平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名：シアナミド**

**CAS No.：420-04-2**

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

## 要　約

シアナミドの急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）はラット経口で 223mg/kg（GHS 区分 3）、ウサギ経皮で 848 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入（ミスト）で >1000 mg/m$^3$/4H（GHS 区分 4 以上）であった。経口および経皮による急性毒性値は、劇物に該当する。また、シアナミドは皮膚および眼に刺激性を示すものの、劇物指定が考慮される GHS 区分 1（不可逆的な重篤な損傷）には該当しない。以上より、シアナミドは劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU CLP）とも合致している。

## 1.　目的

本報告書の目的は、シアナミドについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に $LD_{50}$ 値や $LC_{50}$ 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

## 2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた $LD_{50}$/$LC_{50}$ 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

### 2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD) : アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性, 毒性を含む総合簡易情報 [日本語版 : http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版 : http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home]

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002) : NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS : ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

### 2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) (現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供 [RightAnswer 、http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）: OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]

- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
  [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
  EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
  [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書
  [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
  [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）
  [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム
  [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト
  [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト
  [http://www.google.co.jp/]

### 2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU CLP[分類・表示・包装]分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類
  [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]
  [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書としてACGIH および MAK が認められた。さらに、欧州食品安全機関（EFSA）および米国カリフォルニア州環境保護局（Calf-EPA）の評価書も認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

| 情報源 | 収載 | 情報源 | 収載 |
|---|---|---|---|
| ・ CD (資料 1) | : あり | ・ ATSDR | : なし |
| ・ ICSC (資料 2) | : あり | ・ CICAD | : なし |
| ・ NFPA (資料 3) | : あり | ・ EURAR | : なし |
| ・ CRC (資料 4) | : あり | ・ SIDS | : なし |
| ・ Merck(資料 5) | : あり | ・ EHC | : なし |
| ・ ChemID (資料 6) | : あり | ・ ACGIH (資料 13) | : あり |
| ・ GESTIS (資料 7) | : あり | ・ MAK (資料 14) | : あり |
| ・ RTECS (資料 8) | : あり | ・ JECDB | : なし |
| ・ HSDB (資料 9) | : あり | ・ Cal-EPA(資料 15)* | : あり |
| ・ IUCLID (資料 10) | : あり | ・ Encycl Tox（資料 16)** | : あり |
| ・ SAX (資料 11) | : あり | ・ Pest Manu（資料 17)# | : あり |
| ・ Patty (資料 12) | : あり | ・ EFSA (資料 18)## | : あり |
| ・ TDG (資料 19) | : あり | ・ ESIS (資料 20) | : あり |

*: California Environmental Protection Agency, RISK CHARACTERIZATION DOCUMENT

**: Encyclopedia of Toxicology, Elsevier, 2005

#: Pesticide Manual, BCPC, 2003., ##: European Food Safety Authority

## 3.1. 物理化学的特性（資料 1-7, 18）

### 3.1.1. 物質名

和名：シアナミド、カルバミン酸ニトリル、カルボジイミド

英名：Cyanamide, Carbamonitrile, Hydrogen cyanamide, Carbodiimide, Carbimide, Cyanogenamide, Amidocyanogen

### 3.1.2. 物質登録番号

CAS：420-04-2

RTECS：GS5950000

UN TDG： 2811

ICSC：0424

EC (Annex I Index)：206-992-3 ( 615-013-00-2 )

### 3.1.3. 物性

分子式：$NH_2CN$

分子量：42.0

構造式：図 1

外観：無色の吸湿性、潮解性の結晶

密度：1.28 g/cm$^3$ (20℃)

沸点：260℃ で分解

融点：44℃

引火点：141℃(c.c.)

