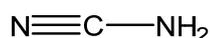


[2] シアナミド

1. 物質に関する基本的事項

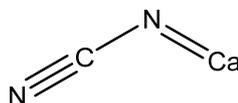
(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： シアナミド
CAS 番号： 420-04-2
化審法官報公示整理番号： 1-139
化管法政令番号： 1-137（改正後政令番号*： 2-036）
RTECS 番号： GS5950000
分子式： CH_2N_2
分子量： 42.04
換算係数： $1 \text{ ppm} = 1.72 \text{ mg/m}^3$ （気体、 25°C ）
構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号

物質名： カルシウムシアナミド
（別の呼称：石灰窒素）
CAS 番号： 156-62-7
化審法官報公示整理番号： 1-121
化管法政令番号： 1-77
RTECS 番号： GS6000000
分子式： CCaN_2
分子量： 80.10
換算係数： $1 \text{ ppm} = 3.28 \text{ mg/m}^3$ （気体、 25°C ）
構造式：



(2) 物理化学的性状

1) シアナミド

シアナミドは無色で潮解性のある針状晶である¹⁾。

融点	45.55°C ²⁾ 、 $45\sim 46^\circ\text{C}$ ^{3),4)} 、 46.1°C (101.325 kPa) ⁵⁾
沸点	140°C (2.5 kPa) ⁴⁾ 、 83°C (67 Pa) ^{3),4)}
密度	1.282 g/cm^3 (20°C) ²⁾ 、 1.23 g/cm^3 (21.4°C) ⁵⁾ 、 1.3 g/cm^3 ⁴⁾
蒸気圧	0.51 Pa (20°C) ⁵⁾ 、 1.0 Pa (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.72 (20°C) (pH=6.8) ⁵⁾ 、 -0.83 (25°C) ⁴⁾ 、 -0.86 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	1.1 (29°C) ²⁾
水溶性 (水溶解度)	$7.75 \times 10^5 \text{ mg/1,000g}$ (15°C) ^{3),4)} 、 $1.00 \times 10^6 \text{ mg/1,000g}$ (43°C) ^{3),4)} 、 $4.444 \times 10^5 \text{ mg/L}$ ⁷⁾

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドは無色の六方晶系晶である¹⁾。

融点	~1,340°C ^{2), 3), 8)} 、 1,145~1,217°C (100 kPa)(分解) ⁹⁾
沸点	昇華 ²⁾ 、1,150~1,200°C (昇華) ^{3), 8)}
密度	2.29 g/cm ³ ^{2), 8)}
蒸気圧	6.1×10 ⁻¹⁷ Pa (MPBVPWIN ¹⁰⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	水中で分解してシアナミドになるため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	水中で分解してシアナミドになるため、モデル計算による推定は行わなかった

(3) 環境運命に関する基礎的事項

1) シアナミド

シアナミドの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性¹¹⁾)

分解率：BOD 0 (-1 ※) % (平均値)、DOC 0% (平均値)、LC-MS 1% (平均値)

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)¹²⁾

(備考：※ 分解度の平均値が負の値に算出されたため、平均値を0としカッコ内にその計算値を示した。)¹²⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

本物質と OH ラジカルとの反応速度定数を推定できないため、大気中の半減期を推定できない¹³⁾。

加水分解性

半減期：1年以上 (pH = 4、7) (25°C)¹⁴⁾、122日 (pH = 9) (25°C)¹⁴⁾

半減期：830日 (pH = 5) (25°C)⁵⁾、1,630日 (pH = 7) (25°C)⁵⁾、490日 (pH = 9) (25°C)⁵⁾

生物濃縮性 (高濃縮性でない¹⁵⁾)

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹⁶⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：4.7 (KOCWIN¹⁷⁾により計算)

