



府食第683号

平成24年7月23日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のニッケルの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ニッケルの耐容一日摂取量を $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

清涼飲料水評価書

ニッケル

2012年7月
食品安全委員会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 用途	5
2. 一般名	5
3. 化学名	5
4. 元素名	5
5. 原子量	5
6. 物理化学的性状	5
7. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	7
(1) 体内動態	7
(2) 実験動物等への影響	8
(3) ヒトへの影響	22
2. 国際機関等の評価	24
3. 曝露状況	27
III. 食品健康影響評価	28
略号	34
<参照>	35

<審議の経緯>

2003年 7月 1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のニッケルの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年 7月 18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 12月 16日	第9回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2012年 2月 23日	第8回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2012年 5月 24日	第432回食品安全委員会報告
2012年 5月 24日	より2012年6月22日 国民からの御意見・情報の募集
2012年 7月 19日	化学物質・汚染物質専門調査会座長代理より食品安全委員会委員長へ報告
2012年 7月 23日	第440回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

(2012年7月1日から)	
熊谷 進（委員長****）	
佐藤 洋（委員長代理****）	
山添 康（委員長代理****）	*：2007年2月1日から
三森 国敏（委員長代理****）	**：2007年4月1日から
石井 克枝	***：2009年7月9日から
上安平冽子	****：2011年1月13日から
村田 容常	*****：2012年7月2日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋¹ (座長¹)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史*

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機*

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

¹ : 2012年6月30日まで

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ニッケルの食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（ラット及びウサギ）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット及びイヌ）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験、臨床研究等の成績である。

ヒトで最もよくみられるニッケルの影響はアレルギー性接触皮膚炎である。

発がん性については、ニッケルの経口曝露による発がんリスクについては証拠がない。

遺伝毒性については、*in vitro* において各種の哺乳動物培養細胞に対する DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発するが、*in vivo* での小核試験は総合的に陰性と判断された。一方、遺伝子突然変異に関する *in vivo* 試験の報告はなく、現時点では不明である。

したがって、経口曝露での発がん性については現時点では判断できないと考え、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量 (TDI) を算出することが適切であると判断した。

ニッケルの非発がん毒性に関する TDI については、空腹状態のニッケル皮膚炎女性に対し飲水投与を行い、手の湿疹の悪化及び斑点状丘疹の拡大を調べた結果に基づく最小毒性量 (LOAEL) 12 µg/kg 体重/日を用いることとした。この値を、不確実係数 3 (無毒性量 (NOAEL) に近い LOAEL を使用) で除した 4 µg/kg 体重/日をニッケルの TDI と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

ニッケルはステンレス鋼、特殊鋼、メッキ、蓄電池、非鉄合金、触媒等の工業用途に利用されている。鉱山排水、工場排水あるいはニッケルメッキ製品からの溶出により水道水に混入することがある（参照 1）。

2. 一般名

ニッケル

3. 化学名

IUPAC

和名：ニッケル

英名：nickel

CAS No. : 7440-02-0

4. 元素名

Ni

5. 原子量

58.7

6. 物理化学的性状

ニッケルには様々な化学形態があるが、本評価書に引用したもののうち、主なものの物理化学的性状を以下に示す。

名称	ニッケル	硫酸ニッケル	塩化ニッケル	硝酸ニッケル	酢酸ニッケル
化学式	Ni	NiSO ₄ NiSO ₄ ・6H ₂ O	NiCl ₂ NiCl ₂ ・6H ₂ O	Ni(NO ₃) ₂ Ni(NO ₃) ₂ ・6H ₂ O	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ Ni(CH ₃ CO ₂) ₂ ・4H ₂ O
CAS No.	7440-02-0	7786-81-4(無) 10101-97-0(六)	7718-54-9 (無) 7791-20-0(六)	13138-45-9 (無) 1378-00-7 (六)	373-02-4(無) 6018-89-9(四)
外観	銀色固体	緑色固体(無) 青緑色固体(六)	黄色固体(無) 緑色固体(六)	緑色固体 (無)	緑色固体(四)
沸点	2,910℃	データなし	1,001℃ (封管中)(無)	137℃ (分解) (六)	データなし
融点	1,455℃	280℃で六水和物は無水物に変化、848℃で無水物は分解	973℃(華)(無)	56.7℃ (六)	250℃(分解)(四)
密度 (g/cm ³)	8.9	3.68(無) 2.07(六)	3.55(無)	2.05 (六)	1.744(四)
水への溶解性	不溶	293g/L(0℃)(無) 404g/kg(25℃)(六)	642g/L(20℃) (無) 675g/kg(25℃) (六)	992g/kg(25℃) (六)	160g/L (温度不明)(四)

(無) : 無水物、(六) : 六水和物、(四) : 四水和物

7. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : なし

水質管理目標値 (mg/L) : 0.01 (ニッケルの量に関して) (暫定)

環境基準値 (mg/L) : なし

要監視項目指針値 (mg/L) : なし

その他基準: 労働安全衛生法; 作業環境評価基準 (mg/m³)

0.1 (Niとして、粉状のものに限る)

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.07 (第4版)

EU (mg/L) : 0.02

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : なし

欧州大気質ガイドライン (µg/m³) (参照2) : Unit Risk 値 4×10⁻⁴

Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L) : 0.02

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疫病登録局 (ATSDR) の毒物学的プロファイル、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ、WHO 国際化学物質安全性計画 (IPCS)、EU のリスク評

価書、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構の初期リスク評価書等を基に、ニッケル化合物の経口投与による毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～10）。

なお、本評価書のⅡ. 1.及び 2.においては、ニッケル化合物の重量から換算したニッケル元素としての重量を mg Ni と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

経口摂取されたニッケルはほとんど吸収されず、主として糞便に排泄される。一方、吸収されたニッケルは血清から速やかに消失し、尿に排泄される（参照 8）。

腸におけるニッケルの吸収メカニズムは明らかにされていない。鉄欠乏症では、*in vitro* 及び *in vivo* とともに腸でのニッケルの吸収が高まっており、腸粘膜細胞における鉄吸収の能動輸送によって、ニッケルの一部が吸収されることを示している（参照 11）。灌流したラットの空腸では、高濃度の塩化ニッケルに対しニッケル取込みが飽和に達することが認められた（参照 12）。ラットの組織中の鉄濃度は飼料からのニッケル曝露によって上昇した（参照 13）。ニッケルは、血清中のヒスチジン錯体、アルブミン、 α_2 -マクログロブリンと結合する（参照 14）。

水溶性ニッケル化合物の飲料水からの吸収率は食物に比べると高い。水溶性ニッケル化合物（硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル）をラットに単回経口投与すると、24 時間後に 10～34%が吸収された。一方、不溶性又は難溶性ニッケル化合物（酸化ニッケル、ニッケル、硫化ニッケル、亜硫化ニッケル）の単回経口投与では、24 時間後の吸収は 2%未満であった。投与前に動物を絶食させた場合については不明である。ニッケル濃度は腎臓及び肺で最も高く、肝臓では低かった（参照 15）。

ヒトでは、12 時間絶食した 10 名のボランティアに、硫酸ニッケルを添加した飲料水を飲水させたところ、ニッケルの 27±17%が吸収され、硫酸ニッケルを添加したスクランブルエッグを摂取させたところ、腸で吸収されるニッケルはわずか 1%であった。吸収されたニッケルの半減期は、平均 28±9 時間であった（参照 16）。空腹の被験者に、5 mg のニッケルを添加したフィチン酸を豊富に含む米国の朝食又はグアテマラの食事を摂取させた場合、ニッケルの血漿濃度は空腹時の濃度以上には上昇しなかった。同量のニッケルを水に添加した場合は、血漿中のニッケル濃度が 4～7 倍に上昇した。牛乳、茶、コーヒー又はオレンジジュースに添加したニッケルの吸収は、水からのニッケルの吸収よりも有意に少なかった（参照 17）。飲料水からのニッケルの吸収に、絶食及び食物摂取が及ぼす影響を調べる目的で二つの試験が実施された。絶食した男性にニッケル 12 µg/kg 体重を添加した飲料水を与えた場合、スクランブルエッグとの同時摂取よりも、30 分又は 1 時間前に飲水した場合のほうが迅速に吸収されることがわかった。また、血液中の最高濃度も後者が 13 倍高かった。⁶⁰Ni を、空腹状態でニッケルに高感受性の女性 20 名と性別・年齢をマッチングさせた 20 名に対して与えた同様の実験では、ニッケルの吸収と排泄に差はみられなかった（参照 18）。胎児の組織から検出されたニッケル濃度は、成人と同様の濃度であった（参照 19、20）。

ヒトが 1 日当たり吸収するニッケルの量は、平均で食物からは約 10 µg、水から

は約 5 μg であり、空腹時の胃における飲料水由来のニッケルの吸収率は食物からの吸収率の 10~40 倍である (参照 3)。

② 分布及び代謝

^{57}Ni 標識塩化ニッケルを経口投与したマウスの全身での保持率は、投与後 5 日には投与量の 1%未満であった (参照 21)。硫酸ニッケル (100 mg Ni/L) を 6 か月間飲水投与したラットの臓器にニッケルの蓄積が認められた。投与された動物の肝臓及び腎臓のニッケル濃度は非投与動物のそれぞれ 10 倍及び 2 倍で、腎臓と血液中のニッケル濃度はほぼ同じだった。3 か月及び 6 か月の投与期間中は、臓器中のニッケル濃度の上昇は認められなかった (参照 22)。

動物ではニッケルは胎盤を通過するという知見がいくつか報告されている (参照 8)。ラットに塩化ニッケルを筋肉内投与後、胎児にニッケル濃度の上昇が認められ、ニッケル濃度が最も高かったのは膀胱であった (参照 23)。塩化ニッケルの単回皮下投与後、ラットの乳汁で用量依存的なニッケル濃度の増加が認められた。濃度の乳汁/血漿比は 0.02 であった (参照 24)。

ヒトでは、定期的に血液透析を受けている患者の血中ニッケル濃度は、1.5~1.9 $\mu\text{g/L}$ の範囲であった (参照 25、26)。ニッケルの汚染が非常に高い地域で職業曝露以外の経路で曝露された被験者からは、対照地域に居住する被験者に比べて有意に高い血中ニッケル濃度が認められている (水道水中のニッケル濃度: 対照地域 $0.6 \pm 0.2 \mu\text{g/L}$ 、汚染地域 $109 \pm 46 \mu\text{g/L}$ 。血中ニッケル濃度: 対照地域 $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/L}$ 、汚染地域 $0.6 \pm 0.3 \mu\text{g/L}$) (参照 25)。Templeton らによると、健康な成人の血中ニッケル濃度は 0.2 $\mu\text{g/L}$ 以下、尿中ニッケル濃度は 1~3 $\mu\text{g/L}$ であるとしている (参照 27)。

ニッケルは授乳中の女性の母乳にも移行する (参照 8)。母乳中のニッケル濃度は約 1~3.6 $\mu\text{g/kg(L)}$ と報告されている (参照 28、29、30)。

③ 排泄

経口摂取されたニッケルはほとんど吸収されず、主として糞便に排泄される。一方、吸収されたニッケルは血清から速やかに消失し、尿に排泄される (参照 8)。塩化ニッケルのラットへの皮下投与後の、ニッケルの胆汁排泄率は投与量の 0.5%未満であった (参照 31)。

ヒトでは、12 時間絶食したボランティアに、20 $\mu\text{g/kg}$ 体重の ^{61}Ni 標識硝酸ニッケルを 1 L の水に溶解して飲水させたところ、血清中のニッケル濃度は 2 時間後に最高値 34 $\mu\text{g/L}$ を示し、96 時間後までに、摂取量の 27%が尿中に排泄された (参照 27)。ニッケル中毒で死亡したヒト症例では、ニッケルの胆汁中への排泄は主な経路でないことが示されている (参照 32)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

