m) | Tatara et al., 1997 |
| <i>Dreissena polymorpha</i> (貝類、二枚貝、ゼブラガイ) | 19.5-19.9 mm | 半止水 | 15 | 150 | 7.8-8.0 | 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 行動 | 1.13 0.455 (n) | Stuijzand et al., 1995 |
| 海水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | | | |
| <i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミシトシユリン) | 幼生 | 流水 | 22 | 塩分濃度: 30‰ | ND | 96 時間 LC ₅₀ | 0.634 (m) | Gentile & Cardin, 1982 |
| <i>Penaeus duorarum</i> (甲殻類、ノサビシノシユリン) | 30-50 mm | 止水 | 25 | 塩分濃度: 25‰ | 8.0 | 96 時間 LC ₅₀ | 112 (n) | Bentley et al., 1975 |
| <i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコミジノコ) | 成体 | 止水 | 20 ±0.5 | 塩分濃度: 7‰ | 8.0 | 96 時間 LC ₅₀ | 6 (n) | Bengtsson, 1978 |
| <i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカカキ) | 受精後 1 時間 以内の 卵 | 止水 | 26 ±1 | 塩分濃度: 25‰ | 7.0-8.5 | 48 時間 LC ₅₀ | 1.18 (n) | Calabrese et al., 1973 |
| 淡水 硫酸ニッケル NiSO₄ | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイ) | ND | 止水 | 20 | ND | 7.33 | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 2 (n) | Belabed et al., 1994 |
| | ND | ND | 20 -22 | 170-210 | 7.4-8.0 | 48 時間 LC ₅₀ 120 時間 LC ₅₀ | 7.2 2.1 (n) | |
| <i>Asellus aquaticus</i> (甲殻類、ミズムシ科の一種) | 7mm 1.5 g 成体 | 半止水 | 13 | 50 | 6.75 | 96 時間 LC ₅₀ | 119 (n) | Martin & Holdich, 1986 |
| <i>Crangonyx pseudogracilis</i> (甲殻類、端脚類) | 4mm 0.2g 成体 | 半止水 | 13 | 50 | 6.75 | 96 時間 LC ₅₀ | 66.1 (n) | |
| <i>Chironomus plumosus</i> (昆虫類、オオスリカ) | 25mm 幼虫 | ASTM ²⁾ 止水 | 20 | ND | 7.72 | 96 時間 LC ₅₀ | 0.25 (n) | Fargasova, 1997 |
| <i>Chironomus thummi</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種) | 1 齢幼虫 | 止水 | 22 | ND | ND | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 72.4-84.9 (m) | Powlesland & George, 1986 |
| <i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミミズ科の一種) | ND | 半止水 | 30 | 34.2 | 7.20 | 48 時間 LC ₅₀ | 7 | Brkovic-Popovic & Popovic, 1977 |
| | | | | 261 | 7.32 | | 33.4 | |
| | | | | 34.2 | 6.85 | | 8.7 | |
| | | | | 0.1 | 6.30 | | 0.082 (n) | |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 |
|---|-------------------|------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------|----------------------------|
| <i>Lymnaea acuminata</i> (貝類、モリアガ イ科の一種) | 0.480 g | 半止水 | 26-29 | 360-390 | 7.2- 7.8 | 96 時間 LC ₅₀ | 2.78 (n) | Khangarot et al., 1982 |
| <i>Anodonta imbecillis</i> (貝類、二枚 貝、イカガイ科の 一種) | 1-2 日齢 幼生 | 止水 | 23 | 39 | ND | 96 時間 LC ₅₀ | 0.19 (n) | Keller & Zam, 1991 |
| 海水 硫酸ニッケル NiSO₄ | | | | | | | | |
| <i>Mytilus edulis</i> (貝類、ムラサキ ガイ) | 胚 | 止水 | 17 | 塩分濃度: 33.79‰ | 8.12 | 48 時間 EC ₅₀ 発生異常 | 0.891 (n) | Martin et al., 1981 |
| 淡水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂ | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ) | 生後 24 時間 以内 | 止水 | 20 | 51.1 | 8.8 | 48 時間 LC ₅₀ | 0.915 (m) | Call et al., 1983 |
| <i>Moina macrocopa</i> (甲殻類、 アマゾン) | 生後 12 時間 | 止水 | 29 | 40-48 | 6.8- 7.2 | 48 時間 LC ₅₀ | 0.461 (n) | Pokethitiyook et al., 1987 |
| 海水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂ | | | | | | | | |
| <i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ) | 卵 | 止水 | 24 ±0.5 | 塩分濃度: ND | ND | 48 時間 EC ₅₀ ふ化率 | 4.66 (n) | Kissa et al., 1984 |
| 淡水 酢酸ニッケル Ni(CH₃COO)₂ | | | | | | | | |
| <i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ) | 生後 24 時間 以内 | DIN ³⁾ 38412-2 止水 | 20 | ND | ND | 24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | 21 (n) | Kuhn et al., 1989 |
| | | UBA ⁴⁾ 半止水 閉鎖系 | 25 | ND | 8.0 ± 0.2 | 21 日間 NOEC 親の致死、繁殖 | 0.090 (n) | |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

塩化ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、3.1~37 mg Ni/L であった。最小値はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 3.1 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。海水魚についてはアトランティックシルバーサイドに対する 96 時間 LC₅₀ は 7.96 mg Ni/L であった (Gentile and Cardin, 1982)。

長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は 0.035 mg Ni/L、受精後 25 日目から 52 日間及びふ化 5 日齢の仔魚を 38 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は共に 0.134 mg Ni/L であった (Nebeker et al., 1985)。また、受精卵から 28 日間暴露した時の LC₅₀ は 0.050 mg Ni/L であった (Birge, 1978)。

硫酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、15.9~61.6 mg Ni/L

であった。最小値はニジマスに対する 15.9 mg Ni/L であった (Anderson, 1981)。なお、同じ試験での 11 日間 LC₅₀ は 1.9 mg Ni/L に低下した。

長期毒性については、ゼブラフィッシュの初期生活段階毒性試験で 14 日間暴露した時のふ化率及び致死を指標とした NOEC はそれぞれ 0.04 mg Ni/L、0.08 mg Ni/L (Dave and Xiu, 1991) であった。

硝酸ニッケルを用いた急性毒性試験では、淡水魚の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、6.2~46.2 mg Ni/L であった。海水魚についてはボラ科の一種 (*Chelon labrosus*) に対する 96 時間 LC₅₀ は 118 mg Ni/L であった (Taylor et al., 1985)。

以上から、調査したニッケル化合物の魚類に対する急性毒性に関して、最小値はファットヘッドミノーのふ化仔魚に対する 3.1 mg Ni/L であった (Schubauer-Berigan et al., 1993)。また、長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間塩化ニッケルに暴露した時の成長を指標とした NOEC が 0.035 mg Ni/L であった (Nebeker et al., 1985)。

表 6-3 ニッケル化合物の魚類に対する毒性試験結果

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 |
|--|----------------------------|-------------|------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 淡水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | | | |
| <i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド [®] ミノー) | ふ化 24 時間以内の仔魚 | U.S. EPA 止水 | 25 | 280-300 | 6.5-6.7 | 96 時間 LC ₅₀ | >4 (m) | Schubauer-Berigan et al., 1993 |
| | | | | | 7.4-7.5 | | 3.4 (m) | |
| | | | | | 8.5-8.6 | | 3.1 (m) | |
| 未成熟魚 | 流水 | 25 | 193-228 | 7.5-7.9 | 96 時間 LC ₅₀ | 25 (m) | Pickering, 1974 | |
| ND | 止水 | ND | 20 | 7.4 | 96 時間 LC ₅₀ | 4 | Tarzwell & Henderson, 1960 | |
| | | | | 400 | | 8.2 | | 24 (n) |
| <i>Cyprinus carpio</i> (コイ) | 4-5 cm | 半止水 | 27 | 112 | 7.5 | 96 時間 LC ₅₀ | 16 (m) | Rao et al., 1975 |
| <i>Poecilia reticulata</i> (グッピー) | 0.1 g | 流水 | 25 | 124 | 7.0 | 96 時間 LC ₅₀ | 9.65 (m) | Anderson & Weber, 1975 |
| <i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル) | 3.8-6.4 cm 1-2 g | 止水 | 25 | ND | 7.3 | 96 時間 LC ₅₀ | 5.18 (n) | Pickering & Henderson, 1964 |
| | 37 mm 1.1 g | 止水 | 21 | 200 | 7.6 | 96 時間 LC ₅₀ | 37 (n) | Bentley et al., 1975 |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス) | 116 mm 15.4 g 12 か月齢 | 止水 | 14 | 27-39 | 7.0-7.1 | 96 時間 LC ₅₀ | 8.1 (m) | Nebeker et al., 1985 |
| | 受精後 4 時間の卵 | 流水 | 12.4 | 52±6 | 7.1 | 75 日間 NOEC 成長 | 0.035 (m) | |
| | 受精後 25 日目の卵 | | 12.5 | 49±7 | 7.1 | 52 日間 NOEC 成長 | 0.134 (m) | |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 |
|---|------------------------|--------------------------|---------------|---------------------------------|-------------|--|---------------------------|--------------------------------------|
| | 5日齢 仔魚 | | 12.7 | 50±11 | 7.2 | 38日間 NOEC 成長 | 0.134 (m) | |
| | 受精卵 | 半止水 | 12-13 | 93-105 | 7.2- 7.8 | 28日間 LC ₅₀ | 0.050 (m) | Birge, 1978 |
| <i>Carassius auratus</i> (キンギョ) | 3.8-6.4 cm 1-2 g | 止水 | 25 | ND | 7.3 | 96時間 LC ₅₀ | 9.82 (n) | Pickering & Henderson, 1964 |
| | 受精卵 | 半止水 | 22 | 195 | 7.4 | 7日間 LC ₅₀ | 2.14 (m) | Birge, 1978 |
| <i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス) | 63日齢 | ASTM ¹⁾ 止水 | 20 | 40 | ND | 96時間 LC ₅₀ | 3.9 (n) | Palawski et al., 1985 |
| | | | | 285 | | | 33 (n) | |
| | | | | 455 | | | 21 (n) | |
| <i>Tilapia nilotica</i> (ティラピア) | 10.5 cm 25.9 g | 半止水 | 22 | ND | 7.6 | 96時間 LC ₅₀ | 27.2 (n) | Alkalem, 1995 |
| 海水 塩化ニッケル NiCl₂ | | | | | | | | |
| <i>Menidia menidia</i> (アトランティックシルバ ーサイト) | ふ化仔魚 | 止水 | 20 | 塩分濃度: 30‰ | ND | 96時間 LC ₅₀ | 7.96 (n) | Gentile & Cardin, 1982 |
| 淡水 硫酸ニッケル NiSO₄ | | | | | | | | |
| <i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ) | 受精卵 (2-4時間) | 半止水 | 25.4- 26.4 | 100 | 7.5- 7.7 | 14日間 NOEC ふ化率 14日間 NOEC 致死 | 0.04 0.08 (n) | Dave & Xiu, 1991 |
| <i>Cyprinus carpio</i> (コイ) | 1日齢 ふ化仔魚 | 半止水 | 23-25 | 128 | 7.4 | 96時間 LC ₅₀ 10日間 LC ₅₀ | 61.6 0.75 (m) | Blaylock & Frank, 1979 |
| <i>Poecilia reticulata</i> (グッピー) | ND | 半止水 | 17.5- 21.5 | 250-270 | 6.8- 7.8 | 96時間 LC ₅₀ | 34.9 (n) | Khengarot, 1981 |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス) | 7.2 cm 7.37 g 稚魚 | 止水 | 12.5 | ND | 7.5 | 96時間 LC ₅₀ 7日間 LC ₅₀ 11日間 LC ₅₀ | 15.9 7.1 1.9 (m) | Anderson, 1981 |
| 淡水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂ | | | | | | | | |
| <i>Cyprinus carpio</i> (コイ) | 20 cm 以下 | 止水 | 17 | 53 | 7.8 | 96時間 LC ₅₀ | 10.6 (n) | Rehwoldt et al., 1971 |
| <i>Salmo salar</i> (大西洋サケ) | 8か月齢 | 半止水 | 10 | 11 | 6.3 | 96時間 LC ₅₀ 40日間 LC ₅₀ | 25 1.4 (n) | Grande & Andersen, 1983 |
| <i>Lepomis gibbosus</i> (ハンプキンシード) | 20 cm 以下 | 止水 | 17 | 53 | 7.8 | 96時間 LC ₅₀ | 8.1 (n) | Rehwoldt et al., 1971 |
| <i>Fundulus diaphanous</i> (メダカ科の一 種) | 20 cm 以下 | 止水 | 17 | 53 | 7.8 | 96時間 LC ₅₀ | 46.2 (n) | |
| <i>Anguilla rostrata</i> (アメリカウナギ) | ND | 止水 | 17 | 53 | 7.8 | 96時間 LC ₅₀ | 13 (n) | |

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 (°C) | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mgNi/L) | 文献 |
|---|-------------------------|-------------------|------------|---------------------------------|-------------|------------------------|----------------|---------------------|
| <i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハス) | 20 cm 以下 | 止水 | 17 | 53 | 7.8 | 96 時間 LC ₅₀ | 6.2 (n) | |
| 海水 硝酸ニッケル Ni(NO₃)₂ | | | | | | | | |
| <i>Chelon labrosus</i> (ホラ科の一種) | 2.7-5.8 cm 0.3-3.2 g | OECD 203 流水 | 12±1 | 塩分濃度: 34.6‰ | 7.7 ±0.8 | 96 時間 LC ₅₀ | 118 (m) | Taylor et al., 1985 |

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ニッケル化合物の環境中の生物に対する毒性影響は、致死、遊泳障害、生長障害、繁殖などを指標に検討が行われている。水生生物では生物種や成長段階の他に試験液の硬度や pH によって毒性が変動し、硬度が高いほど毒性は弱まり、pH が高いほど毒性は強まる傾向を示す試験報告が得られている。

藻類の生長障害試験では、酢酸ニッケルを用いたセネデスマスに対する 72 時間 EC₅₀ は 0.35 mg Ni/L (バイオマス) 及び 3.0 mg Ni/L (生長速度)、72 時間 EC₁₀ は 0.10 mg Ni/L (バイオマス) 及び 0.28 mg Ni/L (生長速度) であり、また、塩化ニッケルを用いたセレナストラムでの 96 時間 NOEC は 0.01 mg Ni/L (バイオマス及び生長速度) であった。水生植物の生長障害試験ではコウキクサに対する 96 時間 EC₅₀ は 0.21 mg Ni/L であった。

無脊椎動物に対するニッケル化合物の急性毒性については、淡水では甲殻類、昆虫類、貧毛類、貝類等多数報告があり、そのうち甲殻類のオオミジンコへの 48 時間 EC₅₀ の範囲は、0.510 ~ 4.97 mg Ni/L、ミジンコ類への 48 時間 LC₅₀ の範囲は 0.013 ~ 7.2 mg Ni/L であった。また、ヨコエビ科の一種 (*Hyalella azteca*) に対する 96 時間 LC₅₀ は 0.89 mg Ni/L であった。海産種については、甲殻類ではミシッドシュリンプの幼生に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.634 mg Ni/L、貝類ではムラサキイガイの発生異常を指標とした 48 時間 EC₅₀ が 0.891 mg Ni/L、アメリカガキの卵に対する 48 時間 LC₅₀ が 1.18 mg Ni/L であった。長期毒性について、酢酸ニッケルを用いたオオミジンコ繁殖試験の 21 日間 EC₅₀ は 0.095 mg Ni/L、NOEC は 0.090 mg Ni/L であった。

魚類の急性毒性について、ニッケル化合物の 96 時間 LC₅₀ の範囲は、淡水魚では 3.1 ~ 61.6 mg Ni/L、海水魚では 7.96 ~ 118 mg Ni/L であった。最小値は塩化ニッケルを用いたファットヘッドミノーに対する 3.1 mg Ni/L であった。長期毒性については、塩化ニッケルを用いたニジマスの初期生活段階毒性試験で受精後 4 時間から 75 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は 0.035 mg Ni/L、受精後 25 日目から 52 日間及びふ化 5 日齢の仔魚を 38 日間暴露した時の成長を指標とした NOEC は共に 0.134 mg Ni/L であった。また、受精卵から 28 日間暴露した時の LC₅₀ は 0.050 mg Ni/L であった。硫酸ニッケルを用いたゼブラフィッシュの初期生活段階毒性試験で 14 日間暴露した時のふ化率及び致死を指標とした NOEC はそれぞれ 0.04 mg Ni/L、0.08 mg Ni/L などの報告がある。

以上から、ニッケル化合物の水生生物に対する急性毒性は、藻類・水生植物、甲殻類及び魚類に対して化合物濃度として示した場合 GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC については、藻類では 0.01 mg Ni/L、甲殻類では 0.090 mg Ni/L、魚類では 0.035 mg Ni/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、塩化ニッケルを用いた藻類であるセテナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間 NOEC の 0.01 mg Ni/L である。

7. ヒト健康への影響

ニッケル化合物の吸収・排泄及び毒性は、その水溶解性に大きく影響されるため、本章では、主として水溶性ニッケル化合物の代表として硫酸ニッケル及び塩化ニッケルを、水不溶性ニッケル化合物の代表として酸化ニッケル及び二硫化三ニッケルを選択して、有害性情報の収集・評価を実施した。

7.1 生体内運命

水溶性ニッケル化合物 (硫酸ニッケル、塩化ニッケル) の吸入暴露では、肺から速やかに吸収され、速やかに血中に移行する。吸収されたニッケルは主要器官の大部分に分布し、排泄も速やかで、主に尿中に排泄される。水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入暴露では、肺内に沈着し、肺から血液への移行は遅く長時間にわたり肺に残留する。しかし、水不溶性である二硫化三ニッケルは、体液には酸化ニッケルより溶解性を示すため、酸化ニッケルとは異なり水溶性ニッケル化合物にある程度類似した挙動を示すと考えられる。

ニッケル化合物の細胞内取り込みは、水溶性化合物と水不溶性化合物とでは取り込みのメカニズムが異なり、これらの差が両化合物群の毒性発現に重要な役割を果たしていると考えられる。水不溶性化合物はファゴサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。一方、水溶性化合物の取り込みは細胞膜を通しての拡散と金属輸送システムによると考えられているが十分にはわかっていない。

水溶性ニッケル化合物の経口投与では、ニッケルは速やかに吸収されるが、吸収量は約 10% で、主要各器官に分布するが腎臓への分布が主である。なお、同じ経口投与でも、飲水投与では 27% 内外吸収されるが、食餌投与では 1% 以下と吸収量は非常に少ない。また、経口投与での吸収は胎盤透過性を有する。

水不溶性ニッケル化合物の経口投与では、水溶性ニッケル化合物に比べ吸収量は少なく 1% 以下である。吸収されたニッケルは各器官にほぼ同じ割合で分布するが、その量は少ない。吸収されなかった水不溶性ニッケル化合物は、糞便中に排泄される。

皮膚吸収に関しては、2 価のニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も早く透過する。しかし、汗腺管と毛包の表面積は小さいので、ニッケルの皮膚透過は主として、表皮角質層におけるニッケルの拡散速度によって決まる。ニッケル含有製品から皮膚に透過する実際のニッケル量についてはわかっていないが、ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く塩化ニッケルの場合、投与量の 0.23% (非閉塞状態) から 3.5% (閉塞状態) である。

排泄については、吸収されたニッケルは暴露の経路にかかわらず、ごく一部は胆汁、汗、毛髪に移行するが、大部分は尿中に排泄される。水溶性ニッケル化合物の吸入暴露では、速やかに吸収されて血中に移行して各器官に分布した後、速やかに尿中に排泄される。糞便中への排泄は非常に少ない。水不溶性の酸化ニッケルの吸入暴露では、肺からの排泄は非常に遅いが、排泄速度は暴露量よりも粒径に依存する。水溶性ニッケル化合物の経口投与では、吸入暴露に比べて吸収量は少ないが、吸収されたニッケルは尿中に排泄され、吸収されなかったニッケルは糞便中に排泄される。

水不溶性ニッケル化合物の経口投与による排泄のデータはないが、ほとんど吸収されないことから、大部分は糞便中への排泄と考えられる。

7.2 疫学調査及び事例

ヒトへの影響としては、水溶性ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発する。このアレルギー性皮膚炎は、経口によるニッケルの摂取で、症状が悪化する場合と、低濃度の経口摂取では脱感作が起り、症状が軽くなるという2種類の報告がある。ニッケル化合物の呼吸器感作性に関しては、数は少ないが硫酸ニッケルについて喘息発症の例が報告されており、呼吸器感作性物質である可能性が示されている。また、疫学調査結果の解析から、ドールら (1990) は3種類のカテゴリーのニッケル化合物 (水溶性、酸化、硫化) の高濃度の吸入暴露は、肺及び鼻腔がんによる死亡率の増加をもたらすことが明らかにされている。しかし、金属ニッケルの暴露は死亡率増加と関連性がなく、また、ニッケル及びその化合物の暴露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はないとし、呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、 1 mg Ni/m^3 濃度以上の水溶性ニッケル化合物の暴露、または 10 mg Ni/m^3 濃度以上の溶解性の低いニッケル化合物暴露に関連していると結論付けている。しかしながら、呼吸器がんの発生リスクは、このように高濃度暴露に限定されていること及び金属ニッケル暴露は発がんに影響しないことを考慮すると、一般大衆の極めて少量のニッケル暴露 ($1 \mu\text{g Ni/m}^3$ 以下) による呼吸器がんによる死亡率増加の可能性は少ないと考察している。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