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u></p> <p>CO₂発生量：0%（試験期間：4週間、被験物質濃度 95.9 mg/L）⁹⁾</p> <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性（大気中）</u></p> <p>本物質と OH ラジカルとの反応速度定数を推定できないため、大気中の半減期を推定できない¹⁸⁾。</p> <p><u>加水分解性</u></p> <p>残存率：8.1% (2.5 分後)、6.3% (5 分後)、4.4% (10 分後) (初期濃度：200 mg/L) (23°C) (pH = 5)⁹⁾</p> <p>生物濃縮性</p> <p>生物濃縮係数(BCF)：水中で分解してシアナミドになるため、モデルによる推計は行わなかった。</p> <p>土壌吸着性</p> <p>土壌吸着定数(Koc)：水中で分解してシアナミドになるため、モデルによる推計は行わなかった。</p>

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

1) シアナミド

シアナミドの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁹⁾。

表 1.1 シアナミドの製造・輸入数量の推移

年度	2011	2012	2013	2014	2015
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	X ^{b)}	X ^{b)}
年度	2016	2017	2018	2019	2020
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}				

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

シアナミドの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 10t 以上である²⁰⁾。

シアナミドの農薬原体としての国内生産量・輸入量の推移を表 1.2 に示す²¹⁾。

表 1.2 シアナミドの農薬原体としての国内生産量・輸入量の推移

農薬年度	2011	2012	2013	2014	2015
国内生産量(t, kL)	32.7	33.6	22.9	13.9	10.0
輸入量(t, kL)	444.0	514.0	360.0	118.0	169.6
農薬年度	2016	2017	2018	2019	2020
国内生産量(t, kL)	18.6	18.4	14.6	13.4	-a)
輸入量(t, kL)	141.6	140.8	153.6	128.0	128.0

注：a) 不明もしくは出荷・生産がない

医薬品としてのシアナミドは習慣性中毒用剤に分類されている²²⁾。習慣性中毒用剤の生産金額の推移を表 1.3 に示す²³⁾。

表 1.3 習慣性中毒用剤の生産金額の推移^{a), b)}

年	2011	2012	2013	2014	2015
生産金額(千円)	261,129	259,230	268,441	160,556	182,582
年	2016	2017	2018	2019	2020
生産金額(千円)	213,071	229,546	184,028	171,511	156,130

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を、2019年からは製造販売業者を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 生産数量に販売単価を乗じた金額

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.4 に示す¹⁹⁾。

表 1.4 カルシウムシアナミドの製造・輸入数量の推移

年度	2011	2012	2013	2014	2015
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}				
年度	2016	2017	2018	2019	2020
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}				

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

カルシウムシアナミドの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は10t以上である²⁰⁾。

カルシウムシアナミドの農薬原体としての国内生産量・輸入量の推移を表 1.5 に示す²¹⁾。

表 1.5 カルシウムシアナミドの農薬原体としての国内生産量・輸入量の推移

農薬年度	2011	2012	2013	2014	2015
国内生産量(t, kL)	32,390	37,647	29,553	29,664	26,030
輸入量(t, kL)	10,775	7,511	8,168	8,203	- a)
農薬年度	2016	2017	2018	2019	2020
国内生産量(t, kL)	25,528	24,255	26,041	20,724	20,892
輸入量(t, kL)	- a)				

注：a) 不明もしくは出荷・生産がない

カルシウムシアナミドの肥料としての国内生産量・輸入量の推移を表 1.6 に示す²⁴⁾。

表 1.6 カルシウムシアナミドの肥料としての国内生産量・輸入量の推移^{a)}

年度	2011	2012	2013	2014	2015
国内生産量(t)	50,900	43,491	38,245	41,266	30,262
輸入量(t)	3,992	3,518	3,544	2,751	3,371
年度	2016	2017	2018	2019	2020
国内生産量(t)	39,513	42,689	36,753	- b)	- b)
輸入量(t)	2,991	2,815	2,455	- b)	- b)