硫酸ニッケル六水和物によるニッケルの急性毒性の経口半数致死量 (LD_{50}) は、ラットの雄で 72 mg Ni/kg 体重、雌で 61 mg Ni/kg 体重である。主な症状として、下痢、手足の腫れ、運動失調等がみられた (参照 33; 参照 9 から引用)。

ウサギやラットに 3~6 mg/kg 体重という大量のニッケルを腹腔内投与した後に

腎機能に現れる影響（尿細管や糸球体の病変を含む。）が、複数の研究者によって報告されている（参照 34；参照 8 から引用）。

② 亜急性毒性試験

a. 6 週間亜急性毒性試験（ラット）

O.S.U.brown ラット（性別不明、各投与群 6 匹）における酢酸ニッケル（0、100、500、1,000 ppm：0、5、25、50 mg Ni/kg 体重/日）の離乳直後から 6 週間の混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

500 及び 1,000 ppm 投与群で、対照群と比較して体重増加、ヘモグロビン量及び血漿アルカリホスファターゼ（ALP）が有意に減少したが、100 ppm 投与群では影響は認められなかった（参照 13）。

表 1 ラット 6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	性別不明
酢酸ニッケル	500 ppm (25 mg Ni/kg 体重/日)以上	体重増加抑制、ヘモグロビン量及び血漿 ALP の減少
	100 ppm (5 mg Ni/kg 体重/日)	毒性所見なし

b. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley (SD) ラット（雄、各投与群 8 匹）における硫酸ニッケル六水和物（0、44.7、111.75、223.5 mg Ni/L：0、4.5、11.2、22.4 mg Ni/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

明らかな臨床症状はみられなかったが、最高投与群で対照群と比較して平均体重が 4%減少した。11.2 mg Ni/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓の絶対/相対重量の減少がみられた。リンパ球（T 細胞及び B 細胞）が 4.5mg Ni/kg 体重/日投与群で誘導されたが、最高投与群では抑制された。組織検査では肉眼的変化も顕微鏡的变化も認められなかった（参照 10、35）。

EU のリスク評価は NOAEL を 4.5 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 11.2 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 9）。

表 2 ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
硫酸ニッケル六水和物	223.5 mg Ni/L (22.4 mg Ni/kg 体重/日)	平均体重減少、リンパ球（T 細胞及び B 細胞）の誘導の抑制
	111.75 mg Ni/L (11.2 mg Ni/kg 体重/日)以上	肝臓の絶対/相対重量の減少
	44.7 mg Ni/L (4.5 mg Ni/kg 体重/日)以上	リンパ球（T 細胞及び B 細胞）の誘導

c. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer344 (F344) ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における硫酸ニッケル六水和物水溶液（0、50、75、100、125、150 mg/kg 体重/日：0、11、17、22、28、33 mg Ni/kg 体重/日）の 90 日間強制経口投与試験（OECD TG408、GLP

準拠) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

125 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重減少が著しかったため、28 日目より雄の投与量をそれぞれ 30 mg/kg 体重/日 (7 mg Ni/kg 体重/日) 及び 15 mg/kg 体重/日 (3.5 mg Ni/kg 体重/日) に変更した。150 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が 44 日目に死亡したが原因については記載されていない。一般症状としては流涎、活動低下がみられ、全投与群の投与初期 2 週間及び高投与群の全期間で顕著であった。全投与群で肝臓、腎臓等の有意な絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的検査では変化は認められなかった。唯一の有意な有害影響は体重増加抑制で全投与群とも対照群に比べ 8~13%抑制された (参照 36 ; 参照 9、10 から引用)。

EU のリスク評価は、全ての投与群で体重増加抑制が生じたことから、雄の LOAEL を 7 mg Ni/kg 体重/日 (30 mg/kg 体重/日、28 日目に 125 mg/kg 体重/日より低減)、雌の LOAEL を 11 mg Ni/kg 体重/日 (50 mg/kg 体重/日) としている (参照 9)。

表 3 ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル六水和物	150 mg/kg 体重/日 (33 mg Ni/kg 体重/日)	流涎、活動低下	流涎、活動低下
	50 mg/kg 体重/日 (11 mg Ni/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制 肝臓、腎臓等の絶対重量の減少、相対重量の増加	体重増加抑制
	30 mg/kg 体重/日 (7 mg Ni/kg 体重/日) 以上		—

d. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄、各投与群 30 匹) における塩化ニッケル六水和物 (0、5、35、100 mg Ni/kg 体重/日) の 90 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

雌雄の 35 及び 100 mg Ni/kg 体重/日投与群で、体重減少、雄で摂餌量の低下がみられた。昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、四肢の変色が主に 100 mg Ni/kg 体重/日投与群でみられ、5 mg Ni/kg 体重/日投与群では有意な症状はみられなかった。死亡が 100 mg Ni/kg 体重/日投与群では全数、35 mg Ni/kg 体重/日投与群では雄が 6/30、雌が 8/30 でみられた。35 mg Ni/kg 体重/日投与群での死亡のうち、雄の 3/6、雌の 5/8 は投与手法の不適切さによる。病理解剖では、35 mg Ni/kg 体重/日投与群の雄で、腎臓、肝臓及び脾臓の絶対重量、雌で右腎臓の絶対重量の減少が有意にみられた。(参照 37 ; 参照 5、10 から引用)

EPA は、体重及び臓器重量の減少から、NOAEL を 5 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 35 mg Ni/kg 体重/日としている (参照 5)。

ATSDR は、用量を 0、1.2、8.6、25 mg Ni/kg 体重/日と換算して、NOAEL を 1.2 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 8.6 mg Ni/kg 体重/日としている (参照 6)。

表4 ラット90日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化ニッケル六水和物	100 mg Ni/kg 体重/日	全数死亡(60/60)、体重及び摂餌量減少、昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、四肢の変色	全数死亡(60/60)、体重減少、昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、四肢の変色
	35 mg Ni/kg 体重/日	死亡(6/30)、体重及び摂餌量減少、腎臓・肝臓・脾臓の絶対重量減少	死亡(8/30)、体重減少、右腎臓の絶対重量の減少
	5 mg Ni/kg 体重/日	毒性所見なし	

e. 6か月間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における硫酸ニッケル（0、100 mg Ni/L：雄 6.9 mg Ni/kg 体重/日、雌 7.6 mg Ni/kg 体重/日）の最大 6 か月間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

投与群で腎相対重量の増加が認められ、雌の尿中アルブミン量が増加したが、尿中の総タンパク質、β₂-マイクログロブリン、N-アセチル-β-D-グルコサミンダーゼ、乳酸脱水素酵素(LDH)に変化はみられなかった（参照 10、38）。

EU のリスク評価は、雌の尿中アルブミン量増加から LOAEL を 7.6 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 9）。

表5 ラット6か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル	100 mg Ni/L (雄 6.9 mg Ni/kg 体重/日、 雌 7.6 mg Ni/kg 体重/日)	腎相対重量増加	腎相対重量増加、尿中アルブミン量増加

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

実験動物でニッケル化合物の発がん性を調べた試験は多数存在する（参照 7、39）。一般に、腫瘍はニッケル化合物の投与部位に誘発され、例えば、ニッケル化合物の中には、注射部位に肉腫を誘発するものがある（参照 40）。また、異なる系統のマウス（C57BL、B6C3F₁、C3H）で、注射部位の肉腫発生頻度に著しい差があることが報告されている（参照 41）。しかし、ニッケル化合物の経口投与による発がん性試験は限られている（参照 3）。

a. 2年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌雄、各投与群 25 匹）における硫酸ニッケル六水和物（0、100、1,000、2,500 ppm：0、5、50、125 mg Ni/kg 体重/日；WHO 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

1,000 及び 2,500 ppm 投与群では雌雄ともに体重増加の抑制がみられた。しかし、これらは摂餌量減少の影響であり、特に 2,500 ppm 投与群において、その影響がより大きいものと考えられた。全体として生存率は非常に低く、2,500 ppm

投与群が低かった。1,000 及び 2,500 ppm 投与群の雌では、対照群と比較して肝相対重量が約 20%減少し、心臓相対重量が約 30%増加した。ニッケル曝露と関連のある臓器の肉眼的又は病理学的所見は認められなかった。ニッケル濃度が最も高かったのは腎臓であった。また、対照群との間に腫瘍発生頻度の差は認められなかった（参照 10、42）。

WHO は、この試験の NOAEL を雌の肝臓及び心臓の重量変化を指標として 5 mg Ni/kg 体重/日としている。しかし、この試験は、全体的に生存率が低く、現行の長期試験基準を満たしていない。雌のラットの臓器重量で観察された変化は、摂餌量及び飲水量の変化が一因である可能性がある。また、臓器相対重量には 20～30%の変化があったが、動物の肉眼検査結果及び病理組織学的検査結果はどちらも陰性であった。したがって、認められた臓器相対重量の変化がニッケルの毒性作用ではなく、むしろ飲水量や摂餌量の減少に起因した可能性は否定できない。死亡率が高い上に死因に関する情報が欠如しているため、この試験はニッケルの経口投与による発がん性の評価という点では価値があるとはいえない（参照 3）。

EU のリスク評価は、飼料摂取を 100 g /kg 体重/日と仮定した Ni 摂取量換算値（0、10、100、250 mg Ni/kg 体重/日）から、NOAEL を 10 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 100 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 9）。

表 6 ラット 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル 六水和物	1,000 ppm (50 mg Ni/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制	体重増加抑制、肝臓相 対重量減少、心臓相 対重量増加
	100 ppm (5 mg Ni/kg 体重/日) 以上	毒性所見なし	

b. 104 週間慢性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 60 匹）における硫酸ニッケル六水和物水溶液（0、10、30、50 mg/kg 体重/日；0、2.2、6.7、11 mg Ni/kg 体重/日）の 104 週間（1 回/日）強制経口投与試験（OECD TG451）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

対照群に対し用量依存的な体重増加抑制が、雄の全投与群（用量順に 5%、11%、12%）、雌の全投与群（用量順に 4%、8%、10%）でみられ、中及び高用量投与群では有意であった。この体重増加抑制と摂取量減少との関連はみられなかった。用量依存的な生存率減少が、雌の全投与群（用量 0 から用量順に 23%、33%、43%、45%）でみられ、中及び高用量投与群では有意であった。雄には明確な用量依存性（用量 0 から用量順に 60%、48%、50%、57%）はみられなかった。非腫瘍性の顕微鏡的所見がみられたが被験物質との関連はないと判断された。また、曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかったため、ラットの経口曝露での発がん性の可能性はないことが示され、吸入曝露がニッケルでの発がん性の可能性がある唯一の経路であることを示している（参照 43；参照 10、44 から引用）。

EU のリスク評価は、有意な体重増加抑制及び雌の生存率減少から LOAEL を 6.7 mg Ni/kg 体重/日、NOAEL を 2.2 mg Ni/kg 体重/日としている。（参照 9）

表 7 ラット 104 週間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル 六水和物	30 mg mg/kg 体重/日 (6.7 mg Ni/kg 体重/日)以上	有意な用量依存的体重増加抑制	有意な用量依存的体重増加抑制及び生存率減少
	10 mg mg/kg 体重/日 (2.2 mg Ni/kg 体重/日)以上	用量依存的体重増加抑制	用量依存的体重増加抑制及び生存率減少

c. 生涯慢性毒性試験（ラット）

Long-Evans (LE) ラット（雌雄、各投与群 52 匹）におけるニッケル（水溶性塩）（0、5 ppm）の生涯飲水投与試験が行われた。

投与による生存率や発生病変への影響はみられず、また、腫瘍発生頻度は、対照群に比べて高くなかった（参照 45）。

d. 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 3 匹）における硫酸ニッケル（0、100、1,000、2,500 ppm : 0、2.5、25、62.5 mg Ni/kg 体重/日（WHO 換算））の 2 年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