経口投与によるニッケル化合物の LD_{50} はラットで硫酸ニッケル六水和物 $275 \text{ mg NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O/kg}$ (61 mg Ni/kg) (雌)~ $325 \text{ mg NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O/kg}$ (72 mg Ni/kg) (雄)、塩化ニッケル六水和物 $175 \text{ mg NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O/kg}$ (43 mg Ni/kg) (雄)~ $210 \text{ mg NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O/kg}$ (52 mg Ni/kg) (雌)、酸化ニッケル $5,000 \text{ mg NiO/kg}$ ($3,930 \text{ mg Ni/kg}$) 以上、二硫化三ニッケル $5,000 \text{ mg Ni}_3\text{S}_2/\text{kg}$ ($3,665 \text{ mg Ni/kg}$) 以上であった。その他の経路における LC_{50} または LD_{50} は得られていない。

吸入毒性では、マウス及びラットに硫酸ニッケルを $0\sim 60 \text{ mg/m}^3$ 濃度で6時間/日、12日間吸入した暴露試験で、マウスは 7 mg/m^3 以上で試験終了前に全例死亡した。ラットでは 15 mg/m^3 以上で $10/30$ が死亡した (Benson et al., 1988)。マウスへの硫酸ニッケルまたは塩化ニッケルの経口単回投与は、精子への影響をもたらし、またマウスへの塩化ニッケルの腹腔内投与は精巣重量の減少と雌受胎率の低下をもたらした (Xie et al., 1995)。

表 7-1 ニッケル化合物の急性毒性試験結果

| 化合物 | 投与経路 | マウス | ラット |
|----------|---------------------|-----|--|
| 硫酸ニッケル | 経口 LD ₅₀ | ND | 雌 275 mg NiSO ₄ · 6H ₂ O/kg (61 mg Ni/kg) 雄 325 mg NiSO ₄ · 6H ₂ O/kg (72 mg Ni/kg) |
| | 吸入 LC ₅₀ | ND | ND |
| | 経皮 LD ₅₀ | ND | ND |
| 塩化ニッケル | 経口 LD ₅₀ | ND | 雌 210 mg NiCl ₂ · 6H ₂ O/kg (52 mg Ni/kg) 雄 175 mg NiCl ₂ · 6H ₂ O/kg (43 mg Ni/kg) |
| | 吸入 LC ₅₀ | ND | ND |
| | 経皮 LD ₅₀ | ND | ND |
| 酸化ニッケル | 経口 LD ₅₀ | ND | 5,000 mg NiO/kg 以上 (3,930 mg Ni/kg 以上) |
| | 吸入 LC ₅₀ | ND | ND |
| | 経皮 LD ₅₀ | ND | ND |
| 二硫化三ニッケル | 経口 LD ₅₀ | ND | 5,000 mg Ni ₃ S ₂ /kg 以上 (3,665 mgNi/kg 以上) |
| | 吸入 LC ₅₀ | ND | ND |
| | 経皮 LD ₅₀ | ND | ND |

ND: データなし
出典: UK HSE, 1987

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

ニッケル化合物の皮膚及び眼への単回投与刺激性は硫酸ニッケルについてのみ試験されており、ウサギへの皮膚、及び眼への刺激性はみられなかった。しかし、ラットへの皮膚反復適用では皮膚の萎縮、肥厚、過角化がみられた。塩化ニッケル、酸化ニッケル、及び二硫化三ニッケルの動物皮膚/眼刺激性試験報告は得られていない。

ニッケル化合物の単回投与による呼吸器刺激性に関する試験結果は得られなかった。比較的短期間の反復吸入暴露試験 (16 日間) で硫酸ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルは、ラットに肺の炎症と嗅上皮の変性をもたらした。

表 7-2 ニッケル化合物の刺激性及び腐食性試験結果

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結果 | 文献 |
|------------|-------------|--------------------------|-------------------------|---|---------------------|
| ウサギ (NZW) | 皮膚1次刺激性 | 単回半被覆後、3分、1時間、4時間、72時間観察 | 硫酸ニッケル 5 g (脱イオン水で加湿) | 皮膚刺激性なし 刺激性の平均スコア 紅班 (0.42) 浮腫 (0.0) | SLI, 1999a |
| ラット (系統不明) | 皮膚刺激性 | 30 日間繰り返し | 硫酸ニッケル 40-100 mgNi/kg/日 | 皮膚の萎縮、肥厚、過角化 肝臓、腎臓、精巣 | Mathur et al., 1977 |

| 動物種等 | 試験法 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結果 | 文献 |
|-------------|-------------|--------------------------|---|--|----------------------|
| | | | | における病理組織学的検査実施：60 mg Ni/kg 以上の濃度での肝臓と精巣で、各々、15 日以降と 30 日後で傷害（各々、肥大化/羽状変性、精細管の変性/浮腫）が観察 | |
| ウサギ (NZW) | 眼1次刺激性 | 単回投与後、1 時間、48 時間、7 日間観察 | 硫酸ニッケル 0.1000 g | 眼刺激性なし 刺激性の平均スコア 角膜混濁 (0.00) 虹彩障害 (0.33) 結膜赤変 (0.67) 結膜浮腫 (0.47) | SLI, 1999b |
| ラット(F344/N) | 吸入暴露 | 12 日間 | 硫酸ニッケル 3.5 mg/m ³ 以上 | 肺の炎症と嗅上皮変性 | Benson et al., 1988 |
| ラット(F344/N) | 吸入暴露 | 13 週間 | 硫酸ニッケル・6H ₂ O 0.02-0.4 mg Ni/m ³ | 肺の炎症、嗅上皮変性 | Dunnick et al., 1989 |
| マウス、ラット | 吸入暴露 | 16 日間 6 時間/日 5 日/週 | 硫酸ニッケル 0.7 mg Ni/m ³ 以上 | 肺の炎症、嗅上皮の萎縮 | U.S. NTP,1996a |
| マウス、ラット | 吸入暴露 | 16 日 6 時間/日 5 日/週 | 酸化ニッケル 3.9 mg Ni/m ³ 以上 | 肺の炎症、嗅上皮の萎縮 | U.S. NTP,1996b |
| マウス、ラット | 吸入暴露 | 16 日 6 時間/日 5 日/週 | 二硫化三ニッケル 0.44 mg Ni/m ³ 以上 | 肺の炎症、嗅上皮の萎縮 | U.S. NTP,1996c |

7.3.3 感作性 (表 7-3、表 7-4)

硫酸ニッケルはモルモット及びマウスに対し皮膚感作性を示し、塩化ニッケルはモルモットに対し試験法により皮膚感作性を示す場合と示さない場合がある。

調査した範囲内では、酸化ニッケル及び二硫化三ニッケルの皮膚感作性に関する試験報告は得られておらず、またニッケル化合物の呼吸器感作に関する動物試験報告も得られていない。

表 7-3 硫酸ニッケルの感作性試験結果

| 動物種等 | 試験法 | 投与方法 投与量 | 結果 | 文献 |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|----------------------------|
| モルモット Hartley 雌 6匹/群 | Maximization 法 | 感作 0.01-3% (6 濃度) 水溶液の皮内注射 または、0.25-10% (6 濃度) ワセリン 溶媒皮膚適用 惹起 1%ワセリン溶媒 皮膚適用 追加感作 10%ワセリン溶媒 皮膚適用 (35 日) 追加惹起 2%ワセリン溶媒 皮膚適用 | 皮内注射 (0.1-3%水溶液) 48 時間後直線的な用量依存 性の陽性反応 最大反応：3%注射の 40% 1 週間後の再惹起では反応な し 皮膚適用 (0.25-10%ワセリン溶 媒) 48 時間後陽性濃度依存性な し 1 週間後の再惹起では反応な し 追加感作、追加惹起 72 時間後の観察で、皮内注射 及び皮膚適用とも非直線的陽 性反応 | Rohold et al., 1991 |
| モルモット Hartley 雌 12-15 匹/群 | Open epicutaneous 法 | 感作 1%ラウリル硫酸 ナトリウム水溶液 塗布 0-3%硫酸ニッケ ル(溶媒：ラノリ ンクリームまたは ヒドロキシプロピ ルセルロース) 塗 布 アジュバント 硫酸アルミニウム カリウム毎週注射 惹起 2%硫酸ニッケル 水溶液、または1% 硫酸ニッケル(ワ セリン溶媒) 皮膚 塗布(週 2 回) | ラノリンクリーム溶媒の場合 1%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：57-93% 3%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：60-100% ヒドロキシプロピルセルロース 溶媒の場合 1%硫酸ニッケル感作誘導 陽性率：67-75% 10 週間後の再惹起テストで、皮 膚接触アレルギー反応の残存を 確認 | Nielsen et al., 1992 |
| モルモット Hartley 10 匹 | Maximization 法 | 感作 1.0%水溶液 (0.1 mL) 及び 1.0%フ ロインド完全アジ ュバント溶液皮内 注射、7 日後、5% 水溶液の 48 時間 局所適用 惹起 1.0%水溶液 0.2 mL の 24 時間閉塞 皮膚適用 | モルモット皮膚に広範な紅斑 (わずか～明確) をもたらし陽 性 | American Cyanamid, 1986 |

| 動物種等 | 試験法 | 投与方法 投与量 | 結果 | 文献 |
|-----------------|--------------------------------------|---|--|-----------|
| マウス ddY 雄 | 後肢蹠部 (Footpad)の膨 張率指標感作 性試験 | 感作 剃毛背部に 10、 15、20%含有ワセ リン0.2gを隔日に 4回塗布、 惹起 0.4%生理食塩水 溶液 20 μ L を後 肢蹠部に皮下注 射 惹起用生理食塩水 溶液濃度を 0、5、10、 20、50、200、893 ppm に変化させ、20 μ L を後肢蹠部に皮下注 射 | 15%塗布、0.4%生理食塩水惹起 群に惹起後 18-96 時間に有意な 後肢蹠部の腫脹が認められ、ア レルギー性を示す 惹起用生理食塩水溶液濃度の 10 ppm 以上で惹起可能 | 丸山ら, 2003 |

表 7-4 塩化ニッケルの感作性試験結果

| 動物種等 | 試験法 | 投与方法 投与量 | 結果 | 文献 |
|-------|---|---|------------------------------------|----------------------|
| モルモット | Maximization 法 | 感作 0.25%皮内注射、2%パッチ 惹起 0.1%パッチ | 感作反応 1/10 | Goodwin et al., 1981 |
| モルモット | 単回注射アジ ュバント法 | 感作 0.1%皮内注射 惹起 0.15%パッチ | 感作反応 0/10 | Goodwin et al., 1981 |
| モルモット | 修正ドレイズ 試験 (Modified Draize test) | 感作 0.375%皮内注射 惹起 0.15%皮内注射、10%皮膚適用 | 感作反応 0/10 | Goodwin et al., 1981 |
| モルモット | Maximization 法 | 感作 1%皮内注射 惹起 2.5%パッチ | 感作反応 8/12 | Hicks et al., 1979 |
| モルモット | Split adjuvant 法 | 感作 0.5%皮内注射+0.05%皮内注射 惹起 2%皮内注射、0.5%皮膚適用 | 感作反応 0/10 | Hicks et al., 1979 |
| モルモット | Polak 法 | 感作 0.2%+完全フロイント [®] アジュバント筋肉 内注射 惹起 (1) 皮内注射 (2) 閉塞適用 | 感作反応 皮内注射 4/8 閉塞適用 2/8 | Hicks et al., 1979 |
| モルモット | Gross 法 | 感作 0.2%+完全フロイント [®] アジュバント筋肉 内注射 惹起 0.05%皮内注射 | 感作反応 0/8 | Hicks et al., 1979 |

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

ニッケル化合物の経口による反復投与毒性試験は、水溶性ニッケル化合物では塩化ニッケルと硫酸ニッケルの試験結果が得られた。混餌による投与と強制経口及び飲水投与では体内吸収率が大きく異なり、混餌での吸収率は非常に低い。塩化ニッケルについては、信頼性のあるNOAELまたはLOAELは得られなかった。ニッケル化合物の経口投与による特徴的な標的器官はなく、硫酸ニッケルの混餌及び飲水投与による主な毒性は、死亡及び体重増加抑制である。塩化ニッケルは、精子に影響（活動減少、数減少、異常形態の増加）を及ぼすとの試験報告がある (Pandey and Srivastava, 2000)。水不溶性ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性試験は調査した範囲では得られなかった。しかしながら、ラットへの水不溶性ニッケル化合物（酸化ニッケル、二硫化三ニッケル）の経口投与による吸収は水溶性化合物の9.8%（塩化ニッケル）～11.1%（硫酸ニッケル）に比べ、0.01%（酸化ニッケル）～0.47%（二硫化三ニッケル）と非常に低く、また主要分布器官も水溶性ニッケル化合物と同じ腎臓、肝臓、肺であるため、ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性は水溶性ニッケル化合物で代表できると考えられる。

ニッケル化合物の吸入による反復投与試験は、水溶性ニッケル化合物として硫酸ニッケル、塩化ニッケル、水不溶性ニッケル化合物として酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの試験報告が得られた。水溶性及び水不溶性ニッケル化合物の吸入暴露による標的器官はともに肺で、エンドポイントは肺の慢性炎症、重量増加、線維化である。これらのニッケル化合物間の毒性比較試験としては、塩化ニッケルを除く硫酸ニッケルと酸化ニッケル、二硫化三ニッケル間の2週間と13週間の吸入暴露による試験があり、肺の炎症及び線維化を指標として毒性が評価された。その結果、毒性の強さは硫酸ニッケル>二硫化三ニッケル>酸化ニッケルの順であった。

ニッケル化合物の経皮による反復投与試験は、雄ラットの側腹部皮膚に硫酸ニッケルを30日間塗布した試験があるが、使用動物数（雄ラット4匹/群）が少なく、病理組織学的検査も十分でないため、ニッケル化合物の皮膚反復投与によるNOAELを決定するには不十分な試験と考えられる。

以下に、ニッケル化合物の経口投与と吸入暴露における重要なデータを記載する。

雌雄 F344 ラットに硫酸ニッケル六水和物の 0、10、30、50 mg/kg/日（0、2.2、6.7、11 mg Ni/kg/日）を経口（水溶液の強制経口）で 104 週間投与した試験（OECD テストガイドライン 451 準拠）で、雌の試験終了時の死亡率の用量依存性の増加がみられたが、統計的有意であったのは 30 及び 50 mg/kg/日投与群であった。また雌雄とも体重増加抑制がみられたが、統計的有意であったのは雌雄とも 30 及び 50 mg/kg/日投与群であった。病理組織学的検査では硫酸ニッケル投与に関連する影響はみられなかった（CRL, 2005）。本評価書ではこの試験の NOAEL を雌の死亡率の増加及び雌雄の体重増加抑制を指標とした 10 mg/kg/日（2.2 mg Ni/kg/日）と判断する。

雌雄 F344/N ラット（1 群雌：63～64 匹、雄：63～65 匹）に硫酸ニッケル六水和物の 0、0.12、0.25、0.5 mg/m³（0、0.03、0.06、0.11 mg Ni/m³）を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 104 週間（2 年間）吸入暴露した試験で、15 ヶ月の中間剖検で 0.12 mg/m³ 以上の暴露群の雄に肺重量増加傾向がみられた。肺中ニッケル含量は、7 か月及び 15 か月目における中間剖検時に、各暴露群とも対照

群に比べて高値であり、用量依存性がみられた。試験終了時には、 0.5 mg/m^3 暴露群の雌の体重が対照群に比べてわずか (6~9%) に低値であったが有意差はなかった。一般状態、生存率、体重、血液学的検査は試験期間を通じ、各投与群とも対照群と有意差はなかった。一方、病理組織学的検査では、試験終了時の剖検で、 0.25 mg/m^3 以上の暴露群の雌雄に、肺胞マクロファージ浸潤、肺の慢性炎症、肺胞タンパク症及び繊維化がみられた。 0.5 mg/m^3 暴露群の雌雄に気管支リンパ節の腫大及び嗅上皮の萎縮がみられた (U.S. NTP, 1996a)。本評価書では、この試験の NOAEL を試験終了時に現れている肺の慢性炎症及び線維化を指標とした 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 、 0.004 mg Ni/kg/日 相当、本評価書換算) と判断した。

雌雄 F344/N ラットに酸化ニッケル 0 、 0.62 、 1.25 、 2.5 mg/m^3 (0 、 0.5 、 1.0 、 2.0 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間 (104 週間) 吸入暴露した試験で、生存率は各暴露群とも対照群と有意差はなかった。平均体重は 1.25 mg/m^3 の雌及び 2.5 mg/m^3 の雌雄で試験終了時に対照群に比べ、わずかに低値であった。一般状態は、暴露に起因する変化はみられなかった。15 か月の中間剖検では、各暴露群とも血液学的検査に異常はなかった。肺の絶対・相対重量が 1.25 mg/m^3 以上の 7 か月、15 か月の中間剖検で対照群に比べて有意に高値であった。肺の慢性炎症は、7 か月、15 か月の中間剖検で 1.25 mg/m^3 以上、及び最終剖検で 0.62 mg/m^3 以上の雌雄ラットにみられ、その程度は用量依存性があった。肺胞の色素沈着は雌雄の 0.62 、 1.25 、 2.5 mg/m^3 で 7 か月、15 か月、最終剖検で対照群より有意に高かった。気管支リンパ節における色素沈着も 0.62 mg/m^3 の雌雄の 7 か月における中間剖検を除き、各暴露群とも有意に高かった。気管支リンパ節の腫大が雌雄の 1.25 、 2.5 mg/m^3 の 7 か月、15 か月の中間剖検でみられ、最終剖検では 0.62 mg/m^3 以上で用量依存性がみられた。肺中のニッケル濃度は 7 か月、15 か月の中間剖検で対照群より高値であり、 0.62 mg/m^3 以上で用量依存性がみられた (U.S. NTP, 1996b)。本評価書では、この試験では、NOAEL は得られず、LOAEL は肺の慢性炎症を指標とした 0.62 mg/m^3 (0.5 mg Ni/m^3 、 0.07 mg Ni/kg/日 相当) と判断する。

雌雄 F344/N ラットに二硫化三ニッケルの 0 、 0.15 、 1.0 mg/m^3 (0 、 0.11 、 0.73 mg Ni/m^3) を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間 (104 週) 吸入暴露した試験で、平均体重は、 1.0 mg/m^3 で試験終了時に雌雄各濃度とも対照群より低値であった。一般状態の変化は、雌雄各投与群で急速かつ浅い呼吸がみられた。 1.0 mg/m^3 の雌雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン値の高値が、また 1.0 mg/m^3 の雄で赤血球数の増加がみられた。雌雄すべての濃度で肺の絶対・相対重量の増加がみられ、また非腫瘍性の肺傷害 (線維化、慢性炎症、巣状肺上皮過形成、肺胞マクロファージ浸潤、肺胞タンパク症、間質性炎症) 及び気管支リンパ節の腫大もみられた。 1.0 mg/m^3 暴露で鼻腔の慢性炎症が雌に、嗅上皮の萎縮が雌雄にみられた。肺中のニッケル濃度は雌雄各濃度とも対照群より高値であった (U.S. NTP, 1996c)。本評価書では、この試験の LOAEL を肺の慢性炎症を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 、 0.015 mg Ni/kg/日 相当) と判断する。

以上、硫酸ニッケルの経口投与による反復投与毒性の NOAEL は、ラットへ 104 週間水溶液を強制経口投与した試験 (CRL, 2005) の、雌の死亡率の増加及び雌雄の体重増加抑制を指標とした 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) である。

水溶性ニッケル化合物である硫酸ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は、ラ

ットへの2年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1996a) での肺の慢性炎症、肺重量の増加、線維化を指標とした 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 , 0.004 mg Ni/kg/日 相当) である。塩化ニッケルについては、NOAEL、LOAEL を設定できる試験報告はない。

水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入暴露においても、反復投与毒性のNOAELは得られず、LOAELは、ラットでの2年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1996b) における肺への影響を指標とした 0.62 mg/m^3 (0.5 mg Ni/m^3 , 0.07 mg Ni/kg/日 相当) である。二硫化三ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性も NOAEL は得られず、LOAEL はラットでの2年間吸入暴露試験 (U.S. NTP, 1996c) における肺への影響を指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 , 0.015 mg Ni/kg/日 相当) である。

これらのデータから、水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物の実施された試験における最小値の NOAEL は硫酸ニッケルのラットへの2年間吸入暴露における 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 , 0.004 mg Ni/kg/日 相当) であり、この値をニッケル化合物の吸入反復投与における NOAEL とする。