注：a) 農林水産大臣及び都道府県知事登録肥料及び指定配合肥料について生産量、輸入量を実数として集計したもの。工業用及び飼料用に生産されたものは除かれ輸出用肥料、自家で消費した原料用肥料が含まれる。

b) 公表されていない

② 用途

1) シアナミド

シアナミドの主な用途は、有機合成原料、チオ尿素原料、医薬とされている²⁵⁾ほか、農薬（植物成長調整剤）として利用されている²⁶⁾。医薬としては、慢性アルコール中毒及び過飲酒者に対する抗酒療法に効果を持つ酒量抑制剤である²⁷⁾。

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドの主な用途は、肥料（単肥、配合肥料、化成肥料、速成堆肥用）、農薬（殺虫、殺菌、除草及び植物の病虫害予防用）、工業原料（メラミン、チオ尿素、ジシアンジアミド、グアニル尿素、グアニジンなどの有機合成原料）とされている²⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

1) シアナミド

シアナミドは、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：137）に指定されているが、令和3年10月20日に公布された「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施行令の一部を改正する政令」（令和5年4月1日施

行)により、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質(政令番号:37)に指定される予定。

シアナミドは農薬取締法の登録農薬である。

シアナミドは、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

シアナミドは、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、シアナミドは旧化学物質審査規制法(平成15年改正法)において第二種監視化学物質(通し番号:1009)に指定されていた。

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドは、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質(政令番号:77)に指定されているが、令和3年10月20日に公布された「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施行令の一部を改正する政令」(令和5年4月1日施行)により、除外される予定。

カルシウムシアナミドは農薬取締法の登録農薬である。

カルシウムシアナミドは、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

1) シアナミド

シアナミドは化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2020年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2020 年度）
（シアナミド）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	4	150	0	0	0	11,042	-	8,058	-	-	154	8,058	8,212

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)					
化学工業	4	150	0	0	0	15					届出	届出外	
	(100%)	(100%)				(0.1%)					2%	98%	
医薬品製造業	0	0	0	0	0	11,027							
						(99.9%)							
農業							8,058						
							(100%)						

シアナミドの2020年度における環境中への総排出量は約8.2tとなり、そのうち届出排出量は約0.15tで全体の2%であった。届出排出量のうち0.004tが大気、0.15tが公共用水域（海域）へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に廃棄物への移動量が約11tであった。届出排出量の排出源は、大気及び公共用水域共に化学工業（100%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「令和2年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	4
水域	150
土壌	8,058

2) カルシウムシアナミド

カルシウムシアナミドは化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2020年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.3に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計

はなされていなかった。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2020 年度）
（カルシウムシアナミド）

	届出					届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭				移動体
全排出・移動量	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	0

カルシウムシアナミドの 2020 年度における環境中への総排出量は 0 t であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質は、OH ラジカルとの反応速度定数が得られておらず、媒体別分配割合の予測は行わなかった。

(3) 各媒体中の存在量の概要

シアナミドの環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、表 2.4.2 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.28	0.37	<0.28	0.95	0.28	7/15	全国	2019	4)
		<10	<10	<10	<10	10	0/43	全国	2014	5)
公共用水域・海水	μg/L	0.31	0.35	<0.28	0.61	0.28	7/10	全国	2019	4)
		<10	<10	<10	<10	10	0/4	全国	2014	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 µg/m ³									
室内空気 µg/m ³									
食物 µg/g									
飲料水 µg/L									
地下水 µg/L									
土壌 µg/g									
公共用水域・淡水 µg/L	<u>0.75</u>	0.86	<0.28	<u>1.6</u>	0.28	8/9	大阪府	2018	6) ^{b)}
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 著者から検体値を入手して事務局で算出した地点別の平均値に基づき集計した結果。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の
人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15

m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量	
平均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.28 µg/L 未満程度(2019)(限られた地域で 0.75 µg/L 程度(2018))	データは得られなかった データは得られなかった 0.011 µg/kg/day 未満程度 (限られた地域で 0.030 µg/kg/day 程度)	
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.95 µg/L 程度(2019) (限られた地域で 1.6 µg/L 程度(2018))	0.038 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.064 µg/kg/day 程度)	
食物	データは得られなかった	データは得られなかった		
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった		