2,500 ppm 投与群で、体重増加抑制、腎臓及び肝臓の相対重量増加、並びに肺の病理学的変化が観察された。腫瘍の増加はみられなかった（参照 10、42）。

WHO は、この試験における NOAEL を 25 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 3）。

EU のリスク評価は、飼料中 1 ppm は 0.075 mg/kg 体重/日相当と仮定した Ni 摂取量換算値（0、7.5、75、188 mg Ni/kg 体重/日）から、NOAEL を 75 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 188 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 9）。

表 8 イヌ 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄雌
硫酸ニッケル	2,500 ppm (62.5 mg Ni/kg 体重/日)	体重増加抑制、腎臓・肝臓の相対重量増加、肺の病理学的変化
	1,000 ppm (25 mg Ni/kg 体重/日)	毒性所見なし
	100 ppm (2.5 mg Ni/kg 体重/日)	

[参考]

発がん機序

Goodman らは疫学、毒性、発がん作用機序データの証拠の重み付け解析を行い限られた疫学的証拠より、水溶性ニッケル化合物への曝露は非水溶性ニッケルの存

在下で発がんリスクを増加させることを示唆している。水溶性ニッケル化合物が動物に対して経口投与により発がん作用を示すという証拠はないが、ラットに対して飲水投与による腎発がんプロモーション作用が見いだされている。作用機序データにより、水溶性ニッケル化合物はニッケルイオンを十分に標的細胞の核に到達させることができないので、*in vivo*において遺伝毒性影響の原因とはなり得ないことが示唆される。また、ニッケルイオンの非遺伝毒性機序による発がん作用がいくつか示唆されているが、水溶性ニッケル化合物が *in vivo*において同様の影響を生じさせるのか、生じさせる場合は、これらの影響が結果として発がんプロモーションに結びつくかは不明である。作用機序データは、水溶性ニッケルがプロモーターである可能性と、必ずしも発がん性を示さない可能性を同程度に支持している。証拠の重み付けは、水溶性ニッケル化合物が経口投与において発がん物質として作用することを示しておらず、腫瘍プロモーターとして作用する可能性についての限られた証拠があるのみである（参照 46、参照 47）。

④ 免疫毒性試験

ニッケル塩は T 細胞系に影響を及ぼし、ラット及びマウスのナチュラルキラー (NK) 細胞の活性を抑制する（参照 8）。*in vitro* 試験において、ニッケルに曝露されたヒトリンパ球及びマウスの脾臓において、マイトジェン依存のリンパ球刺激が抑制されたという報告がある（参照 8、48、49）。

180 日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌、各投与群 10 匹）における硫酸ニッケル（0、1、5、10 g/L : 0、44、108、150 mg Ni/kg 体重/日）の 180 日間飲水投与試験が行われ、免疫機能が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

5 g/L 及び 10 g/L 濃度群で飲水量が減少した。1 g/L 以上の濃度群で胸腺皮質サイズの減少を特徴とする中等度の胸腺萎縮及び胸腺重量の減少がみられたが、ニッケルによって免疫抑制 (NK 細胞活性又は T 細胞マイトジェンに対する反応) は誘発されなかった。また、顆粒球・マクロファージ増殖性反応も起こったが、Dieter らは、これは他の関連する免疫のパラメーターに変動がないため、骨髄系の影響（骨髄細胞密度の減少）による二次的な影響と推定している。5 g/L 以上の濃度群で中等度の尿細管ネフローゼが認められた。10 g/L の濃度群でヒツジ赤血球によるプラーク形成細胞の反応低下、脾臓細胞密度の減少がみられた（参照 10、50）。

WHO は、この試験における LOAEL を 44 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 3）。EU のリスク評価は、LOAEL を 44 mg Ni/kg 体重/日又は硫酸ニッケル六水和物と仮定した Ni 摂取量換算値（0、25、64、88 mg Ni/kg 体重/日）から 25 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 9）。

表 9 マウス 180 日間免疫毒性試験

試験物質	投与群	雌
硫酸ニッケル	10 g/L (150 mg Ni/kg 体重/日)	脾臓細胞密度の減少、ヒツジ赤血球のブ ラーク形成細胞反応低下
	5 g/L (108 mg Ni/kg 体重/日) 以上	飲水量の減少、中等度の尿細管ネフロー ゼ
	1 g/L (44 mg Ni/kg 体重/日) 以上	胸腺皮質サイズの減少(中等度の胸腺萎 縮、胸腺重量減少)

⑤ 生殖・発生毒性試験

a. 一世代生殖・発生毒性試験（ラット）

ニッケルのラット二世代生殖・発生毒性試験（Ⅱ. 1. (2) ⑤ b 参照）のため
の用量設定試験（用量設定及び一世代生殖毒性試験）を、ニッケルを添加した
飲料水の嗜好性や、食品と混合された場合のニッケルの生物学的利用率を考慮し
て、強制経口投与により行った。

少数の動物を用いた用量設定試験（硫酸ニッケル六水和物による死亡の 95%
信頼下限は 170 mg/kg 体重/日）では、硫酸ニッケル六水和物（0、5、15、25、
50、75、150 mg/kg 体重/日：0、1.1、3.3、5.6、17、33 mg Ni/kg 体重/日）の
強制経口投与において、150 mg/kg 体重/日で死亡が観察された（参照 51；参照
3、9 から引用）。

SD ラット（雌雄、各投与群 8 匹）に硫酸ニッケル六水和物（0、10、20、30、
50、75 mg/kg 体重/日：0、2.2、4.5、6.7、11.2、16.8 mg Ni/kg 体重/日）を、
F₀ 世代については交配 2 週間前から、F₁ 世代については出生後 21 日から強制経
口投与する一世代生殖・発生毒性試験が行われた。各投与群で認められた毒性所
見を表 10 に示す。

全投与群で、親動物の生存、成長、交尾行動、交尾、受胎能、着床、妊娠期間
に影響はみられなかった。しかし、投与群の児動物における着床後／周産期の死
亡率（すなわち、受胎児数/出生児数）の評価では、30 mg/kg 体重/日以上
の投与群において死亡率が統計学的に有意に上昇し、10 及び 20 mg/kg 体重/日
投与群においては上昇したが有意ではなかった。また、一腹当たりの平均出生児
数が 75 mg/kg 体重/日投与群では有意に減少した（参照 51；参照 9、10 から引
用）。

EU のリスク評価は、新生児死亡率の増加から発生毒性の LOAEL を 2.2 mg
Ni/kg 体重/日とした。しかし、親動物毒性の NOAEL は動物数が 8 匹と少なく、
16.8 mg Ni/kg 体重/日と決めることはできないとしている（参照 9）。

表 10 ラット一世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル 六水和物	75 mg /kg 体重/日 (16.8 mg Ni/kg 体重/日)	生存、成長、交尾行動、 交尾、受胎能、着床、 妊娠期間に影響なし	一腹当たりの平均出生 児数の減少
	30 mg/kg 体重/日 (6.7 mg Ni/kg 体重/日)以上		着床後／周産期死亡率 の統計学的に有意な上 昇
	10 mg/kg 体重/日 (2.2 mg Ni/kg 体重/日)以上		着床後／周産期の統計 学的死亡率の上昇

b. 二世世代生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌；各投与群 25～28 匹）に硫酸ニッケル六水和物（0、1、2.5、5.0、10 mg/kg 体重/日：0、0.2、0.6、1.1、2.2 mg Ni/kg 体重/日）を強制経口投与する二世世代生殖・発生毒性試験（OECD TG416）が行われた。F₀については、交配期間中、妊娠期間中及び F₁ 世代が離乳するまで、離乳後は F₁ 世代に引き続いて投与し、F₁ 世代が成長、交配して F₂ 世代を出産し、F₂ 世代が離乳するまで続けた。F₀ 世代の雄に対しては、成長過程の少なくとも完全精子形成周期 1 サイクルにわたって被験物質を投与し、F₀ 世代の雌に対しては、成長過程の少なくとも完全発情周期数サイクルにわたって被験物質を投与した。雄と雌の生殖器官と生殖行動に及ぼす影響並びに出生児の成長及び発達に及ぼす影響に特に重点を置いて、一般状態の観察及び病理学的検査を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

F₀ の生存率、体重、体重増加、摂餌量、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において、投与による影響はみられなかった。また、受胎率、発情周期、成熟度につい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－生存出生数）は 10 mg/kg 体重/日投与群で高値であったが、統計学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 体重/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、一般的によくみられる現象であり、かつ、用量依存性がないため、毒性学的に意義はないとした。

Springborn Laboratories Inc では、これら着床後/周産期死亡率を含め、調べた全てのエンドポイントについて、最高用量 10 mg/kg 体重/日（2.2 mg Ni/kg 体重/日）をラットの親動物及び出生児に対する NOAEL としている（参照 52；参照 9、10 から引用）。

表 11 ラット二世世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル 六水和物	10 mg /kg 体重/日 (2.2 mg Ni/kg 体重/日)	雌雄生殖器官、生殖行動への影響なし	出生児の成長・発達への影響なし F ₁ の生後 0 日までの着床後/周産期死亡率の高値（統計学的には有意ではない）
	5 mg /kg 体重/日 (1.1 mg Ni/kg 体重/日)	毒性所見なし	
	2.5 mg /kg 体重/日 (0.6 mg Ni/kg 体重/日)		
	1 mg /kg 体重/日 (0.2 mg Ni/kg 体重/日)		

c. 二世世代生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 30 匹）に塩化ニッケル六水和物（0、50、250、500 ppm : 0、7、31、52 mg Ni/kg 体重/日）を F₀ の交配開始前 90 日から F₂ の離乳まで飲水投与する二世世代生殖・発生毒性試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

F₀ 世代の 500 ppm 投与群において、母動物の体重及び肝臓絶対/相対重量の低下に加え、用量依存的な一腹当たりの生存児数の減少、児動物の体重低下及びに新生児死亡率の増加が認められた。F₁ 世代では、250 及び 500 ppm 投与群の 3～7 週齢で用量依存的な死亡率の増加がみられた。F₁ の交配結果についても用量依存的な一腹当たりの生存児数の減少と一腹当たりの児動物の死亡率の上昇がみられたが、これは高用量群においてのみ有意であった。曝露された動物において摂餌量及び飲水量の減少が観察された（参照 53 ; 参照 10、54 から引用）。

WHO は以下の理由により、この試験では統計学的処理に加えて、他の要因が試験結果に影響していると判断している。最も重要なのは、妊娠期間中及び生後初期の特定の時期に、室温が通常よりも最大 6°C 高く、湿度が通常よりも低いという条件上の問題である。胎児発達期間中の 6°C 高い室温は悪影響を与えることが知られている。

したがって、WHO は、NOAEL を 7 mg Ni/kg 体重/日と判断しているが、この試験で報告された影響とニッケル曝露を直接関係づけることは難しいとしている（参照 3）。