表 7-5 ニッケル化合物の反復投与毒性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|----------------------------------|---|-------------|--|--|------------------------------|
| マウス (系統不明) 雄 若齢 3匹/群 | 強制経口 NiCl_2 (0.2 mL 蒸留水溶解) | 35日 5日/週 | 0、5、10、20 mg/kg/日 (0、2.2、 4.5、9.1 mg Ni/kg/日) | 10 mg/kg/日 以上 体重増加抑制 精子の活動性低下 精子数減少 異常形態精子数の増加 20 mg/kg/日 精巣、精巣上体、精囊及び前立腺 の絶対・相対重量の減少 NOAEL (指標：精子への影響) 5 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) | Pandey & Srivastava, 2000 |
| ラット SD 雄 6匹/群 | 経口 (混餌) NiCl_2 | 77日 | 0、10、20 mg Ni/kg/日 | 20 mg Ni/kg/日 飼料を得るためのレバーを押す割合の低下 (知覚の低下、協調運動作用の低下、動機達成意欲の低下に基づくもの) NOAEL: 10 mg Ni/kg/日 | Nation et al., 1985 |
| ラット SD 雌雄 30匹/群 | 強制経口 投与 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | 90日 | 0、5、35、100 mg Ni/kg/日 | 死亡： 5 mg Ni/kg/日 雌雄各1匹死亡 (原因不明) 35 mg Ni/kg/日 ： 雄 6/30 (死亡の3/6は投与手技の不適切に原因：U.S. EPA, 2004b) 雌 8/30 (死亡の5/8は投与手技の不適切に原因：U.S. EPA, 2004b) 100 mg Ni/kg/日 ： 雌雄とも全例試験期間内に死亡 一般状態及び病理所見： | American Biogenics, 1986 |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|---|-------------|--|---|---------------------------|
| | | | | <p>5 mg Ni/kg/日 雌雄の死亡例：流涎、嗜眠、不規則呼吸</p> <p>35 mg Ni/kg/日 雌雄：肺の炎症、II型肺胞上皮細胞の萎縮 雌：右腎臓絶対重量の減少</p> <p>35 mg Ni/kg/日以上 雄：体重増加抑制、摂餌量の減少 腎臓、肝臓、脾臓の絶対重量の減少</p> <p>100 mg Ni/kg/日 雌雄：嗜眠、協調運動失調、不規則呼吸、体温低下、唾液分泌、毛先端脱色</p> <p>病理解剖： 5 mg Ni/kg/日以上の投与群で胃腸管の異常（緑色、暗緑色の固体、液体等の充満等）</p> <p>LOAEL: 5 mg Ni/kg/日(指標：死亡、本評価書判断)</p> | |
| ラット F344 雄 15匹/群 | 経口 (飲水) NiCl ₂ | 25週間 | 0、600 ppm (含有水) (0、10.2 mg Ni/kg/日相当) | 600 ppm 生存率、体重、腎臓の絶対・相対重量に对照群と有意差なし 腎臓の病理組織学的変化なし | Kurokawa et al., 1985 |
| ラット Wistar 雄 10匹/群 | 経口 (飲水) NiCl ₂ | 28日間 | 0、2.5、5、10 μg/mL (0、0.01、0.02、0.04 mg Ni/kg/日相当) | 2.5 μg/mL 以上 体重増加抑制 (約20%) 血清グルコースの減少 10 μg/mL 腎臓及び肝臓の絶対重量減少 病理組織学的検査未実施 | Weischer et al., 1980 |
| マウス (系統不明) 雄 若齢 3匹/群 | 強制経口 NiSO ₄ (0.2 mL 蒸留水溶解) | 35日 5日/週 | 0、5、10、20 mg/kg/日 (0、1.9、3.8、7.6 mg Ni/kg/日) | 10 mg/kg/日以上 体重増加抑制 精子の活動減少 精子数減少 異常形態精子の増加 20 mg/kg/日 精巣、精巣上体、精囊及び前立腺の絶対・相対重量の減少 NOAEL (指標：精子への影響) 5 mg/kg/日 (1.9 mg Ni/kg/日) | Pandey & Srivastava, 2000 |
| マウス B6C3F ₁ 雌 10匹/群 | 経口 (飲水) NiSO ₄ | 180日 | 0、1、5、10 g/L (六水和物と仮定：0、25、64、88 mg Ni /kg/日相当) | 1 g/L 以上 中等度の胸腺萎縮、胸腺重量減少 5 g/L 以上 飲水量の減少、尿細管ネフローゼ 10 g/L ヒツジ赤血球のブランク形成細胞反応低下 脾臓細胞密度の減少 | Dieter et al., 1988 |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|--|--|--------------------------|
| ラット SD 雄 8 匹/群 | 経口投与 (飲水) NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 13 週間 | 0、0.02、0.05、 0.1% 溶液 (0、 44.7、111.75、 223.5 mg Ni/L、 0、6、16、31 mg Ni/kg/ 日 相 当 本評価書換算) | すべてのラットは試験終了まで生 存、一般症状に毒性影響なし 0.02%以上 腎臓相対重量増加 肺絶対重量増加 脾臓相対重量増加 精巣絶対重量減少 心臓絶対重量減少 気管支肺胞液の減少 気管支肺胞洗浄液のアルカリフォ スファターゼの増加 0.05%以上 肝臓絶対・相対重量減少 尿量、尿糖値の減少 0.1% 平均体重低値 (4%) 血漿総タンパク質、血漿アルブミ ン、血漿グロブリン、血漿グルタ ミン酸ビルビン酸トランスアミナ ーゼ活性の減少 病理組織学的検査 各投与群、各組織とも異常なし 器官へのニッケルの蓄積 腎臓>精巣>肺=脳>脾臓>心臓=肝 臓 LOAEL (本評価書判断) 0.02% (6 mg/kg/日相当：本評 価書換算) (腎臓相対重量増 加、肺絶対重量増加を指標) | Obone et al., 1999 |
| ラット Wistar 雌雄 20 匹/群 | 経口 (飲水) NiSO ₄ | 6 か月 (10 匹/群、 3 か月途中 剖検) | 0、100 ppm (雄 6.9 mg Ni/kg/日、雌 7.6mg Ni/kg/日相 当) | 100 ppm 3 か月 途中剖検 雌雄：腎臓重量わずかに増加 6 か月 雄：腎臓重量の増加有意 雌：腎臓重量わずかに増加 尿中アルブミン量の有意な増 加 総タンパク質、N-アセチル-β-D-グル コサミンターゼ、LDH (乳酸脱水素酵 素)、β-2-マイクログロブリンの排泄 に変化なし | Vyskocil et al., 1994 |
| ラット Wistar 雌雄 25 匹/群 | 経口投与 (混餌) NiSO ₄ | 2 年間 | 0、100、1,000、 2,500 mg Ni/kg (飼料) (0、5、50、 125 mg Ni/kg/日 相当、本評価書換 算) | 試験におけるラット生存率低く (68-92%死亡)、特に対照群及び 2,500 mg Ni/kg (飼料)群の生存率低値 1,000 mg Ni/kg (飼料) 以上 体重増加抑制 (雌雄) 摂餌量、摂水量減少 (雌雄) 肝臓の相対重量減少 (20%) (雌) 心臓の相対重量増加 (30%) (雌) | Ambrose et al., 1976 |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|-------------------------------|--|------------------|--|---|-------------------------|
| | | | | 2,500 mg Ni/kg (飼料) 体重増加抑制有意(雌雄) 投与に基づく病理組織学的変化なし NOAEL: 100 mg Ni/kg (飼料) (5 mg Ni/kg/日相当 本評価書 換算) (肝臓、心臓の相対重量減少) LOAEL: 1,000 mg Ni/kg (飼料) (50 mg Ni/kg/日相当 本評価 書換算) | |
| ラット F344 雌雄 10 匹/群 | 強制経口 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O 水 溶液 | 90 日間 | 0、50、75、100、 125、150 mg/kg/ 日 (0、11、17、 22、28、33 mg Ni/kg/日) 28 日目以降 雄：125 mg/kg/日 を 30 mg/kg/日 (7 mg Ni/kg/日) に 150 mg/kg/日 を 15 mg/kg/日 (3.5 mg Ni/kg/日) に変更 | 雄：15 mg/kg/日以上 雌：50 mg/kg/ 日以上 体重増加抑制、肝臓、腎臓等各 器官の絶対重量減少、相対重量 増加 (体重増加抑制の二次的影 響) 流涎、活動低下(初期 2 週間、高 投与量は全期間) | SLI, 2002 |
| ラット F344 雌雄 60 匹/群 | 強制経口 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O 水 溶液 | 2 年間 (104 週間) | 0、10、30、50 mg/kg/日 (0、2.2、 6.7、11 mg Ni/kg/ 日) | 30 mg/kg/日以上 雌の死亡率 0 (23%)、10 (33%)、30 (43%)、50 (45%) 雌雄の体重増加抑制 雄：10 (5%減)、30 (11%減)、50 (12% 減) 雌：10 (4%減)、30 (8%減)、50 (10% 減) NOAEL: 10mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/ 日)(本評価書判断) | CRL, 2005 |
| イヌ ビーグ ル 雌雄 3 匹/群 | 経口 (混餌) NiSO ₄ | 2 年間 | 0、100、1,000、 2,500 mg Ni/kg(飼料) (0、7.5、75、188 mg Ni/kg/日相当 本評価書換算) | 2,500 mg Ni/kg(飼料) 雌雄 体重増 加抑制 (統計的には有意差なし) 腎臓の相対重量増加有意 肝臓の相対重量増加有意 肺の病理組織学的変化 複合的な胸膜下周辺のコレス テロール肉芽腫 NOAEL: 1,000 mg Ni/kg (飼料) /日 (75 mg Ni/kg/日相当) LOAEL: 2,500 mg Ni/kg (飼料) (188 mg Ni/kg/日相当) | Ambrose et al., 1976 |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|--|--------------------------|---|--|------------------------|
| ラット (系統不明) 雄 30 匹 | 吸入暴露 NiCl ₂ | 6 か月 | 1.0 mg/m ³ | 1.0 mg/m ³ 肺重量の増加 | Clary, 1975 |
| モルモット(系統不明) 雄 6 匹 | 吸入暴露 NiCl ₂ | 6 か月 | 1.0 mg/m ³ | 1.0 mg/m ³ 肺重量の増加 | Clary, 1975 |
| マウス B6C3F ₁ ラット F344 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 12 日間 6 時間/日 | 0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.8、1.6、3.3、 6.7、13.4 mg Ni/m ³) 平均粒径 1.9 ± 0.2 μ m | マウス 3.5 mg/m ³ 以上 肺、鼻腔、気管支の炎症、縦隔リンパ節肥大 7 mg/m ³ 以上 試験期間内にすべて死亡 ラット 3.5 mg/m ³ 以上 肺、鼻腔、気管支の炎症、縦隔リンパ節肥大、影響はマウスよりラット大 30 mg/m ³ 1/5 匹 (雌) 死亡 60 mg/m ³ 2/5 匹 (雄) 死亡 全て (雌) 死亡 暴露終了時のラット肺中のニッケル残留量は暴露濃度と相関なし | Benson et al., 1988 |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 16 日間 6 時間/日 5 日/週 | 0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.7、1.4、3.1、 6.1、12.2 mg Ni/m ³) | 7 mg/m ³ 以上 衰弱、嗜眠、呼吸亢進 (雌雄) 試験期間内にすべて死亡 (雌雄) 体重有意に低値 (雌雄) 体重増加抑制有意 (雌雄) 肺の絶対・相対重量高値 (雌雄) 病理組織学的検査 3.5 mg/m ³ 肺の炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 7 mg/m ³ 肺及び気管支上皮の炎症 (一部壊死) (雌雄) | U.S.NTP, 1996a |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.12、0.25、 0.5、1、2 mg/m ³ (0、0.03、0.06、 0.11、0.22、0.44 mg Ni/m ³) 粒径中央値： 1.8-3.1 μ m | 0.5 mg/m ³ 以上 肺泡マクロファージ浸潤(雌雄) 1 mg/m ³ 以上肺の絶対・相対重量の増加 (雄) 肺の慢性炎症 (雌雄) 2 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量の増加 (雌) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) | U.S.NTP, 1996a |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|--|-------------------------------------|---|---|----------------|
| | | | | 肺中ニッケル濃度 (雌) 2 mg/m ³ で対照群より有意に高値 (他の濃度は未測定) NOAEL: 0.5 mg/m ³ (0.12 mg Ni/m ³) (肺の慢性炎症指標) (本評価 書判断) | |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 2 年間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.25、0.5、1 mg/m ³ (0、0.06、0.11、 0.22 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 † : 2.3-2.5 μ m | 0.25 mg/m ³ 以上 試験終了時の平均体重低値 (雌) 肺泡マクロファージ浸潤 (雌雄) 肺の慢性炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌) 肺泡タンパク症・ 間質への細胞浸潤 (雌雄) 0.5 mg/m ³ 以上 気管支リンパ節のマクロファージ 浸潤 (雌) 嗅上皮の萎縮 (雄) 1 mg/m ³ 試験終了時の平均体重低値 (雄) 気管支リンパ節のリンパ球浸潤 (雄) 7 か月及び 15 か月の中間剖検 肺ニッケル負荷: 対照群及び暴露 群とも検出限界以下 肺の絶対重量: 0.5 mg/m ³ 以上の雌 で有意に増加 (15 か月剖検) LOAEL: 0.25 mg/m ³ (0.06 mg Ni/m ³) (肺の慢性炎症指標) (本評価 書判断) | U.S.NTP, 1996a |
| ラット F344/N 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 16 日間 6 時間/日 5 日/週 | 0、3.5、7、15、 30、60 mg/m ³ (0、0.7、1.4、3.1、 6.1、12.2 mg Ni/m ³) | 3.5 mg/m ³ 以上 平均体重低値 (雌雄)、体重増加抑 制 (雄)、肺の絶対・相対重量高値 (雌)、肺の炎症 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雄、60 mg/m ³ を除 く) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 7 mg/m ³ 以上 呼吸数の増加 (雌雄)、活動性の減 少 (雌雄) 15 mg/m ³ 以上 嗅上皮の萎縮 (雌) 30 mg/m ³ 雌 1 匹死亡 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 の腫大 (雄) 60 mg/m ³ 雄 2 匹死亡、雌 4 匹死亡 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 の腫大 (雌) | U.S.NTP, 1996a |
| ラット F344/N 雌雄 10 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.12、0.25、 0.5、1、2 mg/m ³ (0、0.03、0.06、 0.11、0.22、0.44 mg Ni/m ³) | 0.12 mg/m ³ 以上 肺泡マクロファージ浸潤 (雌雄) 0.5 mg/m ³ 以上 肺の絶対重量の高値 (雌雄) 肺の慢性炎症、間質への炎症細胞 | U.S.NTP, 1996a |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|---|---|---|--|----------------|
| | | | 粒径中央値： 1.8-3.1 μm | 浸潤 (雌) 1 mg/m^3 以上 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 のリンパ球浸潤 (雌雄) 肺の慢性炎症、間質への炎症細胞 浸潤 (雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 2 mg/m^3 雄 1 匹死亡 0.5 mg/m^3 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) NOAEL: 0.25 mg/m^3 (0.06 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) (肺の慢性炎症、間質への炎 症細胞浸潤指標) (本評価書 判断) | |
| ラット F344/N 雌雄 雌： 63-64 匹 /群 雄： 63-65 匹 /群 | 吸入暴露 $\text{NiSO}_4 \cdot$ 6 H_2O | 2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 (7、15 か月 の中間剖 検を含む) | 0、0.12、0.25、 0.5、 mg/m^3 (0、0.03、0.06、 0.11 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) 粒径中央値平均 \uparrow : 2.2-2.5 μm | 0.12 mg/m^3 以上 肺中ニッケル濃度の高値 (雌雄) 0.25 mg/m^3 以上 肺胞マクロファージ浸潤、肺の慢 性炎症、肺胞タンパク症、線維化 (雌雄) 0.5 mg/m^3 試験終了時の平均体重わずかに低 値 (有意差なし) (雌) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 中間剖検 0.12 mg/m^3 以上 肺重量増加傾向 (雄 15 か月中間剖 検) 肺慢性炎症 (雄雌 7 か月) NOAEL: 0.12 mg/m^3 (0.03 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$ 、 0.004 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{日}$ 相当 本 評価書換算) (肺の慢性炎症、線維化指標) | U.S.NTP, 1996a |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 NiO | 16 日間 6 時間/日 5 日/週 | 0、1.2、2.5、5、 10、30 mg/m^3 (0、 0.9、2.0、3.9、7.9、 23.6 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$) 粒 径 中 央 値 2.6-3.3 μm | 1.2 mg/m^3 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 2.5 mg/m^3 以上 肺胞内への色素粒子沈着 (雌雄) 10 mg/m^3 以上 肺胞マクロファージの浸潤 (雌雄) | U.S.NTP, 1996b |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 10 匹/群 | 吸入暴露 NiO | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m^3 (0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/ m^3) 粒 径 中 央 値 2.6-3.1 μm | 0.6 mg/m^3 以上 色素沈着を持った肺胞マクロー ージ浸潤 (雌雄) 2.5 mg/m^3 以上 肺の炎症 (血管周囲のリンパ球浸 潤か、肉芽腫性) (雌雄)、気管支リ ンパ節の腫大及び色素沈着 (雌雄) 5 mg/m^3 ヘモグロビン濃度の高値 (雌) 5 mg/m^3 以上 | U.S.NTP, 1996b |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|---------------|----------------------------------|---|---|----------------|
| | | | | <p>ヘマトクリット値、赤血球数の高値 (雌) 10 mg/m^3 肺の絶対・相対重量の有意な高値 (雌雄) 肝臓の絶対・相対重量の有意な低値 (雄)</p> <p>0.6、2.5、10 mg/m^3 (1.2 mg/m^3 及び 5 mg/m^3 未実施) 肺中のニッケル濃度高値 (雄) NOAEL: 1.2 mg/m^3 (0.9 mg Ni/m^3 0.30 mg Ni/kg/日 相当 本評価書換算) (指標 肺の炎症)</p> | |
| マウス $B6C3F_1$ 雌雄 74-79 匹/ 群 | 吸入暴露 NiO | 2年間 (104 週間) 6時間/日 5日/週 | 0、1.25、2.5、 5 mg/m^3 (0、1.0、2.0、 3.9 mg Ni/m^3) 粒径中央値平均 $\uparrow 2.4\text{-}2.6 \mu\text{m}$ | <p>7 か月中間剖検 1.25 mg/m^3 以上 用量依存性の肺慢性炎症 (雌雄) 肺中のニッケル濃度対照群より高値 (雌雄)</p> <p>15 か月中間剖検 1.25 mg/m^3 以上 血液学的パラメーター各暴露群とも対照群と有意差なし 用量依存性の肺慢性炎症 (雌雄) ごくわずかな肺上皮過形成及び肺胞タンパク症 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌) 肺中のニッケル濃度対照群より高値 (雌雄) 2.5 mg/m^3 以上 気管支リンパ節の腫大 (雄)</p> <p>最終剖検 1.25 mg/m^3 以上 生存率対照群と有意差なし 用量依存性の肺慢性炎症 (雌) 用量依存性の肺の色素沈着 (雌雄) 肺胞上皮過形成、肺胞タンパク症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 5 mg/m^3 試験終了時の平均体重低値 (雌)</p> <p>LOAEL: 1.25 mg/m^3 (1.0 mg Ni/m^3) (指標: 肺慢性炎症) 0.30 mg Ni/kg/日 相当 本評価書換算</p> | U.S.NTP, 1996b |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|------------------------------------|---------------|---------------------------------|--|---|-------------------------|
| ラット F344/N 雌雄 5匹/群 | 吸入暴露 NiO | 16日間 6時間/日 5日/週 | 0、1.2、2.5、5、 10、30 mg/m ³ (0、 0.9、2.0、3.9、7.9、 23.6 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.3 μ m | 1.2 mg/m ³ 以上 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 肺胞マクロファージ、または肺胞 への色素粒子沈着 (雌雄) 10 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量の高値 (雌雄) 肺の慢性炎症、肺胞マクロファージ 浸潤 (雌雄) 気道リンパ節の腫大 (雌雄) 30 mg/m ³ 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) | U.S.NTP, 1996b |
| ラット F344/N 雌雄 10匹/群 | 吸入暴露 NiO | 13週間 6時間/日 5日/週 | 0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 2.6-3.1 μ m | 0.6 mg/m ³ 以上 血液学的検査値 (リンパ球数、好中 球数、単核白血球数、赤血球数、 ヘマトクリット値、ヘモグロビン 濃度) の高値 (雌雄、特に雌) 肺の絶対・相対重量の高値 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ浸潤 (雌雄) 肺胞へ黒色粒状色素の沈着及び炎 症 (雌雄) 気管支及び縦隔リンパ節の過形成 (雌雄) 0.6、2.5、10 mg/m ³ 肺中のニッケル濃度高値 (雄) LOAEL: 0.6 mg/m ³ (0.4 mg Ni/m ³) (指標: 血液学的検査結果の 変化) (本評価書判断) | U.S.NTP, 1996b |
| ラット Wistar 雄 5匹/群 | 吸入暴露 NiO | 12か月 7時間/日 5日/週 | 0、0.3、1.2 mg/m ³ (0、0.2、0.9 mg Ni/m ³) | 0.3 mg/m ³ 以上 肺炎、気管上皮の異形成 | Tanaka et al., 1988a |
| ラット F344/N 雌雄 雌雄 65匹/群 | 吸入暴露 NiO | 2年間 (104週間) 6時間/日 5日/週 | 0、0.62、1.25、 2.5 mg/m ³ (0、0.5、1.0、2.0 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 平 均 ↑ 2.2 μ m | 7か月中間剖検結果 0.62 mg/m ³ 以上 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 用量依存性の肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 15か月中間剖検 0.62 mg/m ³ 以上 血液学的検査異常なし (雌雄) 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の肺中の Ni 濃度高値 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 以上 | U.S.NTP, 1996b |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|--|--|-----------------------|---|--|----------------|
| | | | | 肺の絶対・相対重量高値 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 2年間最終剖検結果 0.62 mg/m ³ 以上 生存率、一般状態対照群と有意差なし 用量依存性の肺の慢性炎症 (雌雄) 気管支リンパ節の色素沈着 (雌雄) 用量依存性の気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 1.25 mg/m ³ 平均体重わずかに低値 (雌) 肺胞の色素沈着 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 平均体重わずかに低値 (雌雄) 肺胞の色素沈着 (雌雄) LOAEL: 0.62 mg/m ³ (0.5 mg Ni/m ³ 、 0.07 mg Ni/kg/日相当) (指標: 肺慢性炎症) 本評価書判断 | |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 5匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 16日間 6時間/日 5日/週 | 0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、 0.44、0.88、1.83、 3.65、7.33 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.6-2.9 μ m | 対照群の雌雄各1匹試験終了前死亡 1.2 mg/m ³ : 雄1匹試験終了前死亡 10 mg/m ³ : 雌雄すべて試験終了前死亡 0.6 mg/m ³ 以上 肺中のNi濃度高値 (雌雄) 1.2 mg/m ³ 以上 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (雌雄) 2.5 mg/m ³ 以上 肺の炎症 (雌雄) 5 mg/m ³ 平均体重の有意な低値 (雄) 体重増加抑制 (雄) 肺の絶対重量の増加 (雌) 肺の線維化 (雌雄) 5 mg/m ³ 以上 肺の絶対重量の増加 (雄) 10 mg/m ³ 努力呼吸 (雌雄) 肺の相対重量の増加 (雌雄) | U.S.NTP, 1996c |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 13週間 6時間/日 5日/週 | 0、0.15、0.3、0.6、 1.2、2.5 mg/m ³ (0、0.11、0.22、 0.44、0.88、1.83 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.2-2.7 μ m | 0.15 mg/m ³ 以上 肺中ニッケル濃度高値 (用量依存) (雌雄) 0.3 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ数増加 (雌雄) 赤血球数、ヘモグロビン濃度増加 (雌) 0.6 mg/m ³ 以上 肺間質へのリンパ球浸潤 (雌雄) 嗅上皮の萎縮 (用量依存性) (雌雄) 1.2 mg/m ³ 以上 | U.S.NTP, 1996c |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|--|--------------------------------------|---|---|-----------------|
| | | | | リンパ球数のわずかな高値 (雄) 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 肺の慢性炎症、線維化 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) | |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 2 年 間 (105 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.6、1.2 mg/m ³ (0、0.44、0.88 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 平 均 ↑: 2.2 μ m | 0.6 mg/m ³ 以上 努力呼吸 (雌雄) 肺の慢性炎症、上皮過形成、肺胞 マクロファージ浸潤、肺胞タンパク 症、間質への炎症細胞浸潤及び線維 化 (雌雄) 肺中のニッケル濃度高値 (雌雄) 気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 嗅上皮の萎縮、鼻腔の炎症 (雌雄) 1.2 mg/m ³ ヘマトクリット値、分節核球数、単 核白血球、リンパ球数、全白血球数 高値 (雌) LOAEL: 0.6 mg/m ³ (指標: 肺慢性炎症) 本評価書判断 | U.S.NTP, 1996c |
| ラット F344/N 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 16 日間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.6、1.2、2.5、 5、10 mg/m ³ (0、 0.44、0.88、1.83、 3.65、7.33 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.0-2.2 μ m | 0.6 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌) 肺の炎症、嗅上皮の萎縮 (雌雄) 肺中ニッケル濃度高値 (雌雄) 1.2 mg/m ³ 以上 肺の絶対重量増加 (雄) 2.5 mg/m ³ 以上 体重増加抑制 (雌) 肺の相対重量増加 (雄) 5 mg/m ³ 以上 体重増加抑制 (雄) 努力呼吸 (雌) 脱水症状 (雌) 10 mg/m ³ 雄 1 匹死亡 努力呼吸 (雄) | U.S.NTP, 1996c |
| ラット F344/N 雌雄 10 匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.15、0.3、0.6、 1.2、2.5 mg/m ³ (0、0.11、0.22、 0.44、0.88、1.83 mg Ni/m ³) 粒 径 中 央 値 : 2.2-2.7 μ m | 0.15 mg/m ³ 以上 肺の絶対・相対重量増加 (雌雄) 好中球数、赤血球数、ヘマトクリ ット値、ヘモグロビン濃度高値 (雌雄) 肺中ニッケル濃度高値 (雌雄) 0.3 mg/m ³ 以上 肺胞マクロファージ数増加、肺間 質へのマクロファージ浸潤、慢性炎 症 (雌雄、用量依存性) 気管支リンパ節及び縦隔リンパ節 の腫大 (雌雄) 0.6 mg/m ³ 以上 嗅上皮の萎縮 (雌雄、用量依存性) 2.5 mg/m ³ 平均体重の低値及び体重増加抑制 (雄) 努力呼吸 (2-7 週の雌雄) | U.S. NTP, 1996c |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|------------------------|
| ラット F344/N 雌雄 63 匹/群 | 吸入暴露 Ni ₃ S ₂ | 2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.15、1.0 mg/m ³ (0、0.11、0.73 mg Ni/m ³) 粒径中央値平均 †: 2.0-2.2 μ m | 0.15 mg/m ³ 以上 急速で浅い呼吸 肺の絶対・相対重量の増加(雌雄) 肺のニッケル濃度高値 (雌雄) 肺の線維化、慢性炎症、巣状肺上 皮過形成、肺胞マクロファージ浸 潤、肺胞タンパク症、間質性炎症 及び気管支リンパ節の腫大 (雌雄) 1.0 mg/m ³ 平均体重低値 (雌雄) 鼻腔の慢性炎症(雌) 嗅上皮萎縮 (雌雄) ヘマトクリット値、ヘモグロビン 濃度の高値 (雌雄) 赤血球数の増加 (雄) LOAEL: 0.15 mg/m ³ (0.11 mg Ni/m ³ 、 0.015 mg Ni/kg/日相当) (指標: 肺慢性炎症) 本評価書 判断 | U.S.NTP, 1996c |
| ラット 雄 4 匹/群 | 皮膚塗布 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O | 15 日また は 30 日 | 0、40、60、100 mg Ni /kg/ 日 相 当 (生理食塩水 0.25 mL に溶解させ塗 布) | 40 mg Ni/kg/日 (30 日) 過角化による表皮のひずみ 60 mg Ni/kg/日以上 (15 日、30 日) 皮膚の角質化、空胞形成、基底層 の水腫変性 表皮のアトピー反応 肝臓の腫脹細胞と羽毛様変化 30 日の塗布ではより重度 (部分的 壊死、類洞の膨張とうっ血) 60 mg Ni/kg/日以上 (30 日) 精細管の水腫と変性 NOAEL : 40 mg Ni/kg/日 (精巣及び肝臓の変化を指標) LOAEL : 40 mg Ni/kg/日 (皮膚への局所影響を指標) | Mathur et al., 1977 |
| ラット F344 | 気管内投 与 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O NiCl ₂ NiO Ni ₃ S ₂ | 単回 (比 較試験) | 各 0、0.01、0.1、 1.0 μ mol Ni | 肺からのクリアランスの速さ 塩化ニッケル、硫酸ニッケル六水 和物、二硫化三ニッケル、酸化ニ ッケルの順 気管支肺胞洗浄液の酪酸デヒドロゲ ナーゼ (LDH)、β-グルクロニダーゼ (BG)、総タンパク質(TP)、グルタチオン 還元酵素 (GR)、グルタチオンペル オキシダーゼ (GP)、シアル酸 (SA) の分析 1 日後の分析: 各物質とも有意では ないがすべての項目とも変動 7 日後の分析: 酸化ニッケルについ ては変動がみられなかったが、二 硫化三ニッケル、硫酸ニッケル六 水和物、塩化ニッケルについては LDH、BG、TP、GR、SA の有意な 増加、全有核細胞数の有意な増加 | Benson et al., 1986 |