蒸気圧：1.0 Pa (25℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：1.4

水への溶解性：850 g/L（25℃）

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：-0.82

その他への溶解性：エタノールに易溶；エーテル、アセトン、ベンゼンに可溶

安定性・反応性：酸、アルカリ、水分と接触すると分解し、有毒フューム（アンモニア、窒素酸化物、シアン化合物など）を生成。自然重合の可能性。

換算係数：1 mL/m$^3$ (1 ppm) = 1.7 mg/m$^3$ (1.7 μg/L) [1 気圧 25℃]

図 1

### 3.1.4. 用途

合成ゴム、青酸化合物、燻蒸剤、金属清浄剤の製造。殺虫剤、除草剤、洗浄剤、医薬の中間体。農薬（ブドウの休眠芽に覚醒を促し、発芽促進および発芽率の向上を目的とした植物成長調整剤)。メラミン製造原料（シアナミド二量体)。

## 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 6-18）

ChemID（資料 6)、GESTIS（資料 7)、RTECS（資料 8)、HSDB（資料 9)、IUCLID（資料 10)、SAX（資料 11)、Patty（資料 12)、ACGIH（資料 13)、MAK（資料 14)、Calf-EPA（資料 15)、Encycl Tox（資料 16)、Pest Manu（資料 17）及び EFSA（資料 18）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

### 3.2.1. ChemID（資料 6）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 1 |
| マウス | 経口 | 388 mg/kg | 2 |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 3 |
| ラット | 吸入 | LCLo：86 mg/m$^3$/4H* | 2 |

*：シアナミドの蒸気圧が 1.0 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6$ x 0.001 kPa / 101 kPa = 9.9 ppm (= 16.8 mg/m$^3$)と計算され、試験濃度の 86 mg/m$^3$ はミスト曝露と推察される。

### 3.2.2. GESTIS（資料 7）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | —* |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 3 |

*: 不明

### 3.2.3. RTECS（資料 8）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 4 |
| マウス | 経口 | 388 mg/kg | 2 |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | 4 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 4 |
| ラット | 吸入 | LCLo：86 mg/m$^3$/4H* | 2 |

*：シアナミドの蒸気圧が 1.0 Pa (25℃)であることから飽和蒸気濃度は 16.8 mg/m$^3$ と計算され、試験濃度の 86 mg/m$^3$ はミスト曝露と推察される（3.2.1 項参照）。

### 3.2.4. HSDB（資料 9）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 5 |
| ラット | 経口 | 280 mg/kg | 6 |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | 5 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 5 |

### 3.2.5. IUCLID（資料 10）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 1, 7 |
| ラット | 経口 | 約 150 mg/kg* | 8 |
| ラット | 経口 | 223 mg/kg*, # | 9 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 6, 7 |
| ウサギ | 経皮 | 2100-3200 mg/kg* | 10 |
| ウサギ | 経皮 | 848 mg/kg*, ## | 4 |
| ラット | 吸入 | >1000 mg/m$^3$/4H*, $ | 11 |

*： 水溶性シアナミド液剤使用, #：OECD-TG, GLP ; ##：EPA FIFRA 81-2, GLP

$：IUCLID では>1000 mg/L/4H と記載されているが、mg/m$^3$ の誤記と推察。シアナミドの蒸気圧が 1.0 Pa (25℃)であることから飽和蒸気濃度は 16.8 mg/m$^3$ と計算され、試験濃度の 1000 mg/ m$^3$ 超はミスト曝露と推察される（3.2.1 項参照）。

### 3.2.6. SAX（資料 11）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 1 |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | 3 |
| ラット | 吸入 | LCLo：86 mg/m$^3$/4H* | 2 |

*：シアナミドの蒸気圧が 1.0 Pa (25℃)であることから飽和蒸気濃度は 16.8 mg/m$^3$ と計算され、試験濃度の 86 mg/m$^3$ はミスト曝露と推察される（3.2.1 項参照）。

### 3.2.7. Patty（資料 12）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 1 |

### 3.2.8. ACGIH（資料 13）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | 1 |

### 3.2.9. MAK（資料 14）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 雄 100-125 mg/kg、雌 >175 mg/kg | 8 |
| ラット | 経口 | 223 mg/kg # | 9 |
| ウサギ | 経皮 | 2120-3180 mg/kg* | 10 |
| ウサギ | 経皮 | 雄 901 mg/kg、雌 742 mg/kg** | 12 |
| ラット | 吸入 | >1000 mg/m$^3$/4H $ | 11 |