表 12 ラット二世世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
塩化ニッケル六水和物	500 ppm (52 mg Ni/kg 体重/日)	体重及び肝臓の絶対/相対重量の低下	用量依存的な一腹当たりの生存児数減少、体重低下、新生児死亡率増加
	250 ppm (31 mg Ni/kg 体重/日)以上	—	F ₁ の 3～7 週齢での用量依存的死亡率の増加、F ₁ 交配での用量依存的な一腹当たり生存児数減少と一腹当たり死亡率増加（高投与群のみ有意）
	50 ppm (7 mg Ni/kg 体重/日)以上	摂餌量及び飲水量の減少 (他の要因が影響していると判断)	

d. 二世世代生殖・発生毒性試験（ラット）

LE ラット（雌、各投与群 34 匹）に塩化ニッケル六水和物（0、10、50、250 ppm : 0、1.3、6.8、31.6 mg Ni /kg 体重/日）を交配前 11 週間と、その後続く 2 回の妊娠期間中（G₁、G₂）及び授乳期間中（L₁、L₂）に飲水投与する生殖・発生毒性試験が行われた。雄は非投与で交配させた。児動物については離乳まで観察した。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

250 ppm 投与群の母動物は、対照群に比べて体重当たりの飲水量（交配前、G₁、G₂）が少なく、摂餌量（交配前、G₂、L₂）が多かった。中及び高用量投与群では、母動物の体重増加量（G₁）が減少した。児動物の出生時体重には影響がなかった。また、50 ppm 投与群の児動物（L₁）では雄のみ体重増加量が減少し

た。一腹当たりの死亡児数の割合は、高用量投与群 (L₁) 及び低用量投与群と高用量投与群 (L₂) で有意に増加し (L₂ の中用量投与群での増加は統計学的有意に近かった)、用量依存的であった。L₂ 期間の出産後 1 日における各用量投与群で一腹当たりの死亡児数が有意に増加したが、生後 21 日目での死亡児数は中用量群まで有意差がなかった。対照群について見ると、児動物の死亡がみられた腹数及び一腹当たりの全死亡児数は、L₁ 期間投与群よりも L₂ 期間投与群の方が少なかった。2 番目に生まれた児動物の離乳から 1 週間後に、最高用量投与群の母動物の血漿プロラクチン濃度が低下した。

Smith らは、この試験における生殖・発生毒性の LOAEL を 1.3 mg Ni /kg 体重/日であるとしている (参照 10、55)。

表 13 ラット二世世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
塩化ニッケル六水和物	250 ppm (31.6 mg Ni/kg 体重/日)	飲水量 (交配前、G ₁ 、G ₂) の減少、 摂餌量 (交配前、G ₂ 、L ₂) の増加 血漿プロラクチン濃度低下 (G ₂)	L ₁ ・L ₂ の用量依存的一腹当たり死亡児割合の有意な増加
	50 ppm (6.8 mg Ni/kg 体重/日) 以上	G ₁ の体重増加抑制	L ₁ (雄)の体重増加抑制
	10 ppm (1.3 mg Ni/kg 体重/日) 以上	—	L ₂ の一腹当たり死亡児割合の有意な増加、L ₂ の一腹当たり死亡児数の有意な増加

e. 三世世代生殖・発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄、各群投与 30 匹) に硫酸ニッケル六水和物 (0、250、500、1,000 ppm : 0、12.5、25、50 mg Ni/kg 体重/日) を 11 週間混餌投与し、同じ投与量群の雌雄を連続 7 日間、3 クール (計 21 日) 交配させる三世世代生殖・発生毒性試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

対照群と比較して F₀ では、1,000 ppm で体重増加抑制がみられた。死産児数の増加が F₁ 世代の全投与群にみられたが、それ以降の世代の死亡率には影響がなかった。F₀ 及び F₁ 世代の 1,000 ppm 投与群に離乳後の児動物の体重増加抑制がみられた。F₁ 及び F₂ 世代で一腹当たりの生存出生児数及び一腹当たりの離乳児数は用量依存的に減少したが、統計解析は示されていない。いずれの世代でも全ての投与量で催奇形性は観察されなかった (参照 10、42)。

EU のリスク評価は、この検討での生殖毒性の NOAEL は 1,000 ppm (52-80mg Ni/kg 体重/日¹) となるが、限られたデータのため決められないとした。親動物毒性の NOAEL は 500 ppm (40mg Ni/kg 体重/日) としている (参照 9)。

¹ EU (参照 9) の摂取量換算は、動物体重:350g、摂餌量:18~28 g/動物/日と仮定して、13-20、26-40、52-80 mg Ni/kg 体重/日の推定曝露値としている。

表 14 ラット三世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル 六水和物	1,000 ppm (50 mg Ni/kg 体重/日)	体重増加抑制	F ₀ 及び F ₁ の離乳後の体重増加抑制
	500 ppm (25 mg Ni/kg 体重/日) 以上	—	—
	250 ppm (12.5 mg Ni/kg 体重/日) 以上	—	F ₁ の死産児数の増加

f. 三世代生殖・発生毒性試験（ラット）

LE ラット（5 ペア）に水溶性ニッケル塩含有の水溶液（5 mg/L : 0.2 mg Ni/kg 体重/日）を飲水投与する三世代生殖・発生毒性試験が行われた。本試験ではラットは微量金属（セレン、ヒ素、鉛等）を含む餌や水を与えられた。投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

各世代の同腹児数のわずかな減少が認められた（参照 56）。

EU のリスク評価は、他の金属類との相互作用がニッケルの毒性に寄与したと考えられるため、信頼性に乏しいとしている（参照 9）。

表 15 ラット三世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
水溶性ニッケル塩	5 mg/L (0.2 mg Ni/kg 体重/日)	各世代の同腹児数のわずかな減少	

〔参考〕

腹腔内投与試験他

Balb/c マウス（雄、各投与群 10 匹）における硝酸ニッケル（六水和物 40、56 mg/kg（8、12 mg Ni/kg））の単回腹腔内投与試験が行われた。12 mg Ni/kg 投与群で投与後 3 及び 4 週間の雄の精子の受精能力の減少を引き起こした。8 mg Ni/kg 投与群では影響はみられなかった（参照 57）。

F344 ラット（雌、各投与群 6～13 匹）に妊娠 8 日目に塩化ニッケル（16 mg Ni/kg）又は妊娠 6 日目に亜硫化ニッケル（80 mg Ni/kg）を単回筋肉内投与する試験が行われた。生存児数の減少及び胎児の低体重が認められた。胎児に先天異常はなかった（参照 23）。

SD ラット（雌、各投与群 5～6 匹）における塩化ニッケル（0、50、100 µmol/kg : 0、3、6 mg Ni/kg）の授乳期間中 4 日間の皮下投与試験で、乳汁組成の変化が観察された。また、6 mg Ni/kg 投与群の児動物の肝重量が減少した。塩化ニッケルの皮下注射による高用量投与は乳汁へのニッケルの排泄、乳汁量や生成の変化をもたらす。しかし、Dostal らは、本試験は高用量を皮下投与した結果であるため、健康影響評価への使用には留意する必要があるとしている（参照 24）。

⑥ 遺伝毒性試験

水溶性ニッケル化合物は、細菌を用いた突然変異試験では陰性であったが、哺乳類培養細胞を用いた DNA 損傷試験、突然変異試験及び染色体異常試験でいず

れも陽性であった。

Toxicology, Excellence for Risk Assessment (TERA) によるレビューでは、一般に水溶性ニッケル化合物は哺乳類培養細胞を用いた試験（遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換 (SCE) 等の DNA 損傷、染色体異常、形質転換）において一貫して影響がみられるが、これらの試験の多くでは反応が弱く、毒性を示す用量で生じたものであるとしている（参照 58）。

ニッケル化合物（水溶性化合物）の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 16 及び 17 に示す。

a. *in vitro* 試験

(a) 突然変異

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異性試験で陰性であった（参照 59）。

硫酸ニッケルは、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた復帰突然変異試験で陰性であった（参照 60）。

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、マウスリンパ腫 L5178Y/TK⁺細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性であった（参照 61、62）。また、チャイニーズハムスターCHO-K1 由来 AS52 細胞を用いた突然変異試験では明確な用量反応性がみられず疑陽性であった（参照 63）。

塩化ニッケルは、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性であった（参照 64、65）。

(b) 染色体異常

硫酸ニッケルは、ヒト末梢血リンパ球及びシリアンハムスター胚由来 HEC 細胞を用いた染色体異常試験で陽性であった（参照 66）。

塩化ニッケルは、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で陽性であった（参照 67、68）。

(c) DNA 損傷

硫酸ニッケルは、チャイニーズハムスターDon 細胞及びヒトリンパ球を用いた SCE 試験で陽性であった（参照 66、69、70、71）。

塩化ニッケルは、Don 細胞を用いた SCE 試験（参照 70）、ヒトリンパ球のコメット試験（参照 72）、CHO 細胞を用いた DNA 鎖切断試験で陽性であった（参照 73）。

(d) その他

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、マウス胚由来 C3H/10T1/2 細胞を用いた細胞形質転換試験で陰性の報告と、シリアンハムスター胚由来 HEC 細胞を用いた細胞形質転換試験で陽性の報告がある（参照 74、75）。

表 16 ニッケルの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者、発行年
			代謝 活性有	代謝 活性無	
原核生物					
NiCl ₂ NiSO ₄	復帰突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100		—	Arlauskas et al. 1985 (参照 59)
真核生物					
NiSO ₄	復帰突然変異 試験	<i>S.cerevesiae</i>		—	Singh 1984 (参照 60)
哺乳類細胞					
NiCl ₂ NiSO ₄	遺伝子突然変 異試験	マウスリンパ腫 L5178Y/TK ⁺ 細胞		+	Amacher & Paillet 1980 (参照 61) McGregor et al. 1988 (参照 62)
NiCl ₂		チャイニーズハムスタ ーV79 細胞 (HGPR T locus)		+	Hartwig & Beyersmann 1989 (参照 64) Miyaki et al.1979 (参照 65)
NiCl ₂ NiSO ₄		チャイニーズハムスタ ーCHO-K1 由来 AS52 細胞 (<i>gpt</i> locus)		±	Fletcher et al.1994 (参照 63)
NiCl ₂	DNA 鎖切断試 験	CHO 細胞		+	Hamilton-Koch et al.1986 (参照 73)
		ヒト二倍体線維芽細胞		—	
NiCl ₂	DNA 損傷試験 (コメット試験)	ヒトリンパ球		+	Wozniak and Blasich 2002 (参照 72)
NiSO ₄ NiCl ₂	SCE 試験	チャイニーズハムスタ ーDon 細胞		+	Ohno et al.1982 (参照 70)
NiSO ₄		ヒトリンパ球		± ± +	Andersen 1983(参照 69) Larremendy et al.1981(参 照 66) Wulf 1980(参照 71)
NiCl ₂	染色体異常試 験	CHO 細胞		+	Sen & Costa(参照 67) Sen et al.1987(参照 68)
NiSO ₄		ヒトリンパ球		+	Larremendy et al.1981(参 照 66)
		ハムスターHEC 細胞		+	
NiSO ₄ NiCl ₂	細胞形質転換 試験	ハムスターHEC 細胞		+	DiPaolo & Casto 1979 (参照 75)
NiSO ₄ NiCl ₂		マウス胚由来 C3H/10T1/2 細胞		—	Miura et al.1989(参照 74)

+ : 陽性 - : 陰性 ± : 弱陽性 (疑陽性) .