| 動物種等 | 投与方法 投与化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|--|---|--------------------------|---|---|-------------------------|
| ラット F344 雌雄 5 匹/群 マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群 | 吸入暴露 NiSO ₄ ・ 6H ₂ O NiO Ni ₃ S ₂ | 12 日間 6 時間/日 5 日/週 | NiSO ₄ ・6H ₂ O (平均空気動力学 粒径 1.9±2.1、 0.8-13.3 mg Ni/m ³) NiO (平均空気動力学 粒径 3.0±1.9、 0.9-23.6 mg Ni/m ³) Ni ₃ S ₂ 平均空気動力学 粒径 2.8±0.2、 0.41-7.3 mg Ni/m ³) | 硫酸ニッケル六水和物： ラットで 13.3 mg Ni/m ³ において雄 は 3/5 匹、雌はすべて死亡 マウスで 1.6 mg/m ³ 以上ですべて死 亡 肺及び鼻腔の傷害が最高の暴露濃 度においてみられた 酸化ニッケル： この暴露濃度での死亡なし 肺の傷害が最高濃度で暴露初期に みられた 二硫化三ニッケル： マウスで 7.3 mg/m ³ ですべて死亡 肺及び鼻腔の傷害が最高の暴露濃 度においてみられた 暴露終了時の肺中のニッケル濃度 は、化合物の水溶解度に正の相関 ニッケルの毒性の強さは、死亡と 肺及び鼻腔の傷害を指標とした場 合、NiSO ₄ ・6H ₂ O>Ni ₃ S ₂ >>NiO の順 | Dunnick et al., 1988 |
| ラット F344 10 匹/群 マウス B6C3F ₁ 10 匹/群 | 吸入暴露 NiO NiSO ₄ ・ 6H ₂ O Ni ₃ S ₂ | 13 週間 6 時間/日 5 日/週 | 酸化ニッケル (平均空気動力学 粒径: 2.8±1.8 μ m 0、0.4、0.9、2.0、 3.9、7.9 mg Ni/m ³) 硫酸ニッケル・ 6H ₂ O (平均空気 動力学粒径: 2.3 ±2.4 μ m 0、0.02、0.05、 0.1、0.2、0.4 mg Ni/m ³)、 二硫化三ニッケ ル (平均空気動 力学粒径: 2.4± 2.2 μ m 0、0.11、0.2、0.4、 0.9、1.8 mg Ni/m ³) | 各化合物共通の変化 (ラット、マウ ス) 肺の慢性炎症、線維化、肺胞マクロ ファージ浸潤 肺重量の用量依存的増加 肺中のニッケル濃度 (ラット、マウ ス) 硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケ ル: 平衡になる 酸化ニッケル: 継続的上昇病理組 織学的検査 (ラット、マウス) 硫酸ニッケル、二硫化三ニッケル 及び酸化ニッケル: マウスの最低投 与群を除き気管支リンパ節のリン パ過形成 硫酸ニッケル及び二硫化三ニッケ ル: 嗅上皮の萎縮 酸化ニッケル: 鼻腔の傷害なし 毒性作用の順序 硫酸ニッケル>二硫化三ニッケル>酸 化ニッケル | Dunnick et al., 1989 |

†: これらの2年間の試験においては、月毎の中央値としてのデータがある。ここでは各月の中央値における2年間の平均値を示した。

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

ニッケル化合物の生殖・発生毒性に関して、ラットを用いた経口投与試験および吸入暴露試験が実施されている。経口投与では、硫酸ニッケルは生殖能に影響を及ぼさなかった。吸入暴

露については、発生毒性の中心的な評価指標が欠落しており、吸入暴露におけるニッケル化合物の信頼性のある NOAEL は求められなかった。

SD ラットに硫酸ニッケル六水和物の 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.22、0.55、1.1、2.2 mg Ni/kg/日) を強制経口投与した 2 世代生殖・発生毒性試験 (OECD テストガイドライン 416 準拠) で、F₀ の生存率、体重、体重増加、摂餌量、また一般状態並びに肝臓、生殖器官及び他の器官の病理組織学的検査も投与による影響はみられなかった。また、受胎率、発情周期、成熟度に関しても投与の影響はみられなかった。F₁ の生後 0 日までの着床後/周産期死亡率 (着床数－生存生誕数) は 10 mg/kg/日 で高値であったが、統計的には有意でなかった。F₂ におけるこの指数は対照群とほぼ同じであった。また、F₁ の生存率、摂餌量、一般状態、病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。体重増加は、2.5 及び 10 mg/kg/日 投与群の授乳期 14～21 日間に有意に低かったが、この授乳最終期における体重増加抑制は、一般的によくある現象であり、かつ、用量依存性がないため、著者らは毒性的に意義はないとし、この試験の一般毒性及び生殖毒性の NOAEL は、硫酸ニッケル六水和物 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) と報告している (SLI, 2000b)。

雌雄 SD ラットに塩化ニッケル六水和物の 0、50、250、500 mg Ni/L (0、7、31、52 mg Ni/kg/日相当) を含む飲料水を F₀ の交配開始の 90 日前から F₂ 世代の離乳まで投与した 2 世代生殖・発生毒性試験で、500 mg Ni/L 投与群の F₀ の雌雄に体重の有意な低値、雌に肝臓の絶対・相対重量の有意な低値がみられた。また、250 mg Ni/L 投与群に F₁ の生存児数の有意な低値がみられた。これらの現象は、250 mg Ni/L 未満の投与群でみられず、また、F₀ の一般毒性に対する NOAEL は、500 mg Ni/L である。生殖毒性指標 (交尾率、受胎率)、生殖器官重量、生殖器官病理組織学的検査に投与に関連する影響はみられなかった。50 mg Ni/L の投与群の F_{2b} に奇形 (短肋骨) を持つ児の割合が有意に増加したが、より高投与群では対照群と有意差はないので、50 mg Ni/L における増加はニッケルの影響ではないと判断されている (RTI, 1988)。これらの結果から、本評価書では、この試験における一般毒性の NOAEL を 500 mg Ni/L (52 mg Ni/kg/日相当)、生殖・発生毒性の NOAEL を、F₁ の生存児数の減少を指標とした 250 mg Ni/L (31 mg Ni/kg/日相当) と判断した。

雌 Long-Evans ラットに塩化ニッケル六水和物の 0、10、50、250 Ni ppm (0、1.3、6.8、31.6 mg Ni/kg/日相当) を飲料水で交配開始の 11 週間前から F₁ 世代の離乳まで与えた 1 世代生殖・発生毒性試験で、母動物の平均飲水量は、250 Ni ppm を除いて影響を受けず、250 Ni ppm では、交配前及び妊娠期間中は約 20%減、授乳期間中は 60%増であった。第 1 回目の妊娠期 (G1) における母体重は、250 Ni ppm で有意に低値 (約 6%) であったが、同一母動物の 第 2 回目の妊娠期 (G2) では対照群と有意差はみられなかった。また、G1 においては 50 Ni ppm 以上で体重増加抑制がみられたが、G2 においては、対照群と有意差はみられなかった。250 Ni ppm で、母動物にわずかではあるが、統計的には有意な血中プロラクチン濃度の減少がみられた。生殖能に関する指標 (交配率、受胎率) 及び催奇形性に投与に関連する影響はみられなかった。また、どの世代においても児の平均体重及び体重増加に対照群と有意差はなかった。しかし、G2 において、死亡胎児を持ったラット数、児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) を総合的に判断すると最低投与量の 10 Ni ppm から有意であり用量依存性がみられた。G1 においてはこれらの傾向は

見られなかった。世代間での相異及び明確な用量依存性の欠如により、NOAEL 及び LOAEL の決定は困難であるが、著者らはこの G2 おける死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性の LOAEL は 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/相当)と報告している (Smith et al., 1993)。

以上、最も信頼性のある硫酸ニッケルの経口投与による生殖・発生影響の NOAEL は、投与量設定に問題はあったが、OECD テストガイドライン 416 に従った 2 世代生殖・発生毒性試験 (SLI, 2000b) で、胎児の死亡を指標とした最高投与量の 2.2 mg Ni/kg/日である。塩化ニッケルに関しては経口による 1 世代生殖・発生毒性試験と経口による 2 世代生殖・発生毒性試験の 2 報告が存在する (RTI, 1988 ; Smith et al., 1993)。NOAEL は 2 世代生殖・発生毒性試験における F₁ の生存胎児数の減少を指標とした 250 mg Ni/L (31 mg Ni/kg/日相当) である。また、他の試験報告では第 2 回目の妊娠期における死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性の LOAEL を 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/相当)と判断する。

表 7-6 ニッケル化合物の生殖・発生毒性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|-------------------------------|--|--|--|--|-------------------------|
| ラット Wistar 雌雄 30 匹/群 | 経口 (混餌) NiSO ₄ ・6H ₂ O | 交配前 11 週間 交配期間： 7 日×3 クール (計 21 日) | 0、250、5,00、1,000 Ni ppm (飼料中) (0、12.5、25、50 mg Ni/kg/日相当) | F ₀ 1,000 Ni ppm 雌雄：体重増加抑制 F _{1a} 250 Ni ppm 以上 死産児数わずかに増加 1,000 Ni ppm 離乳時の児体重増加抑制 F _{1b} 500 Ni ppm 以上 死産児数わずかに増加 1,000 Ni ppm 離乳時の児体重増加抑制 F ₂ 世代以降投与による影響なし 生殖・発生毒性 NOAEL: 1,000 Ni ppm (飼料中) (50 mg Ni/kg/日相当) | Ambrose et al., 1976 |
| ラット SD 雌雄 8 匹/群 | 経口 (強制) NiSO ₄ ・6H ₂ O | F ₀ 交配 2 週間前 から F ₁ 出生後 21 日目から | 0、10、20、30、 50、75 mg/kg/日 (0、2.2、4.5、6.7、 11.2、16.8 mg Ni/kg/ 日) | 2 世代生殖・発生毒性試験の予備試験 F ₀ 生存率、成長、剖検所見、受 胎率に対照群と有意差なし | SLI, 2000a |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|----------------------------------|--|--|---|--|-----------------------|
| ラット SD | 経口 (強制) NiSO ₄ ・6H ₂ O | | 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.22、 0.55、1.1、2.2 mg Ni/kg/日) | F ₀ の受胎率、発情周期、成熟度に 対照群と有意差なし 一般状態並びに肝臓、生殖器官、 その他の器官の病理組織学的検 査に投与による影響なし 10 mg/kg/日 F ₁ の生後 0 日までの着床後/周産 期死亡率高値 (統計的には有意 でない) 母体毒性 NOAEL: 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) 生殖毒性 NOAEL: 10 mg/kg/日 (2.2 mg Ni/kg/日) | SLI, 2000b |
| ラット SD 雌雄 30 匹/群 | 経口 (飲水) NiCl ₂ ・6H ₂ O | 交配開始 90 日前から F ₂ の離乳まで | 0、50、250、500 mg Ni/L (0、7、31、52 mg Ni/kg/日相当) | F ₀ 500 mg Ni/L 雌雄：体重の有意な低値 雌：肝臓の絶対・相対重量の 有意な低値 F ₁ 500 mg Ni/L 生存胎児数の有意な低値 F _{2b} 50 mg Ni/L 短肋骨持つ胎児割合増加 (これ以上の濃度での発生なく、 用量依存性なし) 生殖毒性 NOAEL: 250 Ni ppm (31 mg Ni/kg/日相当) (F ₁ の生存胎児数の減 少を指標とした) | RTI, 1988 |
| ラット Long-Evans 雌 34 匹/群 | 経口 (飲水) NiCl ₂ ・6H ₂ O | 交配開始 11 週間前から F ₁ の離乳ま で | 0、10、50、250 Ni ppm (0、1.3、6.8、 31.6 mg Ni/kg/日相 当) | F ₀ 50 Ni ppm 以上 第 1 回の妊娠期 (G1) の体重増 加抑制 250 Ni ppm 交配前及び妊娠期の飲水量減少 授乳期の飲水量の増加 第 1 回の妊娠期 (G1) の体重低値 プロラクチンの減少 生殖能に関する指標 (交配率、受胎 率) に投与関連影響なし | Smith et al., 1993 |

| 動物種等 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 | |
|---------------------------------|-------------|------------|---|--|--------------------------|---------------|
| | | | G2における児死亡 | | | |
| | | | 投与量 (ppm) | 死亡胎児を持った動物数 | 生後1日までの全死亡児数 | 生後21日までの全死亡児数 |
| | | | 0 | 2/23 | 2 | 22 |
| | | | 10 | 7/22+ | 11** | 33 |
| | | | 50 | 6/24 | 16* | 61 |
| | | | 250 | 10/25** | 22*** | 69 |
| | | | +: 0.05<p<0.10 *: 0.03<p<0.05 **: 0.01<p<0.03 ***: 0.001<p<0.01 | | | |
| | | | 生殖・発生毒性 LOAEL: 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/日相当) | | | |
| ラット Wistar 雌 10-13 匹/群 | 吸入暴露 NiO | 妊娠 1-21 日間 | 0, 0.8, 1.6, 3.2 mg /m ³ (0.6, 1.2, 2.5 mg Ni/m ³) | F ₀ 0.8 mg /m ³ 以上 体重増加抑制 F ₁ 1.6 mg /m ³ 以上 体重低値 一般毒性 LOAEL 0.8 mg /m ³ (F ₀ の体重増加抑制) (0.6 mg Ni/kg/日相当) 生殖毒性 NOAEL: 0.8 mg /m ³ (F ₁ の体重低値) (0.6 mg Ni/kg/日相当) 生殖毒性 LOAEL: 1.6 mg/m ³ (F ₁ の体重低値) (1.2 mg Ni/kg/日相当) | Weischer et al., 1980 | |

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

ニッケル化合物の遺伝毒性については、主に水溶性ニッケル化合物の硫酸ニッケル及び塩化ニッケルについての多くの試験データが報告されている。細菌を用いた復帰突然変異試験では多くの場合陰性である。水溶性ニッケル化合物は *in vitro* において各種の細胞 (マウス乳がん細胞 FM3A、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球等) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性と報告されている。*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。コメット試験では硫酸ニッケルがラットの吸入暴露試験で、塩化ニッケルはマウスの経口投与試験で陽性の結果が報告されている。さらに、DNA 損傷及び DNA 合成阻害試験では、*in vitro*、*in vivo* 試験ともに多くの陽性結果が得られている。