#：OECD-TG

*：半閉塞、無傷あるいは擦過皮膚への 24 時間適用、**：閉塞、毛刈皮膚への 24 時間適用

$：全身曝露、粒子径 1.5 μm 以下（99%）、ミスト曝露と推察（3.2.5 項参照）。

上記既存収集情報以外にいくつかの有益情報が認められたので、以下に記載する。

### 3.2.10 Calf-EPA（資料 15）

本資料は、米国カリフォルニア州の環境保護庁（Calf-EPA）により作成された農薬のリスク判定文書である。

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 雌雄 150 mg/kg* | 8 |
| ウサギ | 経皮 | 2120-3180 mg/kg # | 10 |
| ウサギ | 経皮 | 雄 901 mg/kg、雌 742 mg/kg** | 12 |
| ラット | 吸入 | 雌雄 >1000 mg/m$^3$ *** | 11 |

*：50%水溶性液剤を用い毒性値は 0.285 mL/kg であった（試験承諾）。

**：50%水溶性液剤を用い毒性値は雄で 1.7 mL/kg、雌で 1.4 mL/kg であった（試験承諾）。

***：50%水溶性液剤を用い 2.0 g/m$^3$ で死亡例なし、粒子径は 99%が 1.5 mm 以下（1.5μm の誤記と思われる）、ミスト曝露と推察（3.2.5 項参照）。

#:「特定できず/undetermined」と評価。動物数が 1 群 2 匹と推奨 5 匹よりも少ないため、試験を承諾できず。

### 3.2.11 Encycl Tox（資料 16）

本資料は、毒性学事典（Encyclopedia of Toxicology, 2nd ed, Elsevier, 2005）からの抜粋である。

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | —* |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | —* |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | —* |

*：記載なし

### 3.2.12　Pest Manu（資料 17）

本資料は、農薬事典（Pesticide Manual, 13th ed, BCPC, 2003）からの抜粋である。

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 223 mg/kg* | －$ |
| ウサギ | 経皮 | 848 mg/kg** | －$ |
| ラット | 吸入 | 雌雄 >1 mg/L *** | －$ |

*：49%水溶性液剤 Alzodef で約 300 mg/kg, * *：49%水溶性液剤 Alzodef で約 1700 mg/kg

***：49%水溶性液剤 Alzodef で>13 mg/L, $： 記載なし

### 3.2.13　EFSA（資料 18）

本資料は、欧州食品安全機関（EFSA）により作成された、シアナミドのリスク評価のピアレビューに関する結論文書である。

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 142-223 mg/kg | －* |
| ウサギ | 経皮 | 848 mg/kg | －* |
| ラット | 吸入 | >1 mg/L/4H ** | －* |

*： 記載なし, * *： 全身曝露、最高可能濃度、ミスト

### 3.2.14.　PubMed

キーワードとして、[CAS No. 420-04-2 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

## 3.3.　刺激性に関する情報（資料 7, 10, 12-15, 18）

### 3.3.1.　GESTIS（資料 7）

水溶性液剤は、ウサギ皮膚刺激性試験（OECD-TG 404）で軽度刺激性を示し、ウサギ眼刺激性試験（OECD-TG 405）で強い刺激性を示した（資料 10）。

### 3.3.2.　IUCLID（資料 10）

水溶性液剤 0.5 mL、4 時間適用は、ウサギ皮膚パッチ試験において刺激性を示し（文献 13）、また OECD-TG 404 によるウサギ皮膚刺激性試験（GLP）では、軽度刺激性を示した（文献 14）。水溶性液剤 0.1 mL を適用したウサギ眼刺激性試験では強い刺激性を示した（文献 15, 16）。

### 3.3.3. Patty（資料 12）および ACGIH（資料 13）

皮膚刺激性を示し（文献 1)、ウサギ眼への 100 mg のシアナミド適用は強い刺激性を示した（文献 3)。

### 3.3.4. MAK（資料 14）

50%水溶性液剤をウサギ皮膚に 4 時間閉塞適用した皮膚刺激性試験では、軽度から中等度の刺激性を示し（文献 13)、4 時間半閉塞適用では、軽度刺激性を示した（文献 14)。