b. *in vivo* 試験

(a) DNA 損傷

硫酸ニッケルは、マウス及びラットを用いたコメット試験 (吸入曝露) で DNA 切断が有意に増加し陽性であった (参照 76)。

塩化ニッケルは、マウス白血球のコメット試験 (経口投与)、ラット肝臓の DNA 鎖切断試験 (皮下投与) で陽性であった (参照 77、78)。

(b) 染色体異常

硫酸ニッケルは、マウス骨髄細胞の小核試験（腹腔内投与）、ラット骨髄細胞の小核試験（経口投与）で陰性であった（参照 79、80、81）。

塩化ニッケルは、インドで行われたマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験と小核試験（いずれも腹腔内投与）で陽性の報告があるが（参照 82）、他の二つのマウス骨髄細胞を用いた小核試験（腹腔内投与）では陰性であり（参照 79、83）、再現性が得られていない。詳細に検討された Morita らの報告（参照 79）を基に総合的に判断して *in vivo* での染色体異常誘発性は陰性であると考えられた。

表 17 ニッケルの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果	著者、発行年
NiCl ₂	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	+ (腹腔内投与、1回)	Dhir et al.1991 (参照 82)
	小核試験	マウス骨髄細胞	+ (腹腔内投与、1回)	
NiCl ₂ NiSO ₄	小核試験	マウス骨髄細胞	- (腹腔内投与、2回)	Morita et al.1997 (参照 79)
NiCl ₂		マウス骨髄細胞	- (腹腔内投与、1回)	Deknudt & Leonard 1982 (参照 83)
NiSO ₄		ラット骨髄細胞	- (強制経口投与)	Covance Lab. Inc. 2003 (参照 80)
		ラット骨髄細胞	- (強制経口投与、3回)	Oller AR 2007 (参照 81)
NiSO ₄	DNA 損傷試験 (コメット試験)	マウス	+ (吸入)	Benson et al.2002 (参照 76)
NiCl ₂		ラット	+ (強制経口投与、1回)	Danadevi et al.2004 (参照 77)
NiCl ₂	DNA 鎖切断試験	ラット肝臓	+ (皮下投与、1回)	Stinson et al.1992 (参照 78)

+ : 陽性 - : 陰性

(3) ヒトへの影響

① 急性影響

2歳半の女児が、硫酸ニッケルの結晶約 15 g を飲み込み、4 時間後に心停止が起こり死亡した。剖検の結果、急性出血性胃炎が認められた（参照 84）。

労働者 32 名が、硫酸ニッケルと塩化ニッケル（1.63 g Ni/L）で汚染された水を誤飲した。症状を呈した患者のニッケル摂取量は 7~35 mg/kg 体重と推定され、20 名が悪心、嘔吐、下痢、めまい、倦怠感、頭痛、息切れなどの症状を示した。ほとんどの症例ではこれらの症状の持続時間は数時間だったが、7 名では症状が 1~2 日続いた。曝露 2~5 日後、2 名に尿中アルブミン濃度の一時的上昇が認められ、一過性の軽度の腎毒性が示唆された。曝露 3 日後、2 名に軽度の高ビリルビン血症が発現し、曝露 8 日後には 7 名に血中網状赤血球数の上昇が認められた。血清中ニッケル濃度は 13~1,340 µg/L であった。なお、動物実験により、腎臓に注入されたニッケルが腎臓でのエリスロポエチンの産生を高めること（これは網状赤血球増加症をおそらく説明できる）、ニッケルが肝臓と腎臓においてミクロソームのヘムオキシゲナーゼ活性を誘発し、二次性高ビリルビン血症を引き起こすことが知られている（参照 85）。

55歳の男性が、飲料水中に混入していた硫酸ニッケル（50 µg Ni/kg 体重）を摂取した7時間後、同名半盲を発現し、この症状は2時間続いた（参照 16）。

血液透析液温水器のニッケルめっきステンレス鋼製タンクからの浸出液により透析液が汚染され、血液透析を受けている患者23名にニッケル中毒がみられたとの報告がある。血漿中のニッケル濃度約3 mg/Lの患者には、直ちに悪心、嘔吐、頭痛、衰弱などの症状が現れ、透析後3～13時間にわたって症状が持続した（参照 86）。

② 皮膚刺激性と過敏症

一般に、ニッケルの影響として最も多くみられるのは、アレルギー性接触皮膚炎である。最近の疫学調査によると、デンマークでは、ニッケルに感作性を示す人は男性（15～69歳）の2～4%に対し、15～34歳の女性では20%、35～69歳の女性では10%であった（参照 87）。以前の報告では、ニッケルアレルギーの有病率は7～10%であった（参照 88）。スウェーデンでは若者がニッケルに感作性を示した割合は、女性11.8%、男性1.6%で女性の方が高かった（参照 89）。北米における1992～2004年の接触皮膚炎患者の解析では、ニッケルアレルギー患者は確実に増加している（参照 90）。ニッケルに敏感な人に ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) を投与すると、硫酸ニッケルに対するパッチテスト反応の数と程度が低下した（参照 91）。

ニッケルに敏感な女性に硫酸ニッケル（0.5～5.6 mg Ni）をラクトースカプセルに入れて経口投与したところ、全身に皮膚炎の発赤がみられた。最高用量（5.6 mg）では、被験者の大部分が陽性の反応を示し、0.5 mg では少数の人だけが発赤を示した。0.4 mg 又は 2.5 mg のニッケルの経口投与に対する反応は、二重盲検試験で偽薬を与えられた被験者の反応を上回らなかった（参照 92、93、94）。

ニッケル1 mg を経口投与した後、アトピー患者（屈側皮膚炎の既往がある患者）の尿からは対照と比較して有意に高い濃度のニッケルが検出された。このことは、アトピー患者は対照（接触皮膚炎及びアトピー症がない脂漏性皮膚炎患者）に比べて消化管からのニッケルの吸収が高いことを示している。また、ニッケルアレルギー患者と対照との間にはこの差は認められなかった。これらの予想外の結果は患者数が少ないことによる可能性がある（参照 95）。

ニッケル濃度が低い又は高い食事の影響についてはいくつかの報告があるが、主として食事での摂取量を減少させる試験（dietary depletion studies）の結果が確定的なものではないため、食物中に存在する天然のニッケルがニッケルに敏感な患者の手湿疹を悪化又は持続させるかどうかには議論がある（参照 92）。

単純盲検で、ニッケルに敏感な女性12名に対してニッケル含有量の高い食事が与えられた。試験期間中（0～11日目）に手湿疹が悪化したため、Nielsenらはニッケルによって症状が誘発されたと結論づけた。しかし、一部の被験者では、投与する前の期間（14日前又は21日前と投与開始時点との間）に、湿疹の程度（手掌の小水疱の数）に著しい変動があったことに留意する必要がある（参照 96）。

硫酸ニッケル5 mg をカプセルで6週間（1回/週）経口投与後（参照 97）、及び硫酸ニッケル0.1 mg を3年間（1回/日）経口投与後（参照 98）に、ニッケルに対する減感作効果が報告されている。

ニッケルに対する接触アレルギーのある患者8名は、5 mg のニッケルを8週間

(1回/週)経口摂取後、皮膚病変が改善された(参照99)。ニッケルに敏感な女性25名に、2.24 mgのニッケルで1回惹起後、0.01~0.04 mg/kg 体重/日の用量で3か月間にわたり硫酸ニッケル水溶液を与えた。18名が惹起の後に発赤を生じたが、その後の延長投与期間中に発赤を生じたのは17名中3人だけであった(参照100)。

また、ニッケル水溶液の量を増加(0.01~0.03 mg Ni/kg 体重/日)して、ニッケルに敏感な女性8名に最高178日間経口投与した。全ての被験者において、1か月後に手湿疹の著しい改善が認められた(参照101)。

一方、硫酸ニッケルの経口投与により手の湿疹の悪化をもたらす可能性について、1975年以降、種々の検討が行われ、さまざまな結果が報告されている。0.6 mg Niの単回経口投与で接触皮膚炎の悪化が認められ(参照102、103;参照9から引用)、0.5 mg Niの2回経口投与(週1回)においても接触皮膚炎の悪化を示した(参照104;参照9から引用)。

パッチテストを実施したニッケルに敏感な40名(各投与群10名)に、ニッケル0、0.3、1.0、4.0 mg Ni(硫酸ニッケル0、0.0043、0.014、0.057 mg/kg 体重)を1か月間経口投与(カプセル)したところ、それぞれ1/10、4/10、4/10、7/10の皮膚炎がみられた。0、4.0 mg Niを投与した健常者20名には皮膚反応はみられなかった(参照105)。

ニッケルに高感受性の空腹状態の患者(ニッケル皮膚炎女性20名)に、ニッケル(^{61}Ni 12 μg Ni/kg 体重)を単回飲水投与したところ、手の湿疹の悪化(9/20)や斑点状丘疹の拡大(3/20)がみられた(参照18)。この用量は、ニッケルに敏感な患者に硫酸ニッケル4.48 mg(1 mg Ni(17 μg Ni/kg 体重))を経口投与(カプセル)した際、10名中2名において以前にパッチテストを行った部位に皮膚炎による発赤が生じた用量と同レベルであった(参照106)。用量12 μg Ni/kg 体重は、空腹患者への急性LOAELであると考えられる。食事に混ぜて摂取するとニッケルイオンの吸収が低下するため、絶食していない患者のLOAELはおそらく12 μg Ni/kg 体重よりも高値と考えられる(参照3、18)。

WHOは、本試験のLOAELを12 μg Ni/kg 体重とし、飲料水水質ガイドライン第4版におけるTDIの設定根拠としている(参照3)。

2. 国際機関等の評価(表18)

(1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

IARCは、ニッケル化合物の発がん性の証拠を次のように判定している。

●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

ニッケル化合物及び金属ニッケルを含む混合物のヒトにおける発がん性の証拠は十分である。可溶性ニッケル化合物の証拠は明らかであり、ニッケル酸化物及びニッケル硫化物の発がん性の独自の証拠がある。これらの化合物は、肺癌、鼻副鼻腔癌を引き起こす。

酸化ニッケル、水酸化ニッケル、硫化ニッケル(亜硫化ニッケルを含む。)、酢酸ニッケル、金属ニッケルの実験動物における証拠は十分である。

ニッケロセン²、ニッケルカルボニル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、アンチモン化ニッケル、セレン化ニッケル、硫砒ニッケル、テルル化ニッケルの実験動物における証拠は限られている。

チタン酸ニッケル、三酸化ニッケル、非晶質硫化ニッケルの実験動物における発がん性の証拠は不十分である。

動物における総合的研究結果を考慮して、ニッケル化合物と金属ニッケルの実験動物における発がん性の証拠は十分である（参照 7）。

なお、これらは主として吸入曝露によるものである。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（参照 3、4）

適正に実施されたラットの二世世代生殖・発生毒性試験において、NOAEL 2.2 mg Ni/kg 体重/日が、着床後/周産期死亡率を含むすべてのエンドポイントから求められる（参照 52；参照 9 から引用）。不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用すると、TDI は 22 µg Ni/kg 体重/日となる。また、体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定し、飲料水に対して安全側の値として TDI の 20% を割り当てると、一般毒性値（general toxicity value）は 130 µg Ni/L（端数処理値）となる。ただし、食物からの曝露は中程度であり、飲料水からの曝露に対してより大きな値を割り当てることが可能であることがデータに示されている。留意すべき点は、この一般毒性値は不確実性が小さく再現性の良い生殖・発生毒性試験に基づいているため、ニッケルに対する以前の暫定的なガイドライン値³（0.02 mg Ni/L）よりも値が大きいことである。

しかし、この一般毒性値は、アレルギー性皮膚炎となったヒトの保護には十分でないと考えられる。したがって、飲料水中のニッケルに対するガイドライン値を、空腹時に、ニッケルに高感受性のヒトへの飲水投与による皮膚への影響をもとにした LOAEL（12 µg Ni/kg 体重）から求める（参照 18）。この試験では、ニッケルは飲料水中の濃度、あるいは胃の中に食物がある状態（この場合には、吸収がかなり低下すると考えられる）で通常起こりうる値よりもかなり高い濃度で単回投与された。この 12 µg Ni/kg 体重という LOAEL はニッケルに高感受性のヒトへの曝露に基づく値であるため、TDI を求めるために不確実係数を考慮する必要はない。