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2020 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00088 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)	
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.011	0.038
	参考値 ^{a)}	(0.030)	(0.064)
食物			
土壌			

注：1) 太字の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

- 3) () の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。
a) 限られた地域を対象とした調査結果に基づく曝露量。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.011 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.038 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水の実測データから算出した予測最大曝露量の参考値は、0.064 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

高濃縮性でないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由での曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

シアナミドの水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.95 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.61 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.28 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2019) [限られた地域で 0.75 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある(2018)]	0.95 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2019) [限られた地域で 1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある(2018)]
海 水	0.31 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2019)	0.61 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2019)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 2 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の本物質濃度は 5 分後にはピークに達しており、血漿からの消失半減期は 27 分であった。4 mg/kg を単回強制経口投与したイヌでは 33 分後に血漿中でピーク濃度に達し、消失半減期は 62 分であった¹⁾。

雄ラットに ¹⁴C でラベルした 20 mg/kg を単回強制経口投与した結果、4 日間で投与量の 92.6% が尿中に、2.0% が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄された。胆管をカニューレ処置した雄ラットでは 4 日間で投与量の 86% が尿中に、2.6% が胆汁中に、2.5% が糞中に排泄され、本物質の腸肝循環が示されたが、胆汁中への排泄は主要な排泄経路ではないと考えられた²⁾。

雄ラットに ¹⁴C でラベルした 1、20 mg/kg を単回強制経口投与、1 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した後に ¹⁴C でラベルした本物質 1 mg/kg を単回強制経口投与、¹⁴C でラベルした本物質 1 mg/kg を単回静脈内投与した結果、それぞれ 7 日間で投与した放射活性の 79.0、95.3、82.6、66.9% が尿中に、4.2、2.8、4.1、15.0% が糞中に、10.0、2.3、7.1、10.5% が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄され、糞尿中への排泄のほとんどが 24 時間以内、呼気中への排泄のほとんどが 12 時間以内であった。体内残留はそれぞれ 6.7、3.1、5.5、6.2% であり、1.2% 以上の残留を示した組織はなかった。同様にして実施した雌の試験結果もほぼ同様であったが、雌は雄に比べて呼気中への排泄がやや少なく、その分尿中への排泄が多かった。静脈内投与による糞尿中排泄割合と経口投与による尿中排泄割合に大きな差がなかったことから、経口投与した本物質のほぼ全量が吸収されたと考えられた。また、1 mg/kg の反復投与による影響はみられなかったが、20 mg/kg 群では呼気中への排泄割合が減少したことから、CO₂ への代謝経路の飽和が示唆された。尿中からは 4 種類の代謝物が検出されたが、そのうち投与量の 32~63% を占めた主要な代謝物は *N*-アセチルシアナミドであった。*N*-アセチルシアナミドは糞中からも検出され、静脈内投与群では投与量の約 8% であった²⁾。

雄ラットに 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、22 時間で投与量の 42.7%、48 時間で 45.6% が *N*-アセチルシアナミドとして尿中に排泄された³⁾。

雄イヌに ¹⁴C でラベルした本物質 1.7 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 68~83%、120 時間で 80~99% が尿中に排泄され、糞中への排泄は主要な経路ではなかった。また、1.7 mg/kg を単回静脈内投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 62%、120 時間で 75% が尿中に排泄された。24 時間までの尿中では、放射活性の約 87% が *N*-アセチルシアナミドとして排泄されており、11% が未変化の本物質であった⁴⁾。