水不溶性ニッケル化合物の遺伝毒性は、酸化ニッケルでは、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay で、陰性であった。マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であったが、ハムスター細胞またはヒト包皮細胞を用いた形質転換試験では陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性であった。

二硫化三ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用い、形質転換巣形成を終点とした形質転換試験で陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色

分体交換試験では陰性の報告がある。これらの結果を総合すると、ニッケル化合物は遺伝毒性を有するものと考えられる。

表 7-7 ニッケル化合物の遺伝毒性試験結果

| 試験系 | 化合物名 | 使用細胞・動物種 | 結果 | 文献 | |
|-----------------|-----------|--------------------|---|-------------------------|-----------------------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | 硫酸ニッケル | ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 大腸菌 (<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM 101) | — | Arlauskas et al., 1985 |
| | | | 酵母 (<i>S.cerevisiae</i> D7) | — | Singh, 1984 |
| | | 塩化ニッケル | ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 大腸菌 (<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM 101) | — | Arlauskas et al., 1985 |
| | | | ネズミチフス菌 TA1535 | + | LaVelle & Witmer, 1981 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 塩化ニッケル | V79細胞 | + | Hartwing & Beyersmann, 1989 |
| | 倍体胞子生成試験 | 塩化ニッケル | 酵母 (<i>S.cerevisiae</i> DIS13) | + | Sora et al., 1986 |
| | 成長阻害試験 | 塩化ニッケル | 酵母 (<i>S.cerevisiae</i> 19 haploid strains) | + | Egilsson et al., 1979 |
| | 遺伝子変換 | 硫酸ニッケル | 酵母 (<i>S.cerevisiae</i> D7) | + | Singh, 1984 |
| | | 塩化ニッケル | 酵母 (<i>S.cerevisiae</i> D7) | + | Fukunaga et al., 1982 |
| | 染色体異常試験 | 硫酸ニッケル | シリアンハムスター胎芽細胞 | + | Larramendy et al., 1981 |
| ラット肺上皮細胞 | | | + | Brooks & Benson, 1988 | |
| ヒト末梢血リンパ球 | | | + | Larramendy et al., 1981 | |
| 塩化ニッケル | | マウス乳がん細胞 FM3A | + | Nishimura & Umeda, 1979 | |
| | | マウス乳がん細胞 FM3A | + | Morita et al., 1985 | |
| | | CHO細胞 | + | Sen & Costa., 1985 | |
| | | CHO細胞 | + | Sen et al., 1987 | |
| | | CHO細胞 | + | Lin et al., 1991 | |
| | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Djachenko, 1989 | |
| 酸化ニッケル | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Waksvik & Boysen, 1982 | |
| 二硫化三ニッケル | ヒト末梢血リンパ球 | + | Waksvik & Boysen, 1982 | | |
| 姉妹染色分体交換試験 | 硫酸ニッケル | マウス乳がん細胞 FM3A | + | Nishimura & Umeda, 1979 | |
| | | マウスマクロファージ細胞P338D1 | + | Andersen, 1983 | |
| | | CHO細胞 | + | Deng & Qu, 1981 | |
| | | チャイニーズハムスターDon細胞 | + | Ohno et al., 1982 | |

| 試験系 | 化合物名 | 使用細胞・動物種 | 結果 | 文献 |
|-------------------|----------|----------------------------|----|---|
| | | シリアンハムスター胎芽細胞 | + | Larramendy et al., 1981 |
| | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Andersen, 1983 |
| | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Katsifis et al., 1996 |
| | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Wulf, 1980 |
| | 塩化ニッケル | マウス乳がん細胞 FM3A | + | Nishimura & Umeda, 1979 |
| | | CHO細胞 | + | Sen & Costa, 1985 |
| | | チャイニーズハムスターDon細胞 | + | Ohno et al., 1982 |
| | | ヒト末梢血リンパ球 | + | Newman et al., 1982 |
| | 酸化ニッケル | ヒト末梢血リンパ球 | - | Waksvik & Boysen, 1982 |
| | 二硫化三ニッケル | ヒト末梢血リンパ球 | - | Waksvik & Boysen, 1982 |
| DNA合成阻害試験 | 硫酸ニッケル | ヒト気管支上皮細胞 | + | Lechner et al., 1984 |
| | 塩化ニッケル | ラット肝臓上皮細胞 (T51) | + | Swierenga & McLean, 1985 |
| DNA損傷試験 (コメット試験) | 硫酸ニッケル | ヒト胃粘膜細胞 | - | Pool-Zobel et al., 1994 |
| | 塩化ニッケル | ヒトリンパ球 | + | Wozniak & Blosich, 2002 |
| DNA修復試験 | 塩化ニッケル | 大腸菌 (DNA replication) | + | Chin et al., 1994 |
| | | ヒト肺がん細胞 (A549) | + | Schwerdtle et al., 2002 |
| | | 枯草菌 (H17, M45) (Rec-assay) | - | Kanematsu et al., 1980 |
| | 酸化ニッケル | 枯草菌 (H17, M45) (Rec-assay) | - | Kanematsu et al., 1980 |
| 不定期DNA合成 (UDS) 試験 | 塩化ニッケル | ラット肝臓上皮細胞 (T51) | + | Swierenga & McLean, 1985 |
| DNA鎖切断試験 | 硫酸ニッケル | ヒト線維芽細胞 | - | Fornace, 1982 |
| | 塩化ニッケル | CHO細胞 | + | Robinson & Costa, 1982, Hamilton-Koch et al., 1986 |
| | | ヒト線維芽細胞 | - | Hamilton-Koch et al., 1986 |
| 形質転換試験 | 硫酸ニッケル | マウス胎児線維芽細胞 | - | Miura et al., 1989 |
| | | ラウシャー白血病ウイルス感染ラット胎児細胞 | + | Traul et al., 1981 |
| | | Malonyマウス肉腫ウイルス感染ラット腎臓細胞 | + | Wilson & Khoobyarian, 1982 |
| | | シリアンハムスター胎児細胞 | + | Di Paolo & Casto, 1979; Kerckaert et al., 1996; Pienta et al., 1977; Zhang & Barrett, 1988; |
| | 塩化ニッケル | シリアンハムスター胎児細胞 | + | Zhang & Barrett, 1988 |

| 試験系 | 化合物名 | 使用細胞・動物種 | 結果 | 文献 | |
|----------------|---------------------|------------|----------------------|--------------------------|---|
| | | マウス胎児線維芽細胞 | — | Miura et al., 1989 | |
| | | 酸化ニッケル | マウス胎児線維芽細胞 | — | Miura et al., 1989 |
| | | | ハムスター細胞 またはヒト包皮細胞 | + | Conway & Costa, 1989 |
| | | 二硫化三ニッケル | マウス胎児線維芽細胞 | + | Miura et al., 1989 |
| <i>in vivo</i> | 遺伝子突然変異 | 塩化ニッケル | ショウジョウバエ | ウイングスポット:(+) 眼色スポット:— | Ogawa et al., 1994; Rasmuson et al., 1985 |
| | 伴性劣性致死試験 | 硫酸ニッケル | ショウジョウバエ | + | Rodriguez-Arnaiz & Ramos, 1986 |
| | 染色体異常試験 | 硫酸ニッケル | ラット骨髄細胞 腹腔内投与 | — | Mathur et al., 1978 |
| | | | 塩化ニッケル | マウス骨髄細胞 腹腔内投与 | + |
| | | 塩化ニッケル | ハムスター骨髄細胞 腹腔内投与 | + | Chorvatovicova, 1983 |
| | 小核試験 | 硫酸ニッケル | マウス骨髄細胞 腹腔内投与 | — | Morita et al., 1997 |
| | | | ラット骨髄細胞 経口投与 | — | Covance, 2003 |
| | | | マウス骨髄細胞 腹腔内投与 | + | U.S.ATSDR の評価 擬陽性 (equivocal): (NiPERA) |
| | | 塩化ニッケル | マウス 腹腔内投与 | + | Dhir et al., 1991 |
| | | | マウス 腹腔内投与 | — | Deknudt & Leonard, 1982 ; Morita et al., 1997 |
| | | DNA合成阻害試験 | 硫酸ニッケル | マウス 経口投与 | 肝臓上皮細胞: + 腎臓上皮細胞: — |
| | 塩化ニッケル | | | 部分肝臓切除ラット 筋肉内注射 | + |
| | DNA損傷試験 (コメット試験) | 硫酸ニッケル | マウス及びラット 吸入暴露 | + | Benson et al., 2002 |
| | | 塩化ニッケル | マウス白血球 経口投与 | + | Danadevi et al., 2004 |
| | DNA鎖切断試験 | 塩化ニッケル | ラット肝臓 皮下注射 | + | Stinson et al., 1992 |

+ : 陽性、— : 陰性、(+): 弱陽性

CHO細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO細胞)

V79細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79細胞)

7.3.7 発がん性 (表 7-8、表 7-9)

ニッケル化合物の発がん性については、主に硫酸ニッケル、塩化ニッケル、酸化ニッケル、

二硫化三ニッケルについての発がん性試験データが報告されており、これらの試験は経口、吸入、筋肉内投与等、種々の投与経路で実施されている。また、最近実施された吸入試験結果からニッケル化合物の発がん性は動物種及び化合物種で反応に違いがみられる。

硫酸ニッケルは、経口投与でラット、イヌに、吸入暴露でマウス、ラットに、筋肉内投与でラットに、いずれも投与に関連する腫瘍の発生はみられていない。塩化ニッケルは筋肉内注射では腫瘍の発生はみられなかったが、腹腔内投与では、腹部に腫瘍がみられている。また、塩化ニッケルのプロモーター試験では、塩化ニッケルは腎臓発がんのプロモーターであるという試験結果がある。酸化ニッケルの吸入暴露試験では、雄マウスに対しては、発がん性の証拠はなく、雌マウスに対しても発がん性の証拠十分ありとはいえない結果となっている。一方ラットに対しては発がん性の証拠ありとされている。また筋肉内投与でも、酸化ニッケルは局所腫瘍の発生がみられている。二硫化三ニッケルは、吸入暴露、気管内投与、筋肉内投与でマウス、ラットに腫瘍の発生がみられている。

IARC は、ニッケル化合物をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

表 7-8 ニッケル化合物の発がん性試験結果

| 動物種等 | 投与方法 | 化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|---|------------|------------------------------|--------------------------|--|---|-------------------------|
| ラット Wistar 雌雄 25 匹/群 | 混餌 | 硫酸ニッケル | 2 年間 | 0、100、1,000、 2,500 ppm (飼 料中) | 投与に関連する腫瘍の発生 なし | Ambrose et al., 1976 |
| ラット F344 雌雄 60 匹/群 | 強制経 口投与 | 硫酸ニッケル・ 6H ₂ O | 5 日/週 104 週(2 年 間) | 0、10、30、 50 mg/kg/ 日 (0、2.2、6.7、 11 mg Ni/kg/ 日) | 雌尾のケラトアkantoma (角化棘細胞腫) 0: 0/60、10: 9/59、30: 4/60、 50: 3/60 用量依存性は無く、中及び 高用量では対照群と有意 差はなし 雌下垂体前葉部腺腫 0: 16/60、10: 26/60、 30: 22/59、50: 10/58 対照群と統計的有意差な し、用量依存性なし 雄皮膚の扁平上皮乳頭腫 0: 0/60、10: 5/60、30: 2/60、 50: 4/58 用量依存性なし 腫瘍の用量依存的な増加な し | CRL, 2005 |
| イヌ ビーグル 雌雄 3 匹/群 | 混餌 | 硫酸ニッケル | 2 年間 | 0、100、1,000、 2,500 ppm (飼 料中) | 投与に関連する腫瘍の発生 なし | Ambrose et al., 1976 |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群 | 吸入 | 硫酸ニッケル | 2 年間 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.25、0.5、 1.0 mg/ m ³ (0、0.06、0.11、 0.22 mg Ni/m ³) | 暴露に関連する腫瘍の発生 なし | U.S. NTP, 1996a |

| 動物種等 | 投与方法 | 化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|-----------|--------------------------------|---------------------------------|---|--|----------------------------|
| ラット F344 雌雄 雌：63-65 匹/群 雄：63-64 匹/群 | 吸入 | 硫酸ニッケル | 2年間 6時間/日 5日/週 | 0、0.12、0.25、 0.5 mg/ m ³ (0、0.03、0.06、 0.11 mg Ni/m ³) | 暴露に関連する腫瘍の発生なし | U.S. NTP, 1996a |
| ラット Wistar 雄 20匹 | 筋肉内 注射 | 硫酸ニッケル | 1日おき 15回投与 2年観察 | 0.26 mg | 注射部位を含め、腫瘍の発生なし | Kasprzak et al., 1983 |
| ラット Wistar 雄 20匹 | 筋肉内 注射 | 二硫化ニッケル (陽性対 照) | 1日おき 15回投与 2年観察 | 0.26 mg | 注射部位に肉腫の発生 (16/20) | Kasprzak et al., 1983 |
| ラット F344 雄 15匹/群 | 飲水投 与 | 塩化ニッケル | 25週間 | イニシエーターとして <i>N</i> -エチル- <i>N</i> - ヒドロキシエチルニト ロソアミン の500 ppm 溶 液を2週間事 前投与 600 ppm 水溶 液 (10.2 mg Ni/kg/ 日 相 当) | 生存率、最終体重、腎臓の絶対・相対重量に対照群と有意差なし 腎臓細胞腫瘍の発生率：イニシエーターと塩化ニッケルを投与された群：8/15 イニシエーターのみ投与の対照群：2/15 塩化ニッケルのみ投与の対照群：0/15 肝臓においては、腫瘍性結節と肝細胞がんが <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -ヒドロキシエチルニトロソアミン投与のすべてのラットに検出 イニシエーターと塩化ニッケルの投与群は各単独投与の対照群に比べ腎臓細胞腫瘍の発生が有意に高く、塩化ニッケルは腎臓発がんのプロモーターと報告 | Kurokawa et al., 1985 |
| ラット Wistar 雌 32匹 | 腹腔内 投与 | 塩化ニッケル | 2回/週の 頻度 50回 投与 132週観察 | 1 mg Ni/回 | 腹部腫瘍が 32匹中 4匹に発生(腹膜中皮腫：1、肉腫：3) | Pott et al., 1989, 1992 |
| ラット NIH 黒色 35匹 | 筋肉内 注射 | 塩化ニッケル | 3回注射 18か月観 察 | 7 mg (羊脂肪 ペレット中)/ 回 | 注射部位に腫瘍の発生なし | Payne, 1964 |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 74-79匹/ 群 | 吸入暴 露 | 酸化ニッケル (平均空気動力学的粒径 2.4～2.5 μm) | 2年間 (104週間) 6時間/日 5日/週 | 0、1.25、2.5、 5 mg/m ³ (0、 1、2、4 mg Ni/m ³) | 生存率対照群と有意差なし 雄：最高投与量まで腫瘍の発生なし 雌：各投与濃度で肺/気管支の腺腫またはがん腫の増加 (6/64、15/66、12/63、8/64) 用量依存性なし U.S. NTP 判断： 酸化ニッケルの発がん性は B6C3F ₁ マウスの雄ではなし、雌では equivocal | U.S. NTP, 1996b |

| 動物種等 | 投与方法 | 化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|--|---------------------|--|--------------------------------------|--|--|------------------------------|
| ラット F344/N 雌雄 65 匹/群 | 吸入暴 露 | 酸化ニッ ケル (平 均空気動 力学的粒 径 2.2 μ m) | 2 年間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.62、1.25、 2.5 mg/m ³ (0、 0.5、1.0、2.0 mg Ni/m ³) | 雄: 肺/細気管支の腺腫または がんまたは扁平上皮がん (総合) (1/54、1/53、6/53、 4/52)、用量依存性あり 雌: 肺/細気管支の腺腫または がん (1/53、0/53、6/53、 5/54)、用量依存性あり 副腎髄質に良性または悪性 の褐色細胞腫の発生 雄: 良性または悪性 (総合) 27/54、24/52、27/53、35/52 雌: 良性 4/51、7/52、6/53、 18/53 U.S. NTP 判断: 酸化ニッケルは F344 ラッ トに発がん性の証拠あり | U.S. NTP, 1996b |
| ラット Wistar | 気管内 投与 | 酸化ニッ ケル | 10 週間 1 回/週 124 週間観 察 | 0、5、15 mg Ni を生理食塩 水 0.3 mL に 懸濁 | 5 mg Ni 10/37 に肺腫瘍発生 15 mg Ni 12/38 に肺腫瘍発生 腫瘍内訳 扁平上皮がん: 16 腺がん: 4 扁平上皮がん+腺がん: 2 | Pott et al., 1987 |
| シリアン ハムスタ ー 雄 51 匹/群 | 吸入暴 露 | 酸化ニッ ケル (平 均空気動 力学的粒 径 0.3 μ m) | 一生涯 7 時間/日 5 日/週 | 0、53.2 mg/m ³ (0、42 mg Ni/m ³) | 肺の硬化を伴ったじん肺の 発生 寿命の短縮及び肺腫瘍の有 意な増加なし | Wehner et al., 1975,1979 |
| ラット 雄 Wistar 生後 3 か 月 32 匹/群 | 胸膜内 注入 | 酸化ニッ ケル | 単回 | 10 mg を 0.4 mL 生理食塩 水に懸濁 | 30 か月後の剖検 31/32 に投与部位に腫瘍発 生 (大部分は横紋筋肉腫) | Skaug et al., 1985 |
| ラット F344 雄 12 か月齢 投与群: 15 匹 対照群: 40 匹 | 太 腿 筋 肉 内 注 射 | 酸化ニッ ケル 粒径 2 μ m 以下 | 単回 104 週観察 | 14 mg をグリ セロール 1.1%溶液 0.3 mL に懸濁 | 14/15 に投与部位に局所肉腫 (大部分は横紋筋肉腫)、転移 4/14 腫瘍の平均潜伏期は 49 週 ラット平均生存期間は 58 週 溶媒対照群生存数: 25/40 | Sunderman & McCully, 1983 |
| マウス B6C3F ₁ 雌雄 80 匹/群 | 吸入暴 露 | 二硫化三 ニッケル 平均空気 動力学的 粒径 2.2 μ m) | 2 年 間 (105 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.6、1.2 mg/m ³ (0、 0.44、0.88 mg Ni/m ³) | 生存率: 各濃度とも対象と有 意差なし 雌雄とも最高投与量まで腫 瘍の発生はみられなかった U.S.NTP 判断 二硫化三ニッケルは B6C3F ₁ マウスに発がん性 の証拠なし | U.S. NTP, 1996c |

| 動物種等 | 投与方法 | 化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|---|---------------------|---|--|--|--|-------------------------------|
| ラット F344/N 雌雄 63 匹/群 | 吸入暴 露 | 二硫化三 ニッケル (粒 径 2.0-2.2 μ m) | 2 年 間 (104 週間) 6 時間/日 5 日/週 | 0、0.15、1.0 mg/m ³ (0、 0.11、0.73 mg Ni/m ³) | 雌： 肺/細気管支の腺腫または がんまたは扁平上皮がん (総合)(2/53、6/53、9/53) が みられ、用量依存性 副腎髄質に良性の褐色細 胞腫 (2/53、7/53、36/53) の 発生 雄： 肺/細気管支の腺腫または 腺がん、(合算頻度)(0/53、 6/53、11/53) 副腎髄質に良性または悪 性の褐色細胞腫 (良性また は悪性 (総合) 14/53、 30/52、42/53) U.S.NTP 判断 二硫化三ニッケルは F344 ラットに発がん性の証拠 あり | U.S. NTP, 1996c |
| ラット Wistar 雌 11 週齢 40-47 匹/ 群 | 気 管 内 投 与 | 二硫化三 ニッケル | 15 週間 1 回/週 投 与 132 週まで 観察 | 0、0.063、 0.125、0.25 mg/匹を生理 食 塩 水 0.3 mL に懸濁 | 120 週における暴露群生存率 50% 肺腫瘍の発生 (132 週) 0 (mg/匹) : 0 0.063 : 7/47 0.125 : 13/45 0.25 : 12/40 腫瘍の内訳：腺がん (12)、扁 平上皮細胞がん (15)、両者複 合型 (5) | Pott et al., 1987 |
| マウス DBA/2 雌雄 2-3 週齢 雄 : 4 匹 雌 : 6 匹 | 太 腿 筋 肉 内 注 射 | 二硫化三 ニッケル | 単回注射 | 2.5 mg を 0.1-0.5 mL の ペニシリン G プロカイン 溶液に懸濁 | 平均 13-14 か月後に 6/10 に局 所肉腫発生 | Sunderman, 1983 |
| マウス C57B/6 雌雄 2-3 週齢 雄 : 5 匹 雌 : 5 匹 | 太 腿 筋 肉 内 注 射 | 二硫化三 ニッケル | 単回注射 | 2.5 mg を 0.1-0.5 mL の ペニシリン G プロカイン 溶液に懸濁 | 平均 13-14 か月後に 5/10 に局 所肉腫発生 | Sunderman, 1983 |
| ラット F344 雄 約 8 週齢 各 30 匹 | 筋 肉 内 投 与 | 二硫化三 ニッケル | 単回注射 | 0、0.6、1.2、 2.5、5 mg/匹 | 局所肉腫が発生 (0/60、7/30、 23/30、28/30、29/30) し、用 量依存性を示した | Sunderman and Maenza, 1976 |
| ラット Fischer 10-14 週 齢 雌雄 各 63 匹 | 筋 肉 内 注 射 | 二硫化三 ニッケル | 単回注射 | 10 mg (ペニ シリン G プ ロカイン溶 液) | 59 匹に投与部位に腫瘍が発 生、腫瘍を持ったラットの 25.4%は転移、その部位は肺、 リンパ節、副腎 原発性腫瘍の 67%は横紋筋 肉種 | Yamashiro et al., 1980 |

| 動物種等 | 投与方法 | 化合物 | 投与期間 | 投与量 | 結 果 | 文 献 |
|--|----------------------------------|--|---|---|--|---------------------------|
| ラット Hooded 雌雄 10-14 週 齢 各 20 匹 | 筋肉内 注射 | 二硫化三 ニッケル | 単回注射 | 10 mg (ペニ シリン G プ ロカイン溶 液) | 11 匹に投与部位に腫瘍が発 生、腫瘍を持ったラットの 81.8%は転移、その部位は肺、 リンパ節、心臓、胸膜、副腎、 肝臓 原発性腫瘍の 67%は横紋筋 肉種 | Yamashiro et al., 1980 |
| ラット F344 雄 11-24 匹/ 群 | 腎臓内 注入 | 二硫化三 ニッケル | 単回投与 | 0、0.6、1.2、 2.5、5.0、10.0 mg | 悪性腎臓腫瘍発生数 0 (0)、0.6 (0)、1.2 (0)、2.5 (0) 5.0 (5/18)、10 (18/24) | Sunderman et al., 1979 |
| ゴールデン ハムス ター LVG/LA K 雄 4-15 匹/ 群 | 頬粘 膜 子 袋 に 投 与 | 二硫化三 ニッケル 陽性対照 ジメチル ベンズ(a) アントラ セン | 36 週間 3 回/週投 与 19 か月以 上観察 | 0、5、10 mg/ 匹を 0.1 mL グリセロー ルに懸濁し 投与 | 投与群に頬粘膜炎子袋、口腔、 腸管に腫瘍の発生なし 陽性対照群にはすべての動 物の頬粘膜炎子袋に扁平上皮 がん発生 | Sunderman, 1983 |