また、50%水溶性液剤 0.1 mL をウサギ眼に適用した眼刺激性試験では、強い刺激性を示し（文献 15)、49%水溶性液剤 0.1 mL をウサギ眼に適用した眼刺激性試験では、中等度から強い刺激性を示した（文献 16)。

### 3.3.5 Calf-EPA（資料 15）

50%水溶性液剤 0.5 mL の 4 時間適用は刺激性を示したが（文献 13)、観察期間が短く試験を承諾できない。49%水溶性液剤 0.5 mL の 4 時間適用は刺激性を示した（試験承諾)。スコアは、紅斑で 4 時間後に 6 例全例で 1 または 2（48 時間で消失)。浮腫で 4 時間後に 5/6 例で 1（24 時間後に消失）（文献 14)。

また、50%水溶性液剤 0.1 mL をウサギ眼に適用した眼刺激性試験では刺激性を認めた（試験承諾)。スコアは角膜混濁で 24、48 時間ともに 6 例全例で 1 または 2（7 日間で徐々に消失)。虹彩炎で 24、48 時間ともに 6 例全例で 1、72 時間で 4/6 例が 1（7 日間で消失)。スコア 2 までの結膜炎、スコア 3 までの結膜浮腫も認めらたが、7 日後にはスコア 1 となった（文献 15)。

### 3.3.6 EFSA（資料 18）

皮膚および眼刺激性物質（R38/36）である。

### 3.3.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 420-04-2 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

## 3.4. 規制分類に関する情報（資料 19, 20）

国連危険物分類（資料 19）： 2811 (Toxic solid, Organic, NOS),
Class 6.1 (毒物), Packing group III(容器等級 III)

EU CLP 分類（資料 20）: T; R25 (Toxic if swallowed = GHS Acute Tox Cat. 3), Xn ; R21 (Harmful in contact with skin = GHS Acute Tox Cat. 4) , Xi ; R36/38 (Irritating to eyes and skin = GHS Skin Irrit Cat. 2, GHS Eye Irrit Cat. 2)

## 4. 代謝および毒性機序

シアナミドの主要尿中代謝物は n-アセチルシアナミドである。In vitro 試験からは、シアナミドは青酸化合物に代謝されることが示唆されているが、in vivo 試験からは本代謝経路はヒトでは妥当ではないことが示されている。吸入は早いものの、代謝は不完全で 53%-70%程度と推察される。経口投与後のヒトでの半減期は 2 時間未満と推定されている。シアナミドから青酸化合物が遊離されるとは考えられていない。シアナミドの主要毒性機序は、アルデヒド脱水素酵素の阻害である（資料 7, 9, 14, 16）。カタラーゼがシアナミドの活性代謝物への代謝に関与しているようである（資料 14）。

## 5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

| | |
|---|---|
| (a) 経口 | 毒物：$LD_{50}$ が 50 mg/kg 以下のもの |
| | 劇物：$LD_{50}$ が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの |
| (b) 経皮 | 毒物：$LD_{50}$ が 200 mg/kg 以下のもの |
| | 劇物：$LD_{50}$ が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの |
| (C) 吸入(ガス) | 毒物：$LC_{50}$ が 500 ppm (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm( 4hr)以下のもの |
| 吸入(蒸気) | 毒物：$LC_{50}$ が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの |
| 吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ) | 毒物：$LC_{50}$ が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの |

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

| | |
|---|---|
| 皮膚に対する腐食性 | 劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合 |

| | |
|---|---|
| 眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合） | 劇物:ウサギを用いたDraize試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。 |

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

| 暴露経路 | 急性毒性値（$LD_{50}$, $LC_{50}$） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 区分1 | 区分2 | 区分3 | 区分4 | 区分5 |
| 経口 (mg/kg) | 5 | 50 | 300 | 2000 | 5000 |
| 経皮 (mg/kg) | 50 | 200 | 1000 | 2000 | |
| 吸入(4h)：気体 (ppm) | 100 | 500 | 2500 | 20000 | |
| 吸入(4h)：蒸気 (mg/L) | 0.5 | 2.0 | 10 | 20 | |
| 吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L) | 0.05 | 0.5 | 1.0 | 5 | |
| | 毒物 | | 劇物 | | |