² ニッケロセン：ビス(η-シクロペンタジエニル)ニッケル(II)

³ 2004 年の第 3 版では、ラットの 2 年間混餌投与試験結果（参照 42）に基づき、臓器相対重量に影響が認められなかった用量 5 mg Ni/kg 体重/日を NOAEL として不確実係数 1,000（種差及び個人差に 100、長期毒性と生殖への影響に関するデータが不足していること、及び混餌摂取の吸収よりも空腹時の飲料水摂取の吸収が高いことについて 10）を適用して TDI を 5 µg Ni/kg 体重/日とし（参照 107）、TDI の飲料水の寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値を 0.02 mg Ni/L（端数処理値）と設定している。ただし、この値は周産期死亡率に及ぼす影響レベルが不確定であることから暫定値とされた。

〔参考〕

体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定し、飲料水に対して 1 日摂取量の 20% を割り当てれば、ガイドライン値は 70 µg/L (端数処理値) となる。この値は、ニッケルに敏感なヒト、すなわちリスクのある集団を保護すると考えられる。この値は急性 LOAEL の値に近いが、急性 LOAEL がニッケルへの総曝露量に基づいているのに対し、本試験ではニッケルは飲料水に由来しており、また、空腹時の胃における飲料水由来のニッケルの吸収率は食物からの吸収率の 10~40 倍である。したがって、絶食させた患者の空腹時の胃に対して飲料水を用いた試験から経口投与の総許容摂取量を求めることは、安全側を想定したものと考えることができる。

(4) 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

EPA は、可溶性ニッケル塩の評価を行い、評価結果を以下のとおりとしている。

しかし、ニッケル精錬粉塵、ニッケルカルボニル及び亜硫化ニッケルについては発がん性の評価を行っているが、経口 RfD の評価を行っていない (参照 5、108、109、110)。

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
体重及び臓器重量減少 (ラット 2 年間混餌投与試験：参照 42)	NOAEL: 5 mg Ni/kg 体重/日 (飼料中濃度 100 ppm) LOAEL: 50 mg Ni/kg 体重/日 (飼料中濃度 1,000 ppm)	300 **	1	2×10 ⁻² mg Ni/kg 体重/日

* ラットの摂餌量から飼料中濃度 1 ppm = 0.05 mg Ni/kg 体重/日と換算。

**種差 10×ヒト感受性集団の保護 10×生殖試験 (参照 42、53、111) が不十分なことによる 3。

Research Triangle Institute (参照 53) の検討では、妊娠及び F_{1b} の生後発育の期間、温度が通常より 10 度高く、この期間の生殖毒性評価を不可能にした。Ambrose ら (参照 42) の検討では、対照群の児動物より小さなサイズと数の使用という統計学的手法、Smith ら (参照 111) の検討にも統計分析に問題があった。

② 発がん性

EPA は、可溶性ニッケル塩としてのヒト発がん性の評価は行っていない。

しかし、ニッケル精錬粉塵や特定のニッケル化合物 (ニッケルカルボニル及び亜硫化ニッケル) については評価を行い、ニッケル精錬粉塵及び亜硫化ニッケルはグループ A (ヒト発がん性物質)、ニッケルカルボニルはグループ B2 (ヒトに対しておそらく発がん性あり) に分類している (参照 5、108、109、110)。

(5) 厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである（参照 1）。

毒性に関する新たな知見の追加はないことから、以下の平成 10 年の生活環境審議会水道部会水質管理専門委員会の評価を維持することが妥当である。

- ・ ラットを用いた 2 年間混餌投与試験（Ambrose ら（1976）（参照 42））において、臓器重量の変化が認められたことから NOAEL は 5 mg/kg 体重/日が求められている。ただし、本試験は、死亡率が高く、その原因も不明である。また、本試験では死亡率が高いことから発がん性は評価できない。
- ・ ラットを用いた 2 世代繁殖試験（Smith ら（1993）（参照 55））において、第 2 回出産時の新生仔の死亡率の増加が認められたことから LOAEL 1.3 mg/kg 体重/日が求められているが、第 1 回目出産時と第 2 回目出産時の毒性発現用量が著しく異なる。また、同様の試験条件下で行われた 2 世代繁殖試験（Price ら（1988））から NOAEL 7 mg/kg 体重/日が求められているが、試験条件に問題がある。これらの試験の適性を現時点で判断することはできない。

以上から、長期毒性試験及び 2 世代繁殖試験ともに TDI を算出するには不十分な状況にあるが、Ambrose らの長期毒性試験の結果に基づき、不確実係数は種内差及び種間差に対して 100 とし、1 年以降の高死亡率に対して更に不確実係数を 10 として合わせて 1,000 とし、暫定的な TDI を 0.005 mg/kg 体重/日とする。

表 18 WHO 等によるニッケルの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)	
WHO/DWGL					
第 4 版 (2011)	空腹時にニッケルに高感受性のヒトへの飲水投与による皮膚への影響（参照 18）	—	0.012	—	12
EPA/IRIS (1998)	ラット 2 年間混餌投与試験（参照 42）における体重増加抑制及び臓器重量の減少	5 (飼料中濃度 100 ppm)	50 (飼料中濃度 1,000 ppm)	UF:300 10(種差)×10(ヒト感受性集団の保護) ×3 (生殖試験が不十分なことによる)	20
修正係数 1					
厚生労働省 水道水 (2003)	ラット 2 年間混餌投与における臓器重量の変化（参照 42）	5	—	1,000 10(種差)×10(個体差) ×10(1 年以降の高死亡率に対して)	5 (暫定)

3. 曝露状況

平成 21 年度水道統計におけるニッケルの水道水の検出状況（表 19）から、各観測地点における最高値別にみると、原水においては、水道法水質管理目標値（0.01 mg/L）の 100% 超過箇所が 2 箇所あったが、ほとんどが 10% 以下（1,361/1,568 地点）であった。

また、浄水においては、同様に 80%超過 90%以下が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (2,101/2,232 地点) であった。

表 19 水道水での検出状況 (参照 112)

浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			~ 0.001 (mg/L)	~ 0.002 (mg/L)	~ 0.003 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.005 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.007 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	0.011 (mg/L) ~
原水	全体	1,568	1,361	107	44	25	15	4	5	1	3	1	2
	表流水	457	367	42	18	14	11	1	1	1	1	1	0
	ダム湖沼	143	125	6	8	0	0	1	1	0	1	0	1
	地下水	794	708	54	14	8	4	2	3	0	1	0	0
	その他	174	161	5	4	3	0	0	0	0	0	0	1
浄水	全体	2,232	2,101	86	35	5	1	2	0	0	2	0	0
	表流水	514	474	27	11	0	1	1	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	156	152	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	1,078	1,007	47	18	4	0	0	0	0	2	0	0
	その他	477	433	9	5	1	0	1	0	0	0	0	0

(平成 21 年度調査結果)

Ⅲ. 食品健康影響評価

ニッケルの経口曝露によるヒトへの健康影響については、急性曝露の影響や皮膚過敏性についての知見はあるが、それ以外の知見は得られていない。一般に、ヒトで最もよくみられるニッケルの影響は、アレルギー性接触皮膚炎である。

発がん性については、水溶性ニッケル化合物を経口投与した慢性毒性試験において、投与に関連した腫瘍の増加は認められていない。一方、水溶性ニッケル化合物が動物に対して経口投与により発がん作用を示すという証拠はないが、ラットに対して飲水投与による腎発がんプロモーターとしての作用を示唆する限られた証拠があるという報告がある。また、IARC において、ニッケル化合物はグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類されている。しかし、これは吸入曝露によるものであり、ニッケルの経口曝露による発がんリスクについては証拠がない。

ニッケル化合物のうち、経口曝露の対象となる水溶性ニッケル化合物の遺伝毒性については、*in vitro* 試験において各種の哺乳動物培養細胞に対して DNA 損傷、遺伝子突然変異、染色体異常を誘発する。*in vivo* 試験でも DNA 損傷性が認められているが、小核試験は総合的に陰性と判断され、生体において染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられた。一方、遺伝子突然変異に関する *in vivo* 試験の報告は確認されず、現時点では不明である。

以上のことから、経口曝露での発がん性については現時点では判断できないと考えられ、非発がん影響に基づき TDI を算出することが適切であると判断した。

実験動物に対する各種の反復投与毒性試験のうち、ラットにおける硫酸ニッケル六水和物水溶液の 104 週間 (1 回/日) 強制経口投与試験では、有意な用量依存的な

体重増加抑制及び生存率の減少が認められ、NOAELはニッケルとして2.2 mg/kg 体重/日と判断された。このNOAELに不確実係数100（種差、個体差各10）を適用すると、TDIはニッケルとして22 µg/kg 体重/日と算出される。

また、ラットにおける硫酸ニッケル六水和物の強制経口投与による二世世代生殖・発生毒性試験では、最高用量（ニッケルとして2.2 mg/kg 体重/日投与群）で、雌雄生殖器官、生殖行動、出生児の成長・発達、着床後/周産期死亡率への有意な影響はみられず、NOAELはニッケルとして2.2 mg/kg 体重/日と判断された。このNOAELに不確実係数100（種差、個体差各10）を適用すると、TDIはニッケルとして22 µg/kg 体重/日と算出される。

なお、これら2試験のNOAELよりも低い用量における有害影響が、ラット二世世代生殖・発生毒性試験（参照55）、ラット三世世代生殖・発生毒性試験（参照56）で認められている。

ラット二世世代生殖・発生毒性試験では、1.3 mg/kg 体重/日（ニッケルとして）投与群で第2回目の妊娠出産後1日での一腹当たりの死亡児数の増加が認められているが、生後21日目での死亡児数は中用量群まで有意差がなく、第1、2回の妊娠・保育を通じた次世代への影響は高用量群（31.6 mg/kg 体重/日（ニッケルとして））のみに生じたと判断されることから、NOAELは中用量群の6.8 mg/kg 体重/日（ニッケルとして）が適切であると考えられた。

ラット三世世代生殖・発生毒性試験では、0.2 mg/kg 体重/日（ニッケルとして）投与群で各世代の同腹児数のわずかな減少が認められているが、これは餌や飲水中に含まれた微量金属（セレン、ヒ素、鉛等）との相互作用がニッケルの毒性に寄与したと考えられること、更に単一用量の試験であることから信頼性に乏しいと考えられた。

一方、ヒトにおいては、ニッケルに高感受性の空腹状態の患者（ニッケル皮膚炎女性20名）に対して、ニッケル（⁶¹Ni（ニッケルとして12 µg/kg 体重））を単回飲水投与し、手の湿疹の悪化や丘疹の拡大を調べた試験では、手の湿疹の悪化が20名中9名、斑点状丘疹の拡大が20名中3名にみられたことに基づき、LOAELはニッケルとして12 µg/kg 体重/日と判断された。