表 7-9 ニッケル化合物の国際機関等での発がん性評価

| 機関/出典 | 分 類 | 分 類 基 準 |
|------------------|--|---|
| IARC (2004) | ニッケル化合物 グループ 1 | ヒトに対して発がん性がある |
| ACGIH (2004) | 水溶性ニッケル化合物 A4 不溶性ニッケル化合物 A1 二硫化三ニッケル A1 | A1: ヒトに対して発がん性が確認された物質 A4: ヒトに対して発がん性が分類できない物質 |
| 日本産業衛生学会 (2004) | ニッケル化合物 (金属ニッケ ルを除く) 第 1 群 | 人間に対して発がん性のある物質 |
| U.S. EPA (2004b) | ニッケル製錬粉塵 グループ A 二硫化三ニッケル グループ A | ヒト発がん性物質 |
| U.S. NTP (2002) | ニッケル化合物 (酢酸ニッケ ル、炭酸ニッケル、ニッケルカ ルボニル、水酸化ニッケルニ ッケロセン、酸化ニッケル、二硫 化三ニッケル) R | ヒトに対して発がん性があることが知られている 物質 |

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ニッケル化合物は、エアロゾル (ダスト) の形か、または粒子に付着した形で吸入暴露される。吸入後の沈着は、粒子径 (平均空気動学的径) によって支配され、100 μ m 以下のものが呼吸気道や肺に沈着すると考えられる。ヒトにおいては、平均空気動学的径が 5~30 μ m のもの

は上気道、鼻咽腔部分で衝突捕集され沈着する。10 μm 以上の粒子で肺の下部に沈着する粒子は、ごく一部である。1~5 μm 径のものは鼻咽腔部分を通過し、気管、細気管支へ入り主に沈着により沈着する。1 μm 以下のものは肺胞部分に入り、拡散し、沈着すると考えられている。

吸入暴露による吸収の大部分は肺から起こる。固体の吸収は、吸収が起こる前に気道または気管支内面の流体に溶ける必要があり、呼吸気道及び肺からの吸収は生体液へのニッケル化合物の溶解性に大きく影響を受ける。水溶解性のニッケル化合物、すなわち、塩化ニッケル、硫酸ニッケルは肺から迅速に吸収され血液に移行する。水不溶性のニッケル化合物の酸化ニッケルは、肺組織に残留し長い半減期を持って蓄積する。しかし水不溶性ニッケル化合物である二硫化三ニッケルは、肺胞液に溶解性があるため、水溶性ニッケル化合物にある程度近い挙動を示すと考えられる。

強制経口投与では、水溶性ニッケル化合物 (硫酸ニッケル、塩化ニッケル) は速やかに吸収され、吸収量は約10%内外で、主要各器官に分布し、腎臓への分布が主である。主な排泄経路は尿中である。なお、同じ経口投与でも、硫酸ニッケルは、飲水投与では27%内外が吸収されるが、食物混餌投与での吸収量は1%以下と非常に少ない試験結果がある。また、経口投与後体内に吸収され、血液に移行したニッケルは、胎盤透過性を有し、胎児へ影響を及ぼす可能性がある。不溶性ニッケル化合物の経口摂取はほとんど体内へ吸収されず、糞便中へ排泄される。

皮膚吸収に関しては、ニッケルは皮膚の汗腺管と毛包で最も早く透過する。しかし、汗腺管と毛包の表面積は小さいのでニッケルの皮膚透過は主として、表皮角質層におけるニッケルの拡散速度によって決まる。ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く塩化ニッケルの場合、投与量の0.23% (非閉塞状態) から3.5% (閉塞状態) である。ニッケル溶液に対して報告されているニッケルの透過速度はニッケル化合物によって著しく差があり、塩化ニッケルは硫酸ニッケルの約50倍の速さで皮膚に透過すると報告されている。

ヒトへの影響としては、水溶性ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発する。このアレルギー性皮膚炎は、経口によるニッケルの摂取で、症状が悪化する場合と、低濃度の経口摂取では脱感作が起こり、症状が軽くなるという2種類の報告がある。ニッケル化合物の呼吸器感作性に関しては、数は少ないが硫酸ニッケルについて喘息発症の例が報告されており、呼吸器感作性物質である可能性が示されている。また、疫学調査結果の解析から、ドールら (1990) は3種類のカテゴリーのニッケル化合物 (水溶性、酸化、硫化) の高濃度の吸入暴露は、肺及び鼻腔がんによる死亡率の増加をもたらすことが明らかにされている。しかし、金属ニッケルの暴露は死亡率増加と関連性がなく、また、ニッケル及びその化合物の暴露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はないとし、呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、1 mg Ni/m³ 濃度以上の水溶性ニッケル化合物の暴露、または10 mg Ni/m³ 濃度以上の溶解性の低いニッケル化合物暴露に関連していると結論付けている。しかしながら、呼吸器がんの発生リスクは、このように高濃度暴露に限定されていること及び金属ニッケル暴露は発がんに影響しないことを考慮すると、一般大衆の極めて少量のニッケル暴露 (1 $\mu\text{g Ni/m}^3$ 以下) による呼吸器がんによる死亡率増加の可能性は少ないと考察している。

経口投与によるニッケル化合物のLD₅₀はラットで硫酸ニッケル六水和物 275 mg NiSO₄ · 6H₂O/kg (61 mg Ni/kg) ~325 mg NiSO₄ · 6H₂O/kg (72 mg Ni/kg)、塩化ニッケル六水和物 175 mg

$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /kg (43 mg Ni/kg) ～210 mg $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /kg (52 mg Ni/kg)、酸化ニッケル 5,000 mg NiO/kg (3,930 mg Ni/kg) 以上、二硫化三ニッケル 5,000 mg Ni_3S_2 /kg (3,665 mg Ni/kg) 以上であった。吸入毒性では、マウス及びラットに硫酸ニッケルを 0～60 mg/m^3 濃度で 6 時間/日、12 日間の吸入暴露試験で、マウスは 7 mg/m^3 以上で試験終了前に全例が死亡し、ラットでは 15 mg/m^3 以上で 30 匹のうち 10 匹が死亡した。マウスへの硫酸ニッケルまたは塩化ニッケルの経口による単回投与は、精子に影響をもたらした。またマウスへの塩化ニッケルの腹腔内投与は精巣重量の減少と雌受胎率の低下をもたらした。

ニッケル化合物の皮膚及び眼の刺激性は硫酸ニッケルについて試験されており、ラット、ウサギへの皮膚、及び眼への単回適用では刺激性はみられなかったが、ラットへの皮膚反復適用では皮膚の萎縮、肥厚、過角化がみられた。呼吸器刺激性に関する比較的短期間の反復吸入暴露試験で硫酸ニッケルはラットに肺の炎症と嗅上皮の変性をもたらした。

ニッケル化合物の感作性は、硫酸ニッケルがモルモット及びマウスに対し皮膚感作性を示し、塩化ニッケルはモルモットに対し試験法により皮膚感作性を示す場合と示さない場合があった。

水溶性ニッケル化合物の経口による反復投与毒性試験では、塩化ニッケル及び硫酸ニッケルの試験報告がある。混餌による投与と強制経口及び飲水投与では、体内吸収率が大きく異なり、混餌での吸収率は非常に低い。塩化ニッケルの強制経口投与による反復投与試験では NOAEL (または LOAEL) を求められる信頼性のある試験報告はなかった。塩化ニッケルは、精子に影響 (活動減少、数減少、異常形態の増加) を及ぼすとの試験報告がある。硫酸ニッケルについては、混餌及び飲水による投与による主な毒性は、死亡及び体重増加抑制であり、これらを指標とした信頼性のある NOAEL は、ラットへの 104 週間の経口 (強制) 投与した試験における 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (2.2 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{日}$) である。水不溶性ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性試験データはないが、ラットへの水不溶性ニッケル化合物の経口投与による吸収は水溶性ニッケル化合物に比べ非常に低く、また主要分布器官も水溶性ニッケル化合物と同じ腎臓、肝臓及び肺であるため、ニッケル化合物の経口投与による反復投与毒性は水溶性ニッケル化合物で代表できると考えられる。ニッケル化合物としての経口反復投与の NOAEL は、硫酸ニッケル強制経口投与の死亡率の増加及び体重増加抑制を指標とした 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (2.2 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{日}$) である。

ニッケル化合物の吸入による反復投与試験は、水溶性ニッケル化合物として硫酸ニッケル、塩化ニッケル、水不溶性ニッケル化合物として酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの試験報告があった。

水溶性ニッケル化合物である硫酸ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は、ラットへの 2 年間吸入暴露試験で肺の慢性炎症、線維化を指標とした 0.12 mg/m^3 (0.03 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$ 、0.004 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{日}$ 相当) である。塩化ニッケルについては、NOAEL 及び LOAEL を設定できる試験報告はない。

水不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性の NOAEL は得られず、LOAEL は、ラットでの 2 年間吸入暴露試験における肺への慢性炎症を指標とした 0.62 mg/m^3 (0.5 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$ 、0.07 $\text{mg Ni}/\text{kg}/\text{日}$ 相当) である。二硫化三ニッケルの吸入暴露による反復投与毒性も NOAEL は得られず、LOAEL はラットでの 2 年間吸入試験における肺の慢性炎症を

指標とした 0.15 mg/m^3 (0.11 mg Ni/m^3 、 0.015 mg Ni/kg/日 相当) である。

ニッケル化合物の吸入暴露試験における NOAEL、LOAEL の指標を肺の慢性炎症、肺重量の増加、線維化とすると、水溶性ニッケル化合物及び水不溶性ニッケル化合物の最小の NOAEL は硫酸ニッケルのラットへの 2 年間吸入暴露における 0.12 mg/m^3 (0.03 mg Ni/m^3 、 0.004 mg Ni/kg/日 相当) であり、この値をニッケル化合物の吸入反復投与における NOAEL とする。

生殖・発生毒性では、硫酸ニッケルは生殖能に影響を及ぼさなかった。最も信頼性のある硫酸ニッケルの経口投与による生殖・発生影響の NOAEL は、投与量設定に問題はあったが、OECD テストガイドライン 416 に従った 2 世代生殖・発生毒性試験で、胎児の死亡を指標とした最高投与量の 2.2 mg Ni/kg/日 である。塩化ニッケルに関しては、2 世代生殖・発生毒性試験における F_1 の生存胎児数の減少を指標とした NOAEL が 250 mg Ni/L (31 mg Ni/kg/日 相当) であるとの報告、及び別の試験で第 2 回目の妊娠期における死亡胎児を持ったラット数、新生児の早期死亡数 (1 日及び 21 日まで) 等から総合判断し、生殖・発生毒性の LOAEL は 10 Ni ppm (1.3 mg Ni/kg/相当) とする報告がある。

ニッケル化合物の吸入暴露の発生毒性試験は、酸化ニッケルについてのみ実施されているが、発生毒性の中心的な評価指標に欠け、信頼性のある NOAEL は求められなかった。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験では多くの場合、陰性である。水溶性ニッケル化合物は *in vitro* において各種の細胞 (マウス乳がん細胞 FM3A、CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球等) を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性と報告されている。*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。硫酸ニッケル及び塩化ニッケルともコメット試験では陽性の結果が得られている。さらに、DNA 損傷及び DNA 合成阻害試験では、*in vitro*、*in vivo* 試験ともに多くの陽性結果が得られている。

水不溶性ニッケル化合物の遺伝毒性は、酸化ニッケルでは、枯草菌 (H17) を用いた Rec-assay で、陰性であった。マウス胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陰性であったが、ハムスター細胞またはヒト包皮細胞を用いた形質転換試験では陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性であった。二硫化三ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用い、形質転換巢形成を终点とした形質転換試験で陽性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であるが、姉妹染色分体交換試験では陰性の報告がある。試験法によって異なった結果がえられている。しかしながら、これらの結果を総合すると、ニッケル化合物は遺伝毒性を有するものと考えられる。

硫酸ニッケル、塩化ニッケル、酸化ニッケル、二硫化三ニッケルの発がん性試験は経口、吸入、筋肉内投与と各種の投与経路で実施されている。硫酸ニッケルは、経口投与でラット、イヌに、吸入暴露でマウス、ラットに、筋肉内投与でラットに、いずれも投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった。塩化ニッケルは筋肉内注射では腫瘍の発生はみられなかったが、腹腔内投与では、腹部に腫瘍がみられた。塩化ニッケルのプロモーター試験では、塩化ニッケルは腎臓発がんのプロモーターであるという試験結果がある。酸化ニッケルの吸入暴露試験では、雄マウスに発がん性の証拠はなく、雌マウスに発がん性の証拠が十分あるとはいえないが、ラットには発がん性の証拠があるとされている。また、筋肉内投与でも酸化ニッケルは、局所腫瘍の発生がみられた。二硫化三ニッケルは、吸入暴露、気管内投与、筋肉内投与でマウス、ラット、ハム

スターに腫瘍の発生がみられた。IARC は、ニッケル化合物をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Alkalem, H.F. (1995) Effects of nickel on carbohydrate metabolism of *oreochromis niloticus*. *Dirasat (Pure Appl.Sci.)*, **22B**, 83-88.
- Ambrose, A.M., Larson, P.S., Bonzelleca, J.F. and Henniger, Jr. G.R. (1976) Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *J. Food Sci. Technol.*, **13**, 181-187.
- American Biogenics Corporation (1986) Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Draft final report (undated) study 410-2520. Submitted to Research Triangle Institute.
- American Cyanamid Co. (1986) Dermal Contact Sensitization Study of Nickel Sulfate, Nickel Oxide., CT-243-85C and CT-243-85F-Guinea Pig Maximization Test. EPA Document No. FYI-OTS-1080-0516; Fishe No. OTS0000516-0.
- Amlacher, E. and Rudolph, C. (1981) The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (a nuclear DNA synthesis suppressive short term test). *Arch Geschwulstforsch.*, **51**, 605-610. (IPCS, 1991 から引用)
- Anderson, P.D. and Weber, L.J. (1975) Toxic response as a quantitative function of body size. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, **33**, 471-483.
- Anderson, D.R. (1981) The combined effects of nickel, chlorine and temperature on the mortality of rainbow trout, *Salmo gairdneri*. Ph.D.Thesis, University of Washington, Seattle, WA :202.
- Andersen, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. *Environ. Health Perspect.*, **47**, 239-253. (IPCS, 1991 から引用)
- Arlauskas, A., Baker, R.S., Bonin, A.M., Tandon, R.K., Crisp, P.T. and Ellis, J. (1985) Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environ. Res.*, **36**, 379-388. (IPCS, 1991 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2003) Draft Toxicological profile for Nickel, Atlanta, GA.
- Aubert, H. and Pinta, M. (1977) Trace elements in soils, Elsevier, Amsterdam. (浅見・茅野, 1983 から引用)
- Azeez, P.A. and Banerjee, D.K. (1991) Nickel uptake and toxicity in *Cyanobacteria*. *Toxicol.Environ.Chem.*, **30**, 43-50.
- Belabel, W., Kestali, N. Semsari, S. and Gaid, A. (1994) Toxicity study of some heavy metals with *Daphnia* test. *Tech.Sci.Methodes.*, **6**, 331-336 (FRE). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Bengtsson, B.E. (1978) Use of a harpacticoid copepod in toxicity tests. *Mar.Pollut.Bull.*, **9**, 238-241.
- Benson, J.M., Henderson, R.F., McClellan, R.O., Hanson, R.L. and Rebar, A.H. (1986) Comparative acute toxicity of four nickel compounds to F344 rat lung. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 340-347.
- Benson, J.M., Burt, D.G., Carpenter, R.L., Eidson, A.F., Hahn, F.F., Haley, P.J., Hanson, R.L., Hobbs, C.H., Pickrell, J.A. and Dunnick, J.K. (1988) Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 164-178.
- Benson, J.M., Barr, E.B., Bechtold, W.E. et al. (1994) Fate of inhaled nickel oxide and nickel subsulfide in F344/N rat. *Inhal. Toxicol.*, **6**, 167-183.
- Benson, J.M., Chang I.Y, Cheng, Y.S, Hahn, F.F, Kennedy, C.H., Barr, E.B., Maples, K.R., Snipes, M.B. (1995) Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F₁ mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam Appl Toxicol.* **28**, 232-244.
- Benson, J.M., March, T.H., Hahn, F.F., Seagrave, J.C., Divine, K.K. and Belinsky, S.A. (2002) Final report for short-term inhalation study with nickel compounds. Study carried out for NiPERA by Inhalation Toxicology Laboratory, Lovelace Research Institute, Albuquerque, NM, USA. (EFSA, 2005 から引用)
- 註) 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。
- Bentley, R.E., Heitmuller, T. Sleight III, B.H. and Parrish, P.R. (1975) Acute toxicity of nickel to bluegill (*Lepomis macrochirus*), Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*), and Pink Shrimp (*Penaeus duorarum*). U.S.EPA, Criteria Branch, WA-6-99-1414-B, Washington, D.C. :14. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Biesinger, K.E. and Christensen, G.M. (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction and metabolism of *Daphnia magna*. *J.Fish Res.Board Can.*, **29**, 1691-1700.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic toxicology of trace elements of coal and fly ash. In: Thorp, J.H.and Gibbons, J.W. (Eds.), *Dep.Energy Symp.Ser., Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, Augusta, GA 48:219-240.
- Blaylock, B.G. and Frank, M.L. (1979) A comparison of the toxicity of nickel to the developing eggs and larvae of carp (*Cyprinus carpio*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.*, **21**, 604-611.
- Block, G.T. and Yeung, M. (1982) Asthma induced by nickel. *JAMA.*, **247**, 1600-2.
- Boutet, C. and Chaisemartin, C. (1973) Specific toxic properties m Salts in *Austropotamobius pallipes pallipes* and