ヒトでは、男性ボランティアに 0.3、1、1.5 mg/kg を経口投与した結果、血清中の本物質濃度は 10.5~15.5 分後にピークに達し、消失半減期はそれぞれ 40、77、62 分であった⁵⁾。

男性ボランティアに 0.25 mg/kg を経口投与した結果、12 時間で投与量の 33.2%、48 時間で 40.0% が *N*-アセチルシアナミドとして尿中に排泄された。また、ボランティアの前腕 (32 cm²) に 0.25 mg/kg を 6 時間閉塞塗布した結果、経皮吸収速度は 0.012 mg/cm²/hr と見積もられたが、*N*-アセチルシアナミドとして尿中に排泄された割合は 48 時間で透過量の 7.7% であったことから、経皮吸収は経口に比べて緩慢であると考えられた³⁾。

本物質の Ca 塩 7 mg/kg を単回強制経口投与したラットでは、血清中の本物質濃度は 60 分後

にピークに達した後には減少し、消失半減期は 92 分で、6 時間を通じて肝臓で本物質は検出されなかった^{6,7)}。また、ヒトの胃を模擬した条件下 (pH 1.14~1.16、37°C) では 1 時間で Ca 塩の 92% が加水分解されて本物質になった⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁸⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	125 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	388 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	150 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	100 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	86 mg/m ³ (4 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	84 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	590 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 本物質 Ca 塩の急性毒性⁸⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	158 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	250 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	334 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	220 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	350 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,400 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	> 150 mg/m ³ (4 hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	590 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼及び皮膚を重度に刺激し、気道も刺激する。吸入すると咳、息切れを生じ、経口摂取すると灼熱感、咽頭痛、腹痛を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、眼に入ると充血、痛みを生じる⁹⁾。本物質 Ca 塩は眼及び気道を重度に刺激し、吸入すると咳、灼熱感、咽頭痛、経口摂取すると咽頭痛、のどや胸の灼熱感、皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる¹⁰⁾。本物質 Ca 塩のヒトの最小致死量として 571 mg/kg という報告があった⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、5、10、20、40 mg/kg/day を 28 日間 (7 日/週) 強制経口投与したげっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG407 準拠) の結果、投与に関連した死亡はなかったが、40 mg/kg/day 群の雌雄で被毛の粗剛化がみられ、20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。また、40 mg/kg/day 群の雌雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、雄で赤血球、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な減少、単核球の有意な増加を認め、雄の血清では 20 mg/kg/day 以上の群でグロブリンの有意な減少、40 mg/kg/day 群で総ビリルビン、血中尿素窒素の有意な増加を認めた。剖検の肉眼所見に異常はなかったが、20 mg/kg/day 以上