上述の、実験動物に対する104週間強制経口投与試験、二世世代生殖・発生毒性試験から得られたNOAELに基づくTDIは、ニッケルに対してアレルギー性皮膚炎となったヒトの保護には十分でないと考えられる。そこで、空腹時に、ニッケルに高感受性のヒトへの飲水投与による皮膚への影響に基づくLOAEL（ニッケルとして12 µg/kg 体重/日）をもとにTDIを算出することとした。この値は、ニッケルを飲水投与された空腹の患者での急性LOAELであるが、空腹時の胃における飲料水由来のニッケルの吸収率は食物からの吸収率の10~40倍という報告もある。このことから、胃の中に食物がある状態では吸収がかなり低下すると考えられ、その場合のLOAELは、空腹時にニッケルに曝露したこの試験のLOAELよりもおそらく高く、当該LOAEL値はNOAELに近いLOAELと考えられる。そこで、LOAELを用いたことに関して不確実係数3を適用し、感受性の高いヒトへの曝露に基づく値であるため、個体差に関する不確実係数は適用しないことにした。

以上より、ニッケルのTDIを4 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI	4 µg/kg 体重/日	
	(TDI 設定根拠)	空腹状態のニッケル皮膚炎女性への飲水投与試験
	(動物種)	ヒト
	(投与方法)	単回飲水投与
	(LOAEL 設定根拠所見)	手の湿疹の悪化、斑点状丘疹の拡大
	(LOAEL)	12 µg/kg 体重/日
	(不確実係数)	3 (NOAEL に近い LOAEL の使用 3)

<参考>

ニッケルの水質管理目標値の上限である濃度 0.01 mg/L の水を体重 50kg の人が 1 日当たり 2L 摂取した場合に、1 日当たり体重 1kg の摂取量は、0.4 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 4 µg/kg 体重/日の 10 分の 1 である。

表 20 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Ni /kg 体重/日)	NOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	LOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	備考
亜 a	ラ ッ ト O.S.U. brown 性別不明 6	離乳直後から 6 週間混餌投 与	体重増加抑制、ヘモグロビン 量減少、血漿 ALP 減少(25-)			酢酸ニッケル
亜 b	ラ ッ ト SD 雄 8	13 週間飲水 投与	肝臓の絶対/相対重量の減少 (11.2-)、リンパ球(T 細胞及び B 細胞)の誘導(4.5-)	4.5[U]	11.2[U]	硫酸ニッケル 六水和物
亜 c	ラ ッ ト F344 雌雄 10	90 日間強制 経口投与	雌の体重増加抑制(11-)、雄の 体重増加抑制(7-)		7(雄) 11(雌) [U]	硫酸ニッケル 六水和物
亜 d	ラ ッ ト SD 雌雄 30	90 日間強制 経口投与	雄:死亡、体重及び摂餌量減 少、腎臓・肝臓・脾臓の絶対 重量減少(35-) 雌:死亡、体重減少、右腎臓の 絶対重量の減少(35-)	5[E] 1.2[T]	35[E] 8.6[T]	塩化ニッケル 六水和物
亜 e	ラ ッ ト Wistar 雄雌 20	6 か月間飲水 投与	腎相対重量増加、尿中アルブ ミン量増加(雌,7.6)		7.6 [U]	硫酸ニッケル
慢 a	ラ ッ ト Wistar 雄雌 25	2 年間混餌投 与	体重増加抑制(雄 50-)、体重増 加抑制、肝臓相対重量減少、 心臓相対重量増加(雌 50-)	5[W] 10[U]	100[U]	硫酸ニッケル 六水和物 WHO(19 93) の 根 拠データ
慢 b	ラ ッ ト F344 雌雄 60	104 週間強制 経口投与	雄:有意な用量依存的体重増 加抑制(6.7-)、用量依存的体重 増加抑制(2.2-) 雌:有意な用量依存的体重増 加抑制及び生存率減少(6.7-)、 用量依存的体重増加抑制及び 生存率減少(2.2-)	2.2[U]	6.7[U]	硫酸ニッケル 六水和物
慢 d	イヌ ビーグル 雄雌 3	2 年間混餌投 与	雌雄 ; 体重増加抑制、腎臓・ 肝臓の相対重量増加、肺の病 理学的変化(62.5)	25[W] 75[U]	188[U]	硫酸ニッケル
免	マ ウ ス B6C3F ₁ 雌 10	180 日間飲水 投与	、胸腺皮質サイズの減少 (中 程度の胸腺萎縮、胸腺重量減 少) (44-)		44[W,U] 25[U]	硫酸ニッケル 25; 硫 酸 ニッケル 六水和物 と仮定し た換算値 [U]

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Ni /kg 体重/日)	NOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	LOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	備考
生 a	ラット SD 雄雌 8	一世代強制経 口投与; F ₀ 世 代の交配開始 の 2 週間前か ら F ₁ 世代の 出生後 21 日 まで	児動物の着床後/周産期の統 計学的死亡率の上昇(2.2-、 6.7-で有意)		2.2[U] (児動物)	硫酸ニッケル 六水和物
生 b	ラット SD 雌 25~28	二世代強制経 口投与; F ₀ に 交配~妊娠~ F ₁ 離乳時ま で、F ₁ 離乳後 ~F ₂ 離乳ま で F ₁ に	親・児; 雌雄生殖器官、生殖 行動、出生児の成長・発達へ の影響なし(2.2) 児; F ₁ の着床後/周産期死亡率 の高値(有意差なし)(2.2)	2.2[A](親 動物、児動 物)		硫酸ニッケル 六水和物
生 c	ラット SD 雄雌 30	二世代飲水投 与; F ₀ の交配 前 90 日から F ₂ の離乳ま で	F ₁ の 3-7 週齢での用量依存的 死亡率増加(31-)、F ₁ 交配での 用量依存的に一腹当たり生存児 数減少と一腹当たり死亡率増 加(52のみ有意)	7[W]		塩化ニッケル 六水和物 飼育室温 湿度逸脱 のため Ni の影 響判断は 困難(W)
生 d	ラット LE 雌 34	二世代飲水投 与; 交配前 11 週間~2 回 の妊娠期間 (G ₁ , G ₂)・2 回 の授乳期間 (L ₁ , L ₂)まで	L ₂ (1.3、31.6)の一腹当たり死 亡児割合の有意な増加、L ₂ の 一腹当たり死亡児数の有意な 増加(1.3-)		1.3[A]	塩化ニッケル 六水和物
生 e	ラット Wistar 雄雌 30	三世代混餌投 与; 11 週間混 餌投与し、同 じ投与量群の 雌雄で連続 7 日間、3 クー ル(計 21 日) の交配	親; F ₀ の体重増加抑制(50) 児; F ₀ 及び F ₁ の離乳時の体重 増加抑制 (50)	40[U] (親動物)		硫酸ニッケル 六水和物 投与量は 推定値 [U]
生 f	ラット LE 雄雌 5	三世代飲水投 与	各世代の同腹児数のわずかな 減少(0.2)		0.2	水溶性ニッ ケル塩

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Ni /kg 体重/日)	NOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	LOAEL (mg Ni/kg 体重/日)	備考
急 ヒト	ヒト ニッケル 皮膚炎女 性 20	単回飲水投与	手の湿疹の悪化 (20 名中 9 名)、斑点状丘疹の拡大 (20 名中 3 名) (0.012)		0.012 [W,U]	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、免：免疫毒性試験、生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[W]：WHO、[U]：EU-RAR、[E]：US EPA/IRIS、[T]：ATSDR

本評価書中で使用した略号については次にならった。

ALP	アルカリホスファターゼ
ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
EPA	米国環境保護庁
F344 ラット	Fischer344 ラット
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
LE ラット	Long-Evans ラット
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RfD	参照用量
SCE	姉妹染色分体交換
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
TDI	耐容一日摂取量

<参照>

- 1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000
- 3 WHO: World Health Organization. Nickel in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/55. 2005
- 4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth edition.2011
- 5 EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Nickel, soluble salts (CASRN Various) , Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 12/01/1996, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 08/01/1994.Available online at <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0271.htm> 19986
- 6 ATSDR Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. August 2005.
- 7 IARC International Agency for Research on Cancer: Nickel and nickel compounds. Lyon, 2011; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C, A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts.).
- 8 WHO IPCS International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 108. Nickel. 1991
- 9 EU (2008) Nickel Sulphate risk assessment. Final version March 2008. Prepared by the Danish Environmental Protection Agency for the European Union.
- 10 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.115 ニッケル化合物 2008 年 7 月
- 11 Tallkvist J, Wing AM, Tjälve H: Enhanced intestinal nickel absorption in iron-deficient rats. Pharmacology & toxicology 1994;75:244-249
- 12 Foulkes EC, McMullen DM: On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum. Toxicology 1986;38:35-42
- 13 Whanger PD: Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral contents in rats. Toxicology and applied pharmacology 1973;25:323-331
- 14 Sarkar B: Nickel metabolism. In: Sunderman FW Jr, ed. Nickel in the human environment Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1984;pp.367-384 (IARC Scientific Publications No. 53)
- 15 Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y: Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. Biological trace element research 1995;49:43-52

- 16 Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM, Creason J : Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1989;191:5-11
- 17 Solomons NW, Viteri F, Shuler TR, Nielsen FH: Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *The Journal of nutrition* 1982;112:39-50
- 18 Nielsen GD, Soderberg U, Jorgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE et al.: Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1999;154(1): 67-75.
- 19 McNeely MD, Nechay MW, Sunderman FW Jr: Measurements of nickel in serum and urine as indices of environmental exposure to nickel. *Clinical chemistry* 1972;18:992-995
- 20 Casey CE, Robinson MF: Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. *Br J Nutr* 1978;39:639-646
- 21 Nielsen GD, Andersen O, Jensen M: Toxicokinetics of nickel in mice studied with the gamma-emitting isotope ⁵⁷Ni. *Fundamental and applied toxicology* 1993;21:236-243
- 22 Severa J, Vyskocil A, Fiala Z, Cizkova M: Distribution of nickel in body fluids and organs of rats chronically exposed to nickel sulphate. *Human and experimental toxicology* 1995;14:955-958
- 23 Sunderman FW Jr, Shen SK, Mitchell JM, Allpass PR, Damjanov I : Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 1978;43:381-390
- 24 Dostal LA, Hopfer SM, Lin SM, Sunderman FW Jr: Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk. *Toxicology and applied pharmacology* 1989;101:220-231
- 25 Hopfer SM, Fay WP, Sunderman FW Jr: Serum nickel concentrations in hemodialysis patients with environmental exposure. *Annals of clinical laboratory science* 1989;19:161-167
- 26 Nixon DE, Moyer TP, Squillace DP, McCarthy JT: Determination of serum nickel by graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman-effect background correction: values in a normal population and a population undergoing dialysis. *Analyst* 1989;114:1671-1674
- 27 Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RF: Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Sci Total Environ* 1994;148:243-251
- 28 高松伸枝, 有田孝司, 村松毅 : 全身型金属アレルギーの食事指導 - 食物アレルギー代替食品・健康食品におけるニッケル, クロム, コバルト, スズ, 亜鉛含有量について - *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2 (3) : 2008; 160-166
- 29 Casey CE, Neville MC: Studies in human lactation 3: molybdenum and nickel in human milk during the first month of lactation¹⁻³. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1987;45:921-926