¹⁾ データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを手に入れた際には文献を更新した。

- Orconectes limosus*. C.R.Soc.Biol.(Paris), **167**, 1933-1938. (FRE) (ENG TRANSL). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Brkovic-Popovic, I. and Popovic, M. (1977) Effects of heavy metals on survival and respiration rate of Tubificid worms: Part 1-Effects on survival. Environ.Pollut., **13**, 65-72.
- Brooks, A.L. and Benson, J.M. (1988) The induction of chromosome aberrations and cell killing in rat lung epithelial cells by nickel compounds. Environ. Mol. Mutagen., **11** (Suppl. 11), 17. (Danish EPA, 2005 から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Burrows, D., Creswell, S. and Merrett, J.D. (1981) Nickel, hands and hip prostheses. Br. J. Dermatol. **105**, 437-443.
- Cabejszek, I. and Stasiak, M. (1960) Investigation on the influence of some metals on the biocoenosis of water with the use of *Daphnia magna* as an indicator (Part I). Roczn.Zabl.Hig. Warsaw **11**, 303-312 (POL).
- Calabrese, A., Collier, R.S., Nelson, D.A. and Mac Innes, J.R. (1973) The Toxicity of heavy metals to embryos of the american oyster *Crassostrea virginica*. Mar.Biol., **18**, 162-166.
- Call, D.J., Brooke, L.T. Ahmad, N. and Richter, J.E. (1983) Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. EPA 600/3-83-095, U.S.EPA, Duluth, MN :120 p.(U.S.NTIS PB83-263665). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Canterford, G.S. and Canterford, D.R. (1980) Toxicity of heavy metals to the marine diatom *Ditylum brightwellii* (West) Grunow: correlation between toxicity and metal speciation . J.Mar.Biol.Assoc.U.K., **60**, 227-242.
- Carvalho, S.M.M.and Ziemer, P.L. (1982) Distribution and clearance of ⁶³Ni administered as ⁶³NiCl₂ in the rat. Intratracheal study. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **11**, 245-248.
- Chao, M.R. and Chen, C.Y. (2000) No-observed-effect concentrations in batch and continuous algal toxicity tests. Environ.Toxicol.Chem., **19**, 1589-1596.
- Chapman, G.A., Ota, S. and Recht, F. (1980) Effects of water hardness on the toxicity of metals to *Daphnia magna*. U.S.EPA, Corvallis, OR:17 p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Chin, Y.E., Snow, E.T.and Christie, N.T. (1994) The stimulatory effect of nickel chloride on DNA replication in human HeLa cells and Escherichia coli. Carcinogenesis, **15**, 1013-1016. (ATSDR, 2003 から引用)
- Chorvatovicova, D. (1983) The effects of NiCl₂, on the level of chromosome aberrations in Chinese hamster *Chicetulus griseus*. Biologica (Bratislava), **38**, 1107-1112. (in Slovok wity English summary) (Danish, 2005 から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Christensen, O.B. and Moller, H. (1975) Nickel allergy and hand eczema. Contact Dermatitis., **1**, 129-135.
- Christensen, O.B. and Lagesson, V. (1981) Nickel concentration of blood and urine after oral administration., Ann. Clin. Lab. Sci., **11**, 119-125.
- Clarke, F.W. (1924) The data of geochemistry. United States Geological Survey Bulletin, 770. (不破, 1986から引用)
- Clary, J.J. (1975) Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol., **31**, 55-65.
- Conway, K. and Costa, M. (1989) Nonrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells. Cancer Res., **49**, 6032-6038.
- Covance, Covance laboratories Inc. (2003) In vivo rat micronucleus assay with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 7454-100. submitted to NiPERA. Vienna, Virginia, USA. (ATSDR, 2003 から引用)
- CRL, Chaarles River Laboratories, Inc. (2005) A two-year oral (gavage) carcinogenicity study in Fischer 344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Final Report
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Cronin, E., Michiel, A.D. and Brown, S.S. (1989) Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In: Nickel Toxicology. Brown, S.S. and Sunderman, F.W. Jr. (Eds.) Academic Press. London, U.K. pp. 149-152. (TERA, 1999 から引用)
- Daldrup, T., Haarhoff, K. and Szathmary, S.C. (1983) Fatal nickel sulfate poisoning. Beitr. Gerichtl. Med., **41**, 141-144.
- Danadevi, K., Rozati, R., Saleha, Banu B. and Grover, P. (2004) In vivo genotoxic effect of nickel chloride in mice leukocytes using comet assay. Food Chem. Toxicol., **42**, 751-757. (Danish, 2005 から引用).
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Dang, Y.P., Chhabra, R. and Verma, K.S. (1990) Effects of Cd, Ni, Pb and Zn on growth and chemical composition on onion and fenugreek. Commun.Soil Sci.Plant Anal., (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Danish EPA, Danish Environmental Protection Agency (2005) Draft risk assessment, Nickel sulphate.R312_1105_hh_chapter0124567.doc (http://ecb.jrc.cec.eu.int/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/DRAFT/R312_0601_hh.pdf から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Dave, G., and Xiu, R. (1991) Toxicity of Mercury, Copper, Nickel, Lead, and Cobalt to Embryos and Larvae of Zebrafish, *Brachydanio rerio*. Arch.Environ.Contam.Toxicol. **21**:126-134.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGaw-Hill, Inc., New York, NY.

- De Haan, S. (1985) Acceptable level of heavy metals (Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn) in soils. Hren (Gr), The Netherlands (Rapport 9-85). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Deknudt, G.H. and Leonard, A. (1982) Mutagenicity Tests with Nickel Salts in Male Mouse. *Toxicology*, **25**, 289-292. (IPCS,1991 から引用)
- Deng, C. and Qu, B. (1981) The cytogenetic effects of nickel sulphate. *Acta. Genet. Sin.*, **8**, 212-215. (IPCS,1991、ATSDR, 2003 から引用)
- Dhir, H., Agarwal, K., Sharma, A. and Talukder, G. (1991) Modifying role of *Phyllanthus emblica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Lett.*, **59**, 9-18. (ATSDR, 2003 から引用)
- DiPaolo, J.A. and Casto B.C. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 1008-1013. (Danish EPA, 2005 から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Dieter, M.P., Jameson, C.W., Tucker, A.N., Luster, M.I., French, J.E., Hong, H.L. and Boorman, G.A. (1988) Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **24**, 357-372
- Ditoro, D.M., Mahony, J.D., Krichgraber, P.R., O'byrne, A.L. and Pasquale, L.R. (1986) Effect of nonreversibility particle concentration and ionic strength on heavy metal sorption. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 55-61. (IPCS,1991から引用)
- Dixon, N. E., Gazzola, C., Blakeley, R. L. and Zerner, B. (1975) Jack bean urease (EC 3.5.1.5) Metalloenzyme. Simple biological role for nickel. *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 4131-4133. (浅見・茅野, 1983から引用)
- Djachenko, O.Z. (1989) Effects of nickel and manganese on the chromosomal aberration and sister chromatid exchanges I human lymphocytes *in vitro*. In Domnin S.G. and Shcherbakov, S.V. eds. Problems of labour hygiene in steel and coloured metals industry. Moscow, Erisman Institute of Hygiene. (IPCS, 1991 から引用)
- Doll, R., Andersen, A., Cooper, W.C., Cosmatos, I., Cragle, D.L., Easton, D. et al. (1990) Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 1-82.
- Dunnick, J.K., Benson, J.M., Hobbs, C.H., Hahn, F.F., Cheng, Y.S., Eidson, A.F. (1988) Comparative toxicity of nickel oxide, nickel sulfate hexahydrate, and nickel subsulfide after 12 days of inhalation exposure to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicology*, **50**, 145-156.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Benson, J.M., Hobbs, C.H., Hahn, F.F. and Haly, P.J., Cheng, Y.S. and Eidson, A.F. (1989) Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 584-594.
- ECETOC (1989) Technical Report No. 33, Nickel and Nickel compounds: Review of Toxicology and Epidemiology.
- EFSA, European Food Safety Authority (2005) Opinion of scientific panel on dietetic products, Nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper level of nickel.(Request No. EFSA-Q-2003-018), *The EFSA J.*, **146**, 1-21
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Egilsson, V., Evans, I.H. and Wilkie, D. (1979) Toxic and mutagenic effects of carcinogens on the mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Gen Genet.*, **174**, 39-46. (IPCS, 1991 から引用)
- English, J.C., Parker, R.D., Sharma, R.P. and Oberg, S.G. (1981) Toxicokinetics of nickel in rats after intratracheal administration of a soluble and insoluble form. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **42**, 486-492.
- Enserink, E.L., Maas-Diepeveen, J.L. and van Leeuwen, C.J. (1991) Combined effects of metals; an ecotoxicological evaluation. *Water Res.*, **25**, 679-687.
- Environment Canada, Health Canada (1994) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report Nickel and its Compounds. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.
- Evans, L.J. (1989) Chemistry of metal retention by soils. *Environ. Sci. Technol.*, **23**, 1046-1056. (ATSDR, 2003から引用)
- Fargasova, A. (1997) Sensitivity of *Chironomus plumosus* larvae to V5+, Mo6+, Mn2+, Ni2+, Cu2+, and Cu+ metal ions and their combinations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **59**, 956-962.
- Fargasova, A., Bumbalova, A. and Havranek, E. (1999) Ecotoxicological effects and uptake of metals (Cu+, Cu2+, Mn2+, Mo6+, Ni2+, V5+) in freshwater alga *Scenedesmus quadricauda*. *Chemosphere*, **38**, 1165-1173.
- Fornace, A.J.Jr. (1982) Detection of DNA single-strand breaks produced during the repair of damage by DNA-protein cross-linking agents. *Cancer Res.*, **42**, 145-149. (IPCS, 1991 から引用)
- Frankild, S., Andersen, K.E. and Nielsen G.D. (1995) Effect of sodium lauryl sulfate (SLS) on in vitro percutaneous penetration of water, hydrocortisone and nickel. *Contact Dermatitis.*, **32**, 338-345.
- Frosch, P.J. and Kligman, A. M. (1976) The chamber scarification test for irritancy. *Contact Dermatitis.*, **2**, 314-324.
- Fukunaga, M., Kurachi, Y. and Mizuguchi, Y. (1982) Action of some metal ions on yeast chromosomes. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **30**, 3017-3019. (IPCS, 1991 から引用)

- Fullerton, A., Andersen, JR., Hoelgaard, A. and Menne, T. (1986) Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis*, **15**, 173-177.
- Gawkrodger, D.J., Cook, S.W., Fell, G.S. and Hunter J.A. (1986) Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br. J. Dermatol.*, **115**, 33-38.
- Gentile, S. and Cardin J. (1982) Unpublished laboratory data. U.S.EPA, Narragansett, RI :5 p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Ghezzi, I., Baldasseroni, G., Sesana, et al. (1989) Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure. *Med. Lav.*, **80**, 244-250.
- Goodwin, B.F., Crevel, R.W. and Johnson, A.W. (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. **7**, 248-258.
- Gordon, C.J. and Amdur, M.O. (1991) Responses of the respiratory system to toxic agents. ; In Amdur, M. O. et al. eds. Casarett and Doull's toxicology. 4th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 383-406. (ATSDR, 2003 から引用)
- Graham, J.A., Miller, F.J., Daniels, M.J., Payne, E.A. and Gardner, D.E. (1978) Influence of cadmium, nickel, and chromium on primary immunity in mice. *Environ. Res.*, **16**, 77-87.
- Grande, M. and Andersen, S. (1983) Lethal effects of hexavalent chromium, lead and nickel on young stages of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in soft water. *Vatten*, **39**, 405-416. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Hamilton-Koch, W., Snyder, R.D. and Lavelle, J.M. (1986) Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chem. Biol. Interact.*, **59**, 17-28. (ATSDR, 2003 から引用)
- Hansen, L.D. and Fisher, G.L. (1980) Elemental distribution in coal fly ash particles. *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 1111-1117. (IPCS,1991から引用)
- Hartwig, A. and Beyersmann, D. (1989) Enhancement of UV-induced mutagenesis and sister-chromatid exchanges by nickel ions in V79 cells: evidence for inhibition of DNA repair. *Mutat. Res.*, **217**, 65-73. (IPCS, 1991 から引用)
- Herkovits, J., Perez-Coll, C.S. and Herkovits, F.D. (2000) Evaluation of nickel-zinc interactions by means of bioassays with amphibian embryos. *Ecotoxicol.Environ.Saf.*, **45**, 266-273. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Hicks, R., Hewitt, P.J. and Lam, H.F. (1979) An investigation of the experimental induction of hypersensitivity in the guinea pig by material containing chromium, nickel and cobalt from arc welding fumes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **59**, 265-272.
- Hirano, S., Shimada, T., Osugi, J., Kodama, N. and Suzuki K.T. (1994) Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Arch. Toxicol.*, **68**, 548-554
- Ho, W. and Furst, A. (1973) Nickel excretion by rats following single treatment. *Proc. West Pharmacol. Soc.*, **16**, 245-248.
- Horie, A., Tanaka, I., Haratake, J. et al. (1985) Electron microscopy of pulmonary lesions including carcinoma, induced by inhalation exposure of rats to nickel oxide aerosol. In: Brown, S.S., Sunderman, F.W. Jr., eds. *Progress in nickel toxicology. Proceedings of the 3rd International Congress on Nickel Metabolism and Toxicology.* Oxford, U.K. Blackwell, 41-44.
- HSDB, U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2004) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- Hui, G. and Sunderman, F.W. Jr. (1980) Effects of nickel compounds on incorporation of [3H] thymidine into DNA in rat liver and kidney. *Carcinogenesis*, **1**, 297-304
- Hutchinson, T.C., Freedman, B. and Whitby, L. (1981) Nickel in Canadian soils and vegetation. In: *Effects of nickel in the Canadian environment*, Ottawa, National Research Council of Canada, 119-157. (IPCS,1991から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1990) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Monographs, Vol. **49**, pp 304-308.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) *Environmental Health Criteria*, 108, Nickel, WHO, Geneva.
- IRSST, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (2006) *Nanoparticles, Actual knowledge about occupational health and safety risks and prevention measures, Studies and research projects report*, IRSST Report R-455
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Ishimatu, S., Kawamoto, T., Matsuno, K., et al. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol. Trace Elem. Res.*, **49**, 43-52.
- Jindal, R. and Verma, A. (1990) Heavy metal toxicity to *Daphnia pulex*. *Indian J. Environ. Health*, **32**, 289-292.
- Jordan, W.P. Jr. and King, S.E. (1979) Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **1**, 506-508.
- Kaaber, K., Veien, N.K. and Tjell, J.C. (1978) Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis.

- Br. J. Dermatol., **98**, 197-201.
- Kanematsu, N., Hara, M., Kada, T. (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-16. (IPCS, 1991 から引用)
- Kanerva, L. and Kiilunen, M., Jolanki, R., Estlander, T. and Aitio, A. (1997) Hand dermatitis and allergic patch test reactions caused by nickel in electroplaters. *Contact Dermatitis.*, **36**, 137-140.
- Kasprzak, K.S. (1974) An autoradiographic study of nickel carcinogenesis in rats following injection of $^{63}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$ and $^{35}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **8**, 141-150.
- Kasprzak, K.S., Gabryel, P. and Jarczewska, K. (1983) Carcinogenicity of nickel(II)hydroxides and nickel(II)sulfate in Wistar rats and its relation to the in vitro dissolution rates. *Carcinogenesis*, **4**, 275-279.
- Katsifis, S.P., Kinney, P.L., Hosselet, S., Burns, F.J. and Christie, N.T. (1996) Interaction of nickel with mutagens in the induction of sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **359**, 7-15. (Danish EPA, 2005 から引用) 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Keller, A.E. and Zam, S.G. (1991) The acute toxicity of selected metals to the freshwater mussel, *Anodonta imbecilis*. *Environ.Toxicol.Chem.*, **10**, 539-546.
- Kerckaert, G.A., LeBoeuf, R.A. and Isfort, R.J. (1996) Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the carcinogenic potential of heavy metal compounds. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **34**, 67-72. (Danish EPA, 2005 から引用) 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Khangerot, B.S. (1981) Lethal effects of zinc and nickel on freshwater teleosts. *Acta Hydrochim.Hydrobiol.* **9**, 297-302.
- Khangerot, B.S., Mathur, S. and Durve, V.S. (1982) Comparative toxicity of heavy metals and interaction of metals on a freshwater pulmonate snail *Lymnaea acuminata* (Lamarck). *Acta Hydrochim.Hydrobiol.* **10**, 367-375.
- Khangerot, B.S. and Ray, P.K. (1989) Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicol.Environ.Saf.*, **18**, 109-120.
- Khangerot, B.S. (1991) Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm, *Tubifex tubifex* (Muller) *Bull.Environ.Contam.Toxicol.*, **46**, 906-912.
- Kissa, E., Moraitou-Apostolopoulou, M. and Kiortsis, V. (1984) Effects of four heavy metals on survival and hatching rate of *Artemia salina* (L.). *Arch.Hydrobiol.*, **102**, 255-264.
- Kligman (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximisation test: A procedure for screening and rating contact sensitizers *J. Invest. Dermatol.*, **47**, 393-409.
- Kodama, Y., Ishimatsu, S., Matsuno, K. et al. (1985) Pulmonary deposition and clearance of a nickel oxide aerosol by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **7**, 1-8.
- Korthals, G.W., van de Ende, A., van Megen, H., Lexmond, T.M., Kammenga, J.E. and Bongers, T. (1996) Short-term effects of cadmium, copper, nickel and zinc on soil nematodes from different feeding and life-history strategy group. *Appl.Soil Ecol.*, **4**, 107-117. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Kurokawa, Y., Matsushima, M., Imazawa, T., Takamura, N., Takahashi, M. and Hayashi, Y. (1985) Promoting effect of metal compounds on rat renal tumorigenesis. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **4**, 321-330.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.*, **24**, 31-38.
- Lantzy, R.J. and Mackenzie, F.T. (1979) Atmospheric trace metals: global cycles and assessment of man's impact. *Geochim. Cosmochim. Acta*, **43**, 511-525. (西村, 1998 から引用)
- Larramendy, M.L., Popescu, N.C. and Di Paolo, J.A. (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatic exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strain. *Environ. Mutagen.*, **3**, 597-606. (IPCS, 1991 から引用)
- LaVelle, J.M and Witmer, C.M., (1981) Mutagenicity of NiCl_2 and the analysis of mutagenicity of metal ions in a bacterial fluctuation test. *Environ Mutagen.*, **3**, 320-321. (IPCS, 1991 から引用)
- Lechner, J.F., Tokiwa, T., McClendon, I.A. and Haugen, A. (1984) Effects of nickel sulfate on growth and differentiation of normal human bronchial epithelial cells. *Carcinogenesis*, **5**, 1697-1703. (IPCS, 1991 から引用)
- Lide, D.R (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lin, X.H., Sugiyama, M. and Costa, M. (1991) Differences in the effect of vitamin E on nickel sulfide or nickel chloride-induced chromosomal aberrations in mammalian cells. *Mutat. Res.*, **260**, 159-164. (TERA, 1999 から引用)
- Lloyd, G.K. (1980) Dermal absorption and conjugation of nickel in relation to the induction of allergic contact dermatitis: Preliminary results. In: Brown, S.S., Sunderman, F.W. Jr. eds. *Nickel toxicology*. London, U.K.: Academic Press, 145-148.
- Malo, J.L., Cartier, A., Doepner, M., Nieboer, E., Evans, S. and Dolovich, J. (1982) Occupational asthma caused by

- nickel sulfate. *J. Allergy Clin. Immunol.* **69**, 55-59.
- Malo, J.L., Cartier, A., Gagnon, G., Evans, S. and Dolovich, J. (1985) Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin. Allergy*, **15**, 95-99.
- Martin, M., K.E. Osborn, P. Billig, and N. Glickstein (1981) Toxicities of Ten Metals to *Crassostrea gigas* and *Mytilus edulis* Embryos and Cancer magister Larvae. *Mar.Pollut.Bull.* 12(9):305-308 (Author Communication Used).
- Martin, T.R. and Holdich, D.M. (1986) The acute lethal toxicity of heavy metals to peracarid crustaceans (with particular reference to fresh-water asellids and gammarids). *Water Res.* **20**, 1137-1147.
- Mathur, A.K., Datta, K.K., Tandon, S.K. and Dikshith, T.S. (1977) Effect of nickel sulphate on male rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 241-248.
- Mathur, A.K., Dikshith, T.S., Lal, M.M. and Tandon, S.K. (1978) Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology*, **10**, 105-113. (ATSDR, 2003 から引用)
- McConnell, L.H., Fink, J.N., Schlueter, D.P. and Schmidt, M.G. Jr. (1973) Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med.*, **78**, 888-890.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 85-154.
- McGeer, J.C., Brix, K.V. and Skeaff, J.M. (2003) Inverse relationship between bioconcentration factor and exposure concentration for metals: implications for hazard assessment of metals in the aquatic environment. *Environ. Toxicol. Chem.*, **22**, 1017-1037. (ATSDR, 2003から引用)
- Medinsky, M.A., Benson, J.M. and Hobbs, C.H. (1987) Lung clearance and disposition of ⁶³Ni in F344/N rats after intratracheal instillation of nickel sulfate solutions. *Environ Res.*, **43**, 168-178.
- Menne, T. and Maibach, H.I. (1987) Systemic contact allergic reactions. *Semin. Dermatol.*, **6**, 108-118.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merian, E., Anke, M., Ilnat, M. and Stoeppler, M. (2004) Elements and their Compounds in the Environment, Wiley-VCH.
- Miura, T., Patierno, S.R., Sakuramoto, T. and Landolph, JR. (1989) Morphological and neoplastic transformation of C3H/10T1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 65-78. (ATSDR, 2003 から引用)
- Mohanty, P.K. (1987) Cytotoxic effects of nickel chloride on the somatic chromosomers of swiss albino mice musculus. *Current Science*, **56**, 1154-1157. (Danish, 2005 から引用)
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Morita, H., Noda, K. and Umeda, M. (1985) Mutagenicity of nickel and cobalt compounds in a mammalian cell line. *Mutat. Res.*, **147**, 265-266. (IPCS,1991 から引用)
- Morita, H., Umeda, M., Ogawa, H.I. (1991) Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in cultured mouse FM3A cells. *Mutat. Res.*, **261**, 131-137. (IPCS,1991 から引用)
- Morita, T., Asano, N., Awogi, T., Sasaki, Y.F., Sato, S., Shimada, H., Sutou, S., Suzuki, T., Wakata, A., Sofuni, T. and Hayashi, M. (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B) the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS MMS. Collaborative Study of the Micronucleus Group Test. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutat. Res.*, **389**, 3-122. (ATSDR, 2003 から引用)
- Nalecz-Jawecki, G. and Sawicki, J. (1998) Toxicity of inorganic compounds in the spirotox test: a miniaturized version of the *Spirostomum ambiguum* test. *Arch.Environ.Cotam.Toxicol.*, **34**, 1-5. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- NAS, National Academy of Sciences (1975) Nickel. Washington, D.C.: National Academy of Sciences. (IPCS,1991から引用)
- Nation, J.R., Hare, M.F., Baker, D.M., Clark, D.E. and Bourgeois, A.E. (1985) Dietary administration of nickel: effects on behavior and metallothionein levels. *Physiol Behav.*, **34**, 349-353.
- Nebeker, A.V., Savonen, C. and Stevens, D.G. (1985) Sensitivity of rainbow trout early life stages to nickel chloride. *Environ.Toxicol.Chem.*, **4**, 233-239.
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C. and Malecki, M.R. (1986) Contact and artificial soil testes using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil., Hazardous and Industrial solid Waste Testing: 4th Symposium. ASTM STP, **886**, 192-203.
- Newman, S.M., Summitt, R.L. and Nunez, L.J. (1982) Incidence of nickel-induced sister-chromatid exchange. *Mutat.Res.*, **101**, 67-75. (IPCS, 1991 から引用)
- Nielsen, G.D., Jepsen, L.V., Jorgensen, P.J., Grandjean, P. and Brandrup, F. (1990) Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br. J. Dermatol.*, **122**, 299-308.
- Nielsen, G.D., Rohold, A.E. and Andersen K.E. (1992) Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method. *Acta. Derm. Venereol.*, **72**, 45-48.