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

| | | | |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | 区分 1 | 区分 2 | 区分 3 |
| | 腐食性（不可逆的損傷） | 刺激性（可逆的損傷） | 軽度刺激性（可逆的損傷） |
| 眼 | 区分 1 | 区分 2A | 区分 2B |
| | 重篤な損傷（不可逆的） | 刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復） | 軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復） |
| | 劇物 | | |

以下に、得られたシアナミドの毒性評価における主要動物の急性毒性情報をまとめる：

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 情報源(資料番号) | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 125 mg/kg | ChemID(6), GESTIS(7), RTECS(8), HSDB(9), IUCLID(10), SAX(11), Patty(12), ACGIH(13), Encycl Tox(16) | 1,4,5,7 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 約 150 mg/kg（雄 100-125 mg/kg 、 雌 >175 mg/kg） | IUCLID(10), MAK(14), Calf-EPA(15) | 8 |
| ラット | 経口 | 223 mg/kg | IUCLID(10), MAK(14), Pest Manu(17) | 9 |
| ラット | 経口 | 142-223 mg/kg | EFSA(18) | － |
| ラット | 経口 | 280 mg/kg | HSDB(9) | 6 |
| ラット | 経皮 | 84 mg/kg | ChemID(6), RTECS(8), HSDB(9), SAX(11), Encyl Tox(16) | 2,4,5 |
| ウサギ | 経皮 | 590 mg/kg | ChemID(6), GESTIS(7), RTECS(8), HSDB(9), IUCLID(10), SAX(11), Encyl Tox(16) | 3,4,5,6,7 |
| ウサギ | 経皮 | 848 mg/kg (雄 901 mg/kg, 雌 742 mg/kg) | IUCLID(10), MAK(14), Calf-EPA(15), Pest Manu(17), EFSA(18) | 4,12 |
| ウサギ | 経皮 | 2100-3200 mg/kg | IUCLID(10), MAK(14), Calf-EPA(15) | 10 |
| ラット | 吸入 | LCLo : 86 mg/m$^3$/4H | ChemID(6), RTECS(8), SAX(11) | 2 |
| ラット | 吸入 | >1000 mg/m$^3$/4H | IUCLID(10), MAK(14), Calf-EPA(15), Pest Manu(17), EFSA(18) | 11 |

経口投与

ChemID、GESTIS、RTECS など 9 つの情報源で引用されているラット $LD_{50}$ 値の 125 mg/kg（文献 1, 4, 5, 7）は、いずれの引用文献も当該資料を含む二次文献であり、原著が確認できない。おそらく次データの $LD_{50}$ 値（約 150 mg/kg：雄 100-125 mg/kg、雌>175 mg/kg）の一部知見に基づいたものと推察するが、妥当性・信頼性の評価ができない。IUCLID、MAK、Calf-EPA で引用されている $LD_{50}$ 値の約 150 mg/kg（雄 100-125 mg/kg、雌>175 mg/kg）（文献 8）は、50%水溶性液剤を用い、その毒性値 0.285 mL/kg から算出されており、妥当な試験と判断されるが GLP 試験ではない。一方、IUCLID、MAK、Pest Manu で引用されている $LD_{50}$ 値の 223 mg/kg（文献 9）は、OECD テストガイドライン 401 に従

った GLP 試験であり、妥当かつ信頼性のあるものと判断できる。引用文献は記載されていないが、欧州食品安全機関（EFSA、資料 18）では、シアナミドのラット経口 $LD_{50}$ 値を 142-223 mg/kg と評価しており、先の $LD_{50}$ 値約 150 mg/kg も含め妥当な試験データと判断していることが伺われる。HSDB の引用による $LD_{50}$ 値の 280 mg/kg（文献 6）は、引用文献が原著ではなく、妥当性・信頼性が評価できない。