- 30 Gunshin H, Yoshikawa M, Doudou T, Kato N: Trace Element in Human Milk, Cow's Milk, and Infant Formula. *Agricultural and Biological Chemistry* 1985; 49(1):21-26
- 31 Marzouk A, Sunderman FW Jr: Biliary excretion of nickel in rats. *Toxicology letters* 1985;27:65- 71
- 32 Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O: Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HI, Menné T, eds. *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc. 1989;pp. 9-35
- 33 FDRL (1983): Acute oral LD50 study in rats. Study No.7702A submitted to NiPERA 1983. Food and Drug Research Laboratories. Inc. Waverly, N.Y., U.S.A.,
- 34 Sanford WE, Nieboer E, Bach P, Stace B, Gregg N. & Dobrota M. The renal clearance and toxicity of nickel. In: *Fourth International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, Abstracts*, Espoo, Finland, 5-9 September 1988, Helsinki, Institute of Occupational Health, p.17.
- 35 Obone E, Chakrabarti SK, Bai C, Malick MA, Lamontagne L, Subramanian KS: Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 1999;57(6):379-401.
- 36 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: 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. 2002
- 37 ABC (American Biogenics Corp.). 1986. Ninety-day gavage study in albino rats using nickel. Draft Final Report submitted to Research Triangle Institute, P.O. Box 12194, Research Triangle Park, NC 27709.
- 38 Vyskocil A, Viau C, Cizková M: Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Human & experimental toxicology* 1994; 13:689-693
- 39 Aitio A: Nickel and nickel compounds. Stockholm, National Institute of Working Life, Nordic Council of Ministers, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 1995; 61pp. (Arbete och hälsa 26)
- 40 Sunderman FW Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman FW Jr, ed. *Nickel in the human environment*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp127-142 (IARC Scientific Publications No. 53)
- 41 Rodriguez RE, Misra M, Diwan BA, Riggs CW, Kasprzak KS: Relative susceptibility of C57BL/6, (C57BL/6xC3H/He)F1, and C3H/He mice to acute toxicity and carcinogenicity of nickel subsulfide. *Toxicology* 1996;107:131-140
- 42 Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF, Hennigar GR Jr: Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *Journal of food science and technology* 1976;13:181-187
- 43 Rush, R.E.: A Two-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Fischer 344 Rats With Nickel Sulfate Hexahydrate, Study No. 3472.7. Final Report to NiPERA, July 1, 2005. Charles River Laboratories-Ohio
- 44 Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR: Oral carcinogenicity study with nickel

- sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(2):126-137.
- 45 Schroeder HA, Mitchener M, Nason AP: Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. *The Journal of nutrition* 1974;104:239-243
 - 46 Goodman JE, Prueitt RL, Dodge DG, Thakali S: Carcinogenicity assessment of water-soluble nickel compounds. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(5):365-417.
 - 47 Kurokawa Y, Matsushima M, Imazawa T, Takamura N, Takahashi M, Hayashi Y. Promoting effect of metal compounds on rat renal tumorigenesis. *Int J. Toxicol* 1985; 4: 321-330
 - 48 Sikora J, Zeromski J: The effects of nickel compounds on mitogen dependent human lymphocyte stimulation. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 1995;8:79-85.
 - 49 Smialowicz RJ, Rogers RR, Roddle MM, Stott GA. Immunologic effects of nickel: I. Suppression of cellular and humoral immunity. *Environ Res* 1984;33:413-427.
 - 50 Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL et al.: Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *Journal of toxicology and environmental health* 1988;24:356-372
 - 51 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: 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. 2000
 - 52 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: 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. 2000
 - 53 RTI, Research Triangle Institute: Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water: Fertility and reproductive performance of the F1 generation. Final study report (III of III). Research Triangle Park, NC: Office of Solid Waste Management, U.S. Environmental Protection Agency. 1988
 - 54 Velazquez SF, Poirer KA: Problematic risk assessments for drinking water contaminants: selenium, aldicarb, and nickel. In: Wang RGM, ed. *Water contamination and health. Integration of exposure assessment, toxicology, and risk assessment.* New York, NY, Dekker, 1994;pp. 467-495 (Environmental Science and Pollution Control Series, Vol. 9)
 - 55 Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL: Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environmental research* 1993;61:200-211
 - 56 Schroeder HA, Mitchener M: Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Archives of environmental health* 1971;23:102-106
 - 57 Jacquet P, Mayence A: Application of the in vitro embryo culture to the study of the mutagenic effects of nickel in male germ cells. *Toxicology letters* 1982;11:193-197

- 58 TERA: Toxicological review of soluble nickel salts. Research Triangle Park, NC, Toxicology, Excellence for Risk Assessment. (<http://www.tera.org/vera/ni%20main%20text.pdf>), 199959 Arlauskas A, Baker RS, Bonin AM, et al. Mutagenicity of metal ions in bacteria. *Environ Res* 1985;36:379-388.
- 60 Singh I.: Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 1984;137:47-49.
- 61 Amacher DE, Paillet SC.: Induction of trifluorothymidine resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. *Mutat Res* 1980;78:279-288.
- 62 McGregor DB, Brown A, Cattanch P, Edwards I, McBride D, Riach C et al.: Responses of the L5178Y TK+/TK- mouse lymphoma cell forward mutation assay. III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988;12:85-154.
- 63 Fletcher GG, Rossetto FE, Turnbull JD, Nieboer E.: Toxicity, uptake, and mutagenicity of particulate and soluble nickel compounds. *Environ Health Perspect* 102(suppl 3) 1994:69-79.
- 64 Hartwig A, Beyersmann D.: Enhancement of UV-induced mutagenesis and sister-chromatid exchanges by nickel ions in V79 cells: Evidence for inhibition of DNA repair. *Mutat Res* 1989;217:65-73.
- 65 Miyaki M, Akamatsu N, Ono T, Koyama H.: Mutagenicity of metal cations in cultured cells from Chinese hamster. *Mutat Res.* 1979;68:259-263.
- 66 Larramendy ML, Popescu NC, DiPaolo JA.: Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strands. *Environ Mutagen* 1981;3:597-606.
- 67 Sen P. and Costa M.: 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* 1985;45:2320-2325
- 68 Sen P, Conway K, Costa M.: Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. *Cancer Res* 1987;47:2142-2147.
- 69 Andersen O.: Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage cell line. *Environ Health Perspect.* 1983;47:239-253.
- 70 Ohno H, Hanaoka F, Yamada M.: Inducibility of sister chromatid exchanges by heavy metal ions. *Mutat Res* 1982; 104:141-145.
- 71 Wulf HC.: Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to nickel and lead. *Dan Med Bull* 1980;27:40-42.
- 72 Wozniak K, Blasiak J.: Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride. *Mutat Res* 2002;514(1-2):233-243.
- 73 Hamilton-Koch W, Snyder RD, Lavelle JM.: Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Chem Biol Interact* 1986;59:17-28.

- 74 Miura T, Patierno SR, Sakuramoto T.: Morphological and neoplastic transformation of C3H/10t1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. *Environ Mol Mutagen* 1989;14:65-78.
- 75 DiPaolo JA, Casto BC.: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979;39:1008-1013.
- 76 Benson JM, March TH, Hahn FF, Seagrave, J.C., Divine, K.K. and Belinsky, S.A.: 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. 2002
- 77 Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Grover P: In vivo genotoxic effect of nickel chloride in mice leukocytes using comet assay. *Food Chem Toxicol* 2004;42(5):751-757.
- 78 Stinson TJ, Jaw S, Jeffery EH and Plewa MJ: The relationship between nickel chloride-induced peroxidation and DNA strand breakage in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1992;117:98-103.
- 79 Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H.: 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. *Mutat Res* 1997;389:3-122.
- 80 Covance Laboratories, Inc.: In vivo rat micronucleus assay with nickel sulfate hexahydrate. Study Number 7454-100 submitted to NiPERA, 4. August, 2003. Vienna, Virginia: Covance Laboratories, Inc.
- 81 Oller AR, Erexson G: Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. *Mutat Res* 2007;626(1-2):102-110.
- 82 Dhir H, Agarwal K, Sharma A, Talukder G.: Modifying role of *Phyllanthus emblica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Lett* 1991;59:9-18.
- 83 Deknudt GH, Leonard A.: Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. *Toxicology* 1982;25:289-292.
- 84 Daldrup T, Haarhoff K, Szathmary SC : [Fatal nickel sulfate poisoning.] Beiträge zur Gerichtlichen Medizin, 1983;41:141-144 (in German with English summary).
- 85 Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T: Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *American journal of industrial medicine* 1988;14:257-266
- 86 Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G et al.: Acute nickel intoxication by dialysis. *Annals of internal medicine* 1980;92:631- 633
- 87 Nielsen NH, Menné T: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population *Acta Dermato Venereologica* 1992;72:456-460
- 88 Menné T, Christophersen J, Green A: Epidemiology of nickel dermatitis. In: Maibach HI, Menné T, eds. *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1989;pp109-115

- 89 Fors R, Persson M, Bergström E, Stenlund H, Stymne B, Stenberg B: Nickel allergy--prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. *Contact Dermatitis* 2008;58(2):80-87.
- 90 Rietschel RL, Fowler JF, Warshaw EM, Belsito D, DeLeo VA, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Pratt M, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Zug KA: Detection of nickel sensitivity has increased in North American patch-test patients. *Dermatitis* 2008 ;19(1):16-19.
- 91 Allenby CF, Goodwin BF: Influence of detergent washing powders on minimal eliciting patch test concentrations of nickel and chromium. *Contact dermatitis* 1983;9:491-499
- 92 Veien NK, Menné T: Nickel contact allergy and nickel-restricted diet. *Seminars in dermatology* 1990;9:197-205
- 93 Jordan WP, King SE : Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1979;1:506-508
- 94 Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JAA.: Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *British journal of dermatology* 1986;115:33-38
- 95 Hindsén M, Christensen OB, Möller H: Nickel levels in serum and urine in five different groups of eczema patients following oral ingestion of nickel. *Acta Dermato Venereologica* 1994;74:176-178
- 96 Nielsen GD, Jepsen LV, Jorgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F: Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *British journal of dermatology* 1990;122:299-308
- 97 Sjöwall P, Christensen OB, Möller H : Oral hyposensitization in nickel allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1978;17:774-778
- 98 Panzani RC, Schiavino D, Nucera E, Pellegrino S, Fais G, Schinco G et al.: Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results *International archives of allergy and applied immunology* 1995;107:251-254
- 99 Bagot M, Charue D, Flechet ML, Terki N, Toma A, Revuz J: Oral desensitization in nickel allergy induces a decrease in nickel-specific T-cells. *European journal of dermatology* 1995;5:614-617
- 100 Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M: Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element. *Contact dermatitis* 1988;19:202-205
- 101 Santucci B, Mnna F, Cannistraci C, Cristaudo A, Capparella R, Bolasco A et al.: Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after long prolonged oral administration. *Contact dermatitis* 1994;30:97-101
- 102 Kaaber KT, Menné T, Tjell JC, Veien, N. Antabuse treatment of nickel dermatitis. Chelation – a new principle in the treatment of nickel dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 221-228.
- 103 Cronin E, Di Michiel AD, Brown SS : Oral Challenge in nickel in nickel-sensitive women with hand eczema. In: *Nickel Toxicology*. Brown SS, Sunderman FW Jr (Eds.) Academic Press, New York. 1980; 149-162.

- 104 Jordan WP, King SE . Nickel feeding in nickel sensitive patients with hand eczema. J Am Acad Dermatol 1 1979; 506-508.
- 105 Jensen CS, Menne T, Lisby S, et al.: Experimental systemic contact dermatitis from nickel: A dose-response study. Contact Dermatitis 2003;49(3):124-132.
- 106 Hindsén M, Bruze M, Christensen OB: Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. Journal of the American Academy of Dermatology 2001;44(4): 616-623.
- 107 WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition.2004
- 108 EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS). Nickel refinery dust (no CASRN), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 01/01/1991. Available online at <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0272.htm>
- 109 EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS). Nickel refinery dust (CASRN 12035-72-2), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 01/01/1991. Available online at <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0273.htm>
- 110 EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS). Nickel carbonyl (CASRN 13463-39-3), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 03/01/1991. Available online at <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0274.htm>
- 111 Smith MK, JA George, HF Stober and GL Kimmel: Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. Fund. Appl. Toxicol. 1990. Preliminary unpublished draft.
- 112 日本水道協会：水道統計 平成 21 年度 2009