- Nielsen, G.D., Andersen, O. and Jensen, M. (1993) Toxicokinetics of nickel mice studied with the γ -emitting isotope ^{57}Ni . *Fundam. Appl. Toxicol.*, **21**, 236-243.
- Nishimura, M. and Umeda, M. (1979) Induction of chromosomal aberrations in cultured mammalian cells by nickel compounds. *Mutat Res.*, **68**, 337-349. (IPCS,1991 から引用)
- Norgaard, O. (1957) Investigations with radioactive nickel, cobalt and sodium on the resorption through the skin in rabbits, guinea-pigs and man. *Acta Derm Venereol.*, **37**, 440-445.
- Novoy, H.S., Habib, M. and Wells, I.D. (1983) Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **72**, 407-412.
- Obone, E., Chakrabarti, S.K., Bai, C., Malick, M.A., Lamontagne, L. and Subramanian, K.S. (1999) Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *J. Toxicol. Environ. Health*, **57**, 379-401.
- Ogawa, H.I., Shibahara, T., Iwata, H., Okada, T., Tsuruta, S., Kakimoto, K., Sakata, K., Kato, Y., Ryo, H., Itoh, T., et al. (1994) Genotoxic activities in vivo of cobaltous chloride and other metal chlorides as assayed in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res.*, **320**, 133-140. (ATSDR, 2003 から引用)
- Ohno, H., Hanaoka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutat. Res.*, **104**, 141-145. (IPCS,1991 から引用)
- Palawski, D., Hunn, J.B. and Dwyer, F.J. (1985) Sensitivity of young striped bass to organic and inorganic contaminants in fresh and saline water. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **11**, 748-753.
- Pandey, R. and Srivastava, S.P. (2000) Spermatotoxic effects of nickel in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **64**, 161-167.
- Patriarca, M., Lyon, T.D. and Fell, G.S. (1997) Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am. J. Clin. Nutr.*, **66**, 616-621
- Payne, W.W. (1964) Carcinogenicity of nickel compounds in experimental animals (Abstract No. 197). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **5**, 50.
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1964) The acute toxicity of some heavy metals to different Species of warm water fishes. *Proc. 19th Ind. Waste Conf., Purdue University, West Lafayette, IN:578-591*; *Int. J. Air Water Pollut.*, **10**, 453-463 (1966). (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Pickering, Q.H. (1974) Chronic toxicity of nickel to the fathead minnow. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **46**, 760-765. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Pienta, R.J., Pooley, J.A. and Leberz, W.B. 3rd. (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable in vitro bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer.*, **19**, 642-655. (IPCS,1991 から引用)
- Pokethitiyook, P., Upatham, E.S. and Leelhaphunt, O. (1987) Acute toxicity of various metals to *Moina macrocopa*. *Nat. Hist. Bull. Siam Soc.*, **35**, 47-56.
- Pool-Zobel, B.L., Lotzmann, N., Knoll, M., Kuchenmeister, F., Lambertz, R., Leucht, U., Schroder, H.G. and Schmezer, P. (1994) Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ. Mol. Mutagen.*, **24**, 23-45. (ATSDR, 2003 から引用)
- Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H., Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152.
- Pott, F., Rippe, R., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1989) Tumours in the abdominal cavity of rats after interperitoneal injection of nickel compounds. In: *Proceedings of the International Conference on heavy Metals in the Environment. Geneva, 12-15 September, 1989. Vol. 2. Ed. Vernet JP. WHO, Geneva. P. 127-129.*
- Pott, F., Rippe, R., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1992) Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. In *Nickel in Human Health: Current Perspectives. Advances in Environmental Sciences and Technology. Niebore, E. and Nriagu J.O. (Eds.). John Wiley & Sons, New York. 1992. pp. 491-502.*
- Powlesland, C. and George, J. (1986) Acute and chronic toxicity of nickel to larvae of *Chironomus riparis* (Meigen). *Environ. Pollut. Ser. A Ecol. Biol.*, **42**, 47-64.
- Rao, T.S., Rao, M.S. and Prasad, S.B.S. (1975) Median tolerance limits of some chemicals to the fresh water fish "*Cyprinus carpio*". *Indian J. Environ. Health*, **17**, 140-146.
- Rasmuson, A. (1985) Mutagenic effects of some water soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **157**, 157-162. (IPCS,1991、ATSDR, 2003 から引用)
- Rehwoldt, R., Bida, G. and Nerrie, B. (1971) Acute toxicity of copper, nickel, and zinc Ions to some Hudson River fish species. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **6**, 445-448.
- Robison, S.H. and Costa, M. (1982) The induction of DNA strand breakage of nickel compounds in cultured Chinese hamster ovary cells. *Cancer Lett.*, **15**, 35-40. (IPCS, 1991 から引用)

- Rohold, A.E., Nielsen, G.D. and Andersen, K.E. (1991) Nickel-sulphate-induced contact dermatitis in the guinea pig maximization test: a dose-response study. *Contact Dermatitis.*, **24**, 35-39.
- Rodriguez-Arnaiz, R. and Ramos, P. (1986) Mutagenicity of nickel sulphate in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **170**, 115-117. (IPCS,1991、ATSDR, 2003 から引用)
- RTI, Research Triangle Institute (1988) Two generation reproduction study of nickel chloride administered to CD rats in drinking water: Fertility and reproductive performance of the P0 generation. U.S.EPA, Washington, DC.
- Santucci, B., Manna, F., Cannistraci, C., Cristaudo, A., Capparella, R., Bolasco, A. and Picardo M. (1994) Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. *Contact Dermatitis.*, **30**, 97-101.
- Schmidt, J.A. and Andren, A.W. (1980) The atmospheric chemistry of nickel. In: Nriagu J.O. ed. *Nickel in the environment*, New York, John Wiley and Sons, 93-135. (ATSDR, 2003から引用)
- Schubauer-Berigan, M.K., Dierkes, J.R. Monson, P.D. and Ankley, G.T. (1993) pH-dependent toxicity of Cd, Cu, Ni, Pb and Zn to *Ceriodaphnia dubia*, *Pimephales promelas*, *Hyalella azteca* and *Lumbriculus variegates*. *Environ.Toxicol.Chem.*, **12**, 1261-1266.
- Schroeder, W.H., Dobson M. and Kane D.M. (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter. *Air Pollut. Control Assoc.*, **11**, 1267-1287. (ATSDR, 2003から引用)
- Schwerdtle, T., Seidel, A. and Hartwig, A. (2002) Effect of soluble and particulate nickel compounds on the formation and repair of stable benzo[a]pyrene DNA adducts in human lung cells. *Carcinogenesis*, **23**, 47-53.
- Seidenari, S., Belletti, B. and Mantovani, L. Pepe P. (1996) Nickel sulfate 5-20%aq. Dose not evoke irritation on the skin of non-nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis*, **35**, 260-261.
- Sen, P. and Costa, M. (1985) Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. *Cancer Res.*, **45**, 2320-2325. (IPCS,1991 から引用)
- Sen, P., Conway, C. and Costa, M. (1987) Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. *Cancer Research*, **47**, 2142-2147. (TERA, 1999、ATSDR, 2003 から引用)
- Severne, B.C. and Brooks, R.R. (1972) A nickel-accumulating plant from western Australia. *Planta*, **103**, 91-94. (長橋・和田,1977 から引用)
- Singh I. (1984) Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.*, **137**, 47-49. (Danish EPA, 2005 から引用)
注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Sjovall, P., Christensen, O.B. and Moller, H. (1987) Oral hyposensitization in nickel allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **17**, 774-778.
- Skaug, V., Gylseth, B., Reiss, A.-L.P. and Norseth, T. (1985) Tumor induction in rats after intrapleural injection of nickel subsulfide and nickel oxide. In: Brown, S.S. and Sunderman, F.W. Jr., *Progress in Nickel Toxicology*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 37-41.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (1999a) A dermal irritation /corrosive study in rabbits with nickel sulphate hexahydrate. Final report 3472.1. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (1999b) A primary eye irritation study in rabbits with nickel sulphate hexahydrate. Amended Final report 3472.2. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2000a) An oral (gavage) 1-generation reproduction study of nickel sulfate hexahydrate in rats. Study No. 3472.1 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2000b) An oral (gavage) two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.2 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- SLI, Springborn Laboratories, Inc. (2002) A Range-finding 90-day oral (gavage) toxicity study in F344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.6 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A.
- Smith, M.K., George, E.L., Stober, J.A., Feng, H.A. and Kimmel G.L. (1993) Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ. Res.*, **61**, 200-211.
- Sobti, R.C. and Gill, R.K. (1989) Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal nickel. *Cytologia*, **54**, 249-254. (ATSDR, 2003 から引用)
- Solomons, N.W., Viteri, F., Shuler, T.R. and Nielsen, F.H. (1982) Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *J. Nutr.*, **112**, 39-50.
- Sora, S., Carbone, M.L.A., Pacciarini, M. and Magni, G.E. (1986) Disomic and diploid meiotic products induced in *Saccharomyces cerevisiae* by the salts of 27 elements. *Mutagenesis*, **1**, 21-28.
- Spiegelberg, T., Kordel, W. and Hochrainer, D. (1984) Effects of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune systems of rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **8**, 516-525.
- Stinson, T.J., Jaw, S., Jeffery, E.H. and Plewa, M.J. (1992) The relationship between nickel chloride-induced peroxidation and DNA strand breakage in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **117**, 98-103.

- Stuijzand, S.C., Kraak, M.H.S. Wink, Y.A. and Davids, C. (1995) Short-term effects of nickel on the filtration rate of the zebra mussel *Dreissena polymorpha*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **54**, 376-381.
- Sunderman, F.W. Jr. and Maenza, R.M. (1976) Comparisons of carcinogenicities of nickel compounds in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* **14**, 319-330.
- Sunderman, F.W. Jr. (1983) Organ and species specificity in nickel subsulfide carcinogenesis. *Basic Life Sci.*, **24**, 107-127.
- Sunderman, F.W. Jr and McCully, K.S. (1983) Carcinogenesis tests of nickel arsenides, nickel antimonide, and nickel telluride in rats. *Cancer Invest.*, **1**, 469-474.
- Sunderman, F.W. Jr, Maenza, R.M., Hopfer, S.M., Mitchell, J.M., Allpass, P.R. and Damjanov, I. (1979) Induction of renal cancers in rats by intrarenal injection of nickel subsulfide. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 1511-1527.
- Sunderman, F.W. Jr., Dingle, B., Hopfer, S.M. and Swift, T. (1988) Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 257-266.
- Sunderman, F.W. Jr., Hopfer, S.M., Sweeney, K.R., Marcus, A.H., Most, B.M. and Creason, J. (1989) Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **191**, 5-11.
- Swierenga, S.H. and McLean, J.R. (1985) Further insights into mechanisms of nickel induced DNA damage : studies with cultured rat liver cells. In progress in Nickel Toxicology. Brown, S.S. and Sunderland, F.W. Jr. eds. Blackwell Scientific Publications, Oxford., 101-104. (IPCS, 1991 から引用)
- Swierenga, S.H., Gilman, J.P. and McLean, J.R. (1987) Cancer risk from inorganics. *Cancer Metastasis Rev.*, **6**, 113-154.
- Szakmary, E., Morvai, V., Naray, M. and Ungvary G. (1995) Haemodynamic effect of nickel chloride in pregnant rats. *Acta. Physiol. Hung.*, **83**, 3-12.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Matsuno, K., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1985) Biological half-time of deposited nickel oxide aerosol in rat lung by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **8**, 203-210.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Matsuno, K., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1986) Retention of nickel oxide (green) aerosol in rats lungs by long-term inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **9**, 187-195.
- Tanaka, I., Horie, A., Haratake, J., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1988a) Lung burden of green nickel oxide aerosol and histopathological findings in rats after continuous inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **16**, 19-26.
- Tanaka, I., Ishimatsu, S., Haratake, J., Horie, A. and Kodama, Y. (1988b) Biological half-time in rats exposed to nickel monosulfide (amorphous) aerosol by inhalation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **17**, 237-246.
- Tanojo, H., Hostynek, J.J., Mountford, H.S. and Maibach, H.I. (2001) In vitro Permeation of Nickel Salts Through Human Stratum Corneum. *Acta Derm Venereol* S212; 19-23.
- Tarzwel, C.M. and Henderson, C. (1960) Toxicity of less common metals to fishes. *Ind. Wastes* **5**, 12.
- Taylor, D., Maddock, B.G. and Mance, G. (1985) The acute toxicity of nine "grey list" metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin, vanadium and zinc) to two marine fish species. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 135-144.
- Tatara, C.P., Newman, M.C., McCloskey, J.T. and Williams, P.L. (1997) Predicting relative metal toxicity with ion characteristics: *Caenorhabditis elegans* LC50. *Aquat. Toxicol.*, **39**, 279-290.
- TERA , Toxicology Excellence for Risk Assessment (1999) Toxicological Review of Soluble Nickel Salts. Prepared for Metal Finishing Association of Southern California, Inc., U.S. Environmental Protection Agency and Health Canada. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment. Under subcontract in part with Science Applications International Corporation (SAIC). EPA Contract#68-C7-0011.
- Thayer, J.S. (2002) Biological methylation of less-studied elements. *Applied organometallic chemistry*, **16**, 677-691.
- Tissot B.P. and Welte D.H. (1984) Petroleum Formation and Occurrence, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg. (Merian et al., 2004から引用)
- TN and Associates (2000) Plant toxicity testing to support development of ecological soil screening levels. Subcontract Agreement No. SC-IDIQ-1999142-29, National Center for Environ. Assess., Washington, D.C. :53p. (U.S. EPA, 2004a から引用)
- Traul, K.A., Hink, R.J., Wolff, J.S. and Wlodymr, K. (1981) Chemical carcinogenesis in vitro: an improved method for chemical transformation in Rauscher leukemia virus-infected rat embryo cells. *J. Appl. Toxicol.*, **1**, 32-370. (IPCS, 1991 から引用)
- UK HSE (Health & Safety Executive) (1987) Toxicity Review 19. Toxicity of nickel and its organic compounds. Fairhurst & Illing, London.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004a) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996a) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate (CAS No. 10101-97-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 454. NIH Publication No. 96-3370. National Institutes of Health, Springfield (VA).

- Washington DC.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996b) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 451. NIH Publication No. 96-3367. National Institutes of Health, Springfield (VA). Washington DC.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1996c) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice. (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 453. NIH Publication No. 96-3369. National Institutes of Health, Springfield (VA). Washington DC.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Valentine, R. and Fisher G.L. (1984) Pulmonary clearance of intratracheally administered $^{63}\text{Ni}^{3}\text{S}_2$ in strain A/J mice. *Environ. Res.*, **34**, 328-334
- van Hoogstraten, I.M., von Blomberg, B.M., Boden, D., Kraal, G. and Scheper, R.J. (1991) Effects of oral exposure to nickel or chromium on cutaneous sensitization. *Curr Probl Dermatol.*, **20**, 237-241.
- Veien, N.K., Hattel, T., Justesen, O. and Norholm, A. (1987) Dietary restrictions in the treatment of adult patients with eczema. *Contact Dermatitis.*, **17**, 223-228.
- Vyskocil, A., Viau, C. and Cizkova, M. (1994) Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum Exp Toxicol.*, **13**, 689-693.
- Waksvik, H. and Boysen, M. (1982) Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.*, **103**, 185-190. (ATSDR, 2003、Danish EPA, 2005 から引用)
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した。
- Wang, W. (1987) Toxicity of nickel to common duckweed (*Lemna minor*). *Environ. Toxicol. Chem.* **6**, 961-967.
- Warner, J.S. (1984) Occupation exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel product. In: Sunderman, F.F. Jr. et al. eds. Nickel in the human environment. IARC scientific publication No. **53**. 419-437.
- Wehner, A.P., Busch, R.H., Olson, R.J. and Craig, D.K. (1975) Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **36**, 801-810
- Wehner, A.P., Stuart, B.O. and Sanders, C.L. (1979) Inhalation studies with Syrian golden hamsters. *Prog. Exp. Tumor Res.*, **24**, 177-198.
- Weischer, C.H., Kordel, W. and Hochrainer, D. (1980) Effects of NiCl_2 and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively. *Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt. Orig.*, **B 171**, 336-351.
- WHO, World Health Organization (2000) Guidelines for drinking water quality. Nickel. (<http://www.who.int/en/> から引用)
- Wilson, W.W. and Khoobyarian, N. (1982) Potential identification of chemical carcinogens in a viral transformation system. *Chem. Biol. Interact.*, **38**, 253-259. (IPCS, 1991 から引用)
- Wong, P.K. and Wong, C.K. (1990) Toxicity of nickel and nickel electroplating water to *Chlorella pyrenoidosa*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **45**, 752-759.
- Wood, J.M. (1987) Biological processes in the cycling of elements between soil or sediments and the aqueous environment. *Hydrobiologia*, **149**, 31-42. (ATSDR, 2003から引用)
- Wozniak, K. and Blosick, J. (2002) Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride. *Mutat. Res.*, **514**, 233-243.
- Wulf, H.C. (1980) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to nickel and lead. *Dan. Med. Bull.*, **27**, 40-42. (IPCS, 1991 から引用)
- Xie, J., Funakoshi, T., Shimada, H. and Kojima, S. (1995) Effects of chelating agents on testicular toxicity in mice caused by acute exposure to nickel. *Toxicology.*, **10**, 147-155.
- Yamashiro, S., Gilman, J.P., Hulland, T.J. and Abandowitz, H.M. (1980) Nickel sulphide-induced rhabdomyosarcoma in rats. *Acta. Pathol. Jpn.*, **30**, 9-22.
- Zhang, Q. and Barrett, J.C. (1988) Dose-response studies of nickel-induced morphological transformation of Syrian hamster fibroblasts. *Toxicol. in vitro.*, **2**, 303-307. (IARC, 1990、Danish EPA, 2005 から引用)
- 注) 文献検索時 (2004年4月) 以後に入手した

浅見輝男、茅野充男訳 (1983) 環境無機化学—元素の循環と生化学—、博友社、東京。

化学工業日報 (2004) 14504 の化学商品

久馬一剛、佐久間敏雄、庄子貞雄、鈴木皓、服部勉、三土正則、和田光史編 (1993) 土壌の事典、朝倉書店、東京。

金属鉱業事業団 (2001) 鉱物資源マテリアル・フロー

金属時評 (2002) 新金属データブック 2002

久保亮五、長倉三郎、井口洋夫、江沢洋編 (1987) 理化学辞典第四版, 岩波書店, 東京.

経済産業省 (2002) 平成 13 年化学工業統計年報.

経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度)

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).

工業レアメタル (2003) 119 Annual Review 2003 素材編

合田健編 (1976) 水質工学応用編, 丸善, 東京.

水道産業新聞社 (2002) 下水道年鑑 2003 年版.

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 16 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。

石油産業活性化センター (2001) 原油中特定化学物質の分析精度向上に関する調査研究報告書 (平成 12 年度石油精製・利用技術国際共同研究事業)

千歳市水道局 (2004) 平成 15 年度下水道汚泥の成分分析結果

(<http://www.city.chitose.hokkaido.jp/water/pages/data/qoliSwg1503.html> から引用).

通商産業省 (1997): 通商産業省公報 1997 年 12 月 26 日; 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,

(<http://www.nite.go.jp> から引用).

東京都水道局 (2005) 浄水場の水質検査結果.

(http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka-map.htm から引用)

^{注)} 文献検索時 (2004 年 4 月) 以後に入手した。

鳥取県衛生研究所 (1988) 鳥取県衛生研究所報 第 28 号

長橋捷、和田攻訳 (1977) 環境汚染物質の生体への影響 3 ニッケル, 東京化学同人, 東京.

内藤裕史、横手規子訳 (2000) 化学物質毒性ハンドブック, 丸善, 東京.

西村雅吉 (1998) 環境化学, 裳華房, 東京.

日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

久野勝治、柳沼祐貴、渡辺泉 (2002) 日本環境学会研究発表会予稿集

不破敬一郎編 (1986) 生体と重金属, 講談社, 東京.

丸山登久子、片岡裕美、扇間昌規、伊藤誉志男 (2003) マウスにおけるニッケルアレルギーの評価. 薬学雑誌, **123**, 707-715. 森田弘昭、川嶋幸徳、池田裕一 (2002) 下水汚泥処理過程における重金属等有害物質の制御技術に関する研究, 廃棄物の処理と資源化技術に関する総合研究

CERI 有害性評価書 ニッケル化合物

平 20 年 3 月 20 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。