以上より、シアナミドのラット経口投与による $LD_{50}$ 値は 223 mg/kg で、これは GHS 区分 3 に該当し、劇物に相当する。

経皮投与

ChemID、RTECS、HSDB など 5 情報源で引用されているラット $LD_{50}$ 値の 84 mg/kg（文献 2, 4, 5）は、いずれの引用文献も当該資料を含む二次文献あるいは入手不可の旧ソ連の書籍であり、原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。ChemID、GESTIS、RTECS(など 7 情報源で引用されているウサギ $LD_{50}$ 値の 590 mg/kg（文献 3-7）は、いずれの引用文献も当該資料を含む二次文献であり、原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。IUCLID、MAK、Calf-EPA など 5 情報源で引用されているウサギ $LD_{50}$ 値の 848 mg/kg（雄 901 mg/kg, 雌 742 mg/kg）（文献 4, 12）は、米国 EPA の FIFRA ガイドライン 81-2 に従った GLP 試験であり、50%水溶性液剤を用いた 24 時間閉塞処理により、その毒性値の雄 1.7 mL/kg、雌 1.4 mL/kg から算出されており、妥当かつ信頼性のあるものと判断できる。IUCLID、MAK、Calf-EPA で引用されているウサギ $LD_{50}$ 値の 2100-3200 mg/kg （文献 10）は、50%水溶性液剤を用いた 24 時間半閉塞処理により 1 群 2 匹で実施されたものであり、その後実施された 1 群 5 匹を用いた同様の試験において得られた $LD_{50}$ 値 848 mg/kg（文献 10）の方が、より信頼性が高いと判断される。事実、EFSA においても 848 mg/kg を採用している。

以上より、シアナミドのウサギ経皮投与による $LD_{50}$ 値は 848 mg/kg で、これは、GHS 区分 3 に該当し、劇物に相当する。ただし、この $LD_{50}$ 値は閉塞適用によるものであり、現在一般的に行われている半閉塞適用では 1000 mg/kg を超えるより高い $LD_{50}$ 値を示すと考えられる。1000 mg/kg 超の $LD_{50}$ 値は、GHS 区分 4 に該当し、劇物には相当しない。

吸入投与

ChemID、RTECS、SAX で引用しているラット LCLo 値の 86 mg/m$^3$/4H（文献 2）は、$LC_{50}$ 値ではないことに加え、原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。IUCLID、MAK、Calf-EPA など 5 情報源で引用している $LC_{50}$ 値>1000 mg/m$^3$/4H（文献 11）は、50%水溶性液剤を用い投与可能最高濃度の 2000 mg/m$^3$（全身曝露、ミスト）で死亡例がなかったことから算出されている。粒子径も計測されており（99%が粒子径 1.5 μm 以下）、妥当な試験と判断される。

以上より、シアナミドのラット吸入投与による $LC_{50}$ 値は 1000 mg/m$^3$/4H を超えるもので、GHS 区分 4 以上に該当し、劇物には相当しない。

皮膚刺激性

GESTIS、IUCLID、MAK、Calf-EPA によると、シアナミドの 50%水溶性液剤 0.5 mL をウサギ皮膚に 4 時間閉塞適用した皮膚刺激性試験では、軽度から中等度の刺激性を示し（文献 13)、4 時間の半閉塞適用した OECD テストガイドライン 404 に従った GLP のウサギ皮膚刺激性試験では、軽度刺激性を示した（文献 14)。また、EFSA では皮膚刺激性物質としている（資料 18)。認められた刺激性は可逆的損傷であり、GHS 区分 2 に該当し、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。