の群の雌雄で腎臓、20 mg/kg/day 以上の群の雄及び 40 mg/kg/day 群の雌で肝臓、40 mg/kg/day 群の雄で甲状腺/副甲状腺の相対重量に有意な増加を認め、雄では 10 mg/kg/day 以上の群の全数の甲状腺でコロイドの減少、濾胞細胞の過形成、小型化した濾胞の集塊、40 mg/kg/day 群の全数の脾臓でマクロファージの有色化、肝臓で胆管過形成を認め、甲状腺への影響は 5 mg/kg/day 群から、肝臓への影響は 10 mg/kg/day 群からみられた。雌でも 40 mg/kg/day 群のほぼ全数で甲状腺、脾臓への同様の影響を認め、脾臓への影響は 10 mg/kg/day 群から、甲状腺への影響は 20 mg/kg/day 群からみられた¹¹⁾。この結果から、5 mg/kg/day を雄で LOAEL、雌で NOAEL とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、2.5、7.5、30 mg/kg/day を毎日強制経口投与した慢性毒性試験 (U.S. EPA OPP test guideline 83-1 準拠) では、主に 30 mg/kg/day 群で円背姿勢や振戦、被毛の粗剛化がみられ、13 週までに 7.5 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。また、14 週目に実施した血液検査では 2.5 mg/kg/day 以上の群の雌及び 7.5 mg/kg/day 以上の群の雄で血小板の減少、7.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌でリンパ球の増加、30 mg/kg/day 群の雄で赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、血清では 2.5 mg/kg/day 以上の群の雌及び 7.5 mg/kg/day 以上の群の雄でグルコースの減少、7.5 mg/kg/day 以上の群の雌で総タンパク質、アルブミンの減少などに有意差を認め、尿検査では 7.5 mg/kg/day 以上の群の雌雄でケトン体の増加を認めた。このため、17 週目から投与量を 0、1、2.5、7.5 mg/kg/day に減量して 91 週まで投与した。その結果、一般状態への影響は消失し、体重への影響は一時的に改善したものの、30→7.5 mg/kg/day 群では 52 週以降に体重増加抑制がみられ、雌雄の最終体重は有意に低かった。血液への影響は 52 週までに消失したが、試験終了時の血清では 7.5→2.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30→7.5 mg/kg/day 群の雌でトリヨードサイロニン (T3)、30→7.5 mg/kg/day 群の雄でサイロキシシン (T4) が有意に減少し、尿では 7.5→2.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30→7.5 mg/kg/day 群の雌でケトン体の増加がみられた。剖検の肉眼所見に異常はなかったが、30→7.5 mg/kg/day 群の雌雄で甲状腺/副甲状腺、脳、腎臓、肝臓、雄で精巣/精巣上体の相対重量に有意な増加を認め、病理組織検査では 7.5→2.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30→7.5 mg/kg/day 群の雌の甲状腺で軽度から中程度にコロイドが減少して濾胞の小型化の発生率に有意な増加を認めた¹²⁾。この結果から、NOAEL を 2.5→1 mg/kg/day (安全側の評価として 1 mg/kg/day) とする。

ウ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.6、2、6 mg/kg/day を 90 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、各群で死亡はなかったが、6 mg/kg/day 群の雌で試験終了時の体重は有意に低かった。試験期間終了時の血液検査では、2 mg/kg/day 以上の群の雌及び 6 mg/kg/day 群の雄で単核球の増加、6 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、雄で部分トロンボプラスチン時間の減少、雌の血清でアルブミンの減少とコレステロールの増加に有意差を認めた。また、有意差はなかったものの血漿の T3 は 6 mg/kg/day 群の雌雄、T4 は 2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で明らかに低かった。剖検の肉眼所見に異常はなかったが、6 mg/kg/day 群の雄で精巣、雌で胸腺の相対重量に減少を認めた。組織への影響は精巣/精巣上体に限られ、0.6 mg/kg/day 以上の群で精子形成能の低下を示唆

する変化であった。しかし、それらの変化の多くは用量依存性がないか、背景データの範囲内であり、6 mg/kg/day 群の1匹が先天性の停留精巣（片側）、他の1匹も精巣萎縮であったこと、試験終了時のイヌは7~8ヶ月齢で性成熟の境界域にあったことから、精巣/精巣上体への影響については評価が困難と考えられた¹³⁾。そこで、13~14.5ヶ月齢の雄4匹を1群とし、0、0.6、6 mg/kg/day を90日間強制経口投与して精巣/精巣上体への影響を調べた結果、各群の体重や剖検では精巣相対重量に有意差はなかったが、6 mg/kg/day 群の2匹で前立腺及び精巣が小さかった。病理組織検査では6 mg/kg/day 群の2匹で精子形成能の低下や精細管精上皮の変性、2匹の精巣上体で精母細胞の減少、精上皮系細胞残渣などを認めたが、それらの変化は0.6 mg/kg/day 群にはなかった¹⁴⁾。これらの結果から、NOAEL を0.6 mg/kg/day とする。

エ) ビーグル犬雌雄各4匹を1群とし、0、0.1、0.5、2.5 mg/kg/day を2週間（7日/週）強制経口投与し、0、0.2、1、5 mg/kg/day に増量してさらに50週間強制経口投与した試験（OECD TG452、U.S. EPA OPP test guideline 83-1 準拠）の結果、各群で死亡はなかったが、5 mg/kg/day 群の全数で流涎、雄3匹及び雌2匹で振戦、1 mg/kg/day 群の雌1匹で流涎がみられ、5 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。試験期間終了時の血液検査では、1 mg/kg/day 以上の群の雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少、5 mg/kg/day 群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少、単核球の増加、雌でリンパ球の増加、血清では5 mg/kg/day 群の雌雄でアルブミンの減少、雄でT4の減少などに有意差を認めた。剖検では1 mg/kg/day 群の雄1匹、5 mg/kg/day 群の雌2匹の脾臓で淡色域を認め、5 mg/kg/day 群の雌で甲状腺/副甲状腺の相対重量の有意な増加を認めた。病理組織検査では5 mg/kg/day 群の雄3匹及び雌4匹の肝臓でクッパー細胞の褐色色素沈着、雄4匹の胸腺で萎縮、雄2匹の脾臓で髓外造血亢進、精巣で精子無形成、低形成及び慢性活動性炎、精巣上体で精子減少などの発生を認めた¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を0.2 mg/kg/day とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各5匹を1群とし、0、0.15、0.3、0.4、0.8、1、1.6、3%の濃度で本物質Ca塩（純度63%）を餌に添加して7週間投与した結果、0.8%以上の群で雌雄の全数が途中で死亡し、0.15%以上の群の雌雄で著明な体重増加の抑制を認めた。そこで、再度雌雄各5匹を1群とし、0、0.04、0.06、0.08、0.09、0.1、0.12、0.15%の濃度で本物質Ca塩を餌に添加して7週間投与した結果、各群に死亡はなかったが、0.04%以上の群の雄及び0.06%以上の群の雌で体重増加の抑制を認めた。剖検では0.4%群の雌雄の甲状腺が通常の2~3倍にまで肥大しており、病理組織学的検査で著明なびまん性の濾胞過形成を認めた。また、0.06%から0.3%群の雌雄で用量に依存した甲状腺過形成の発生を認め、0.04%群でも雄3匹、雌1匹で過剰なコロイド形成を伴ったごく軽微な過形成がみられた。この他にも0.15%から0.4%群の雌雄の肝臓で胆管過形成もみられた¹⁶⁾。この結果から、LOAEL を0.04%（本物質換算で6.6 mg/kg/day 程度）とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各5匹を1群とし、0、0.15、0.3、0.4、0.8、1、1.6、3%の濃度で本物質Ca塩（純度63%）を餌に添加して7週間投与した結果、3%群で雌雄の全数が途中で死

亡し、0.15%以上の群の雌雄で用量に依存した体重増加の抑制を認めた。病理組織学的検査では1.6%群の雌雄の肝臓でわずかな胆管過形成を認め、雌4匹で限局性の肝細胞壊死、雄で門脈周囲肝細胞の空胞化もみられた¹⁶⁾。この結果から、LOAELを0.15%（本物質換算で65 mg/kg/day程度）とする。

キ) Wistar ラット雌雄各5匹を1群とし、0、148、263、799 mg/m³を2週間（6時間/日、5日/週）頭部に曝露して吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、148 mg/m³以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。また、148 mg/m³以上の群の雌雄で心臓、雄で精巣、148 mg/m³以上の群の雌及び263 mg/m³以上の群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加を認め、主に799 mg/m³群の雌雄の脳及び小脳の水腫性微細空胞形成、肝臓で小葉中心性の混濁腫脹、肺で気管支拡張などがみられた¹⁷⁾。この結果から、LOAELは148 mg/m³（曝露状況で補正26 mg/m³）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄20匹、雌40匹を1群とし、0、2、7、25 mg/kg/dayを雄は交尾前70