眼刺激性

GESTIS、IUCLID、MAK、Calf-EPA によると、シアナミドの 50%水溶性液剤を用いた OECD テストガイドライン 405 に従ったウサギ眼刺激性試験では、中等度から強い刺激性を示した（文献 16)。また、EFSA では眼刺激性物質としている（資料 18)。認められた刺激性は可逆的損傷であり、GHS 区分 2A に該当し、劇物（GHS 区分 1）には相当しない。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、シアナミドの急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）は経口および経皮でそれぞれ、223 mg/kg（GHS 区分 3）および 848 mg/kg（GHS 区分 3）と判断された。シアナミドは国連危険物輸送分類では他に規定のない毒性固体有機物（Toxic solid, Organic, NOS）としてクラス 6.1（毒物)、容器等級 III とされている。容器等級 III の判定基準は、経口 $LD_{50}$ 値 50～300 mg/kg、経皮 $LD_{50}$ 値 200～1000 mg/kg、吸入 $LC_{50}$ 値（粉塵/ミスト）2.0～4.0 mg/L である。すなわち、シアナミドについてはその経口および経皮 $LD_{50}$ 値に基づき、容器等級 III と判断されたのであろう。また、シアナミドは EU CLP 分類では、T; R25 (Toxic if swallowed = GHS Acute Tox Cat. 3), Xn；R21 (Harmful in contact with skin = GHS Acute Tox Cat. 4) , Xi；R36/38 (Irritating to eyes and skin = GHS Skin Irrit Cat. 2, GHS Eye Irrit Cat. 2)と分類されており、経口毒性および皮膚・眼刺激性については本評価と同じであった。一方、経皮毒性については、GHS 区分 4 としており、半閉塞適用での知見が考慮されたものと推察される（「5. 考察、経皮投与」参照)。

したがって、今回の評価における経口 $LD_{50}$ 値に基づく劇物指定は、国際的分類にも合致したものである。

以上より、シアナミドを劇物に指定することは妥当と判断される。

## 5. 結論

- シアナミドの急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：223 mg/kg（GHS 区分 3)、ウサギ経皮：848 mg/kg（GHS 区分 3)、ラット吸入（ミスト）：>1000 mg/$m^3$/4H（GHS 区分 4 以上)。

- シアナミドの急性毒性値は、経口および経皮経路において劇物に該当する。ただし、経皮ではより適切とされる半閉塞適用によりその毒性が減弱され、劇物には該当しない可能性がある。
- シアナミドは皮膚および眼刺激性物質であるが、劇物指定される GHS 区分 1（不可逆的な重篤な損傷）には該当しない。
- 以上より、シアナミドは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「シアナミド及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

## 6. 文献

原著論文に該当する文献はいずれも入手不可能であったことから、文献は添付していない。


1. Merck Index, 10th ed, 1983; 11th ed., 1989; 12th ed, 1996, Rahway, NJ 07065, Merck & Co., Inc.
2. Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure, Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, Pg. 40, 1982.
3. Toxicology of Drugs and Chemicals, Deichmann, W.B., New York, Academic Press, Inc., Pg. 190, 1969.
4. Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, pg. 695, 2005.
5. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 1016
6. Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology. 3rd ed., Volume 7, pg 291-306, New York, NY: John Wiley and Sons, 1979.
7. RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1986.
8. SKW (Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke Trostberg AG) (1973a) Determination of the acute oral toxicity of cyanamide in albino rats. Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, Zeist, The Netherlands, unpublished study
9. SKW (1994) Assessment of acute oral toxicity with cyanamide in the rat. NOTOX Safety and Environmental Research B. V.,'s-Hertogenbosch, The Netherlands, No. 101688, unpublished study
10. SKW (1973) Acute dermal toxicity study with SKW Cyanamid L 500 in rabbits. Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, Zeist, The Netherlands, No. R 4108, unpublished study
11. SKW (1973) Acute inhalation toxicity study with SKW Cyanamid L 500 in rats. Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, Zeist, The Netherlands,

No. R 4083, unpublished study
12. SKW (1988) Acute dermal toxicity study in rabbits with aqueous hydrogen cyanamide. Hazleton　Laboratories America Inc. Vienna, VA, USA, No. 2319-122, unpublished study
13. SKW (1982) Primary dermal irritation / corrosion test with SKW Cyanamid L 500 in albino rabbits. CIVO Institutes TNO, Zeist, The Netherlands, No. B82-0061-4, unpublished study
14. SKW (1989) Irritant effects on rabbit skin of aqueous hydrogen cyanamide 49% w/w. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, No. 891330D/STB4/SE, unpublished study
15. SKW (1974) Eye irritation test with SKW Cyanamid L 500 in albino rabbits. Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, Zeist, The Netherlands, No. R 4398, unpublished study
16. SKW (1991) Eye irritation to the rabbit of aqueous hydrogen cyanamide 49% w/w. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, No. 91660D/STB 11/SE, unpublished study

## 7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～20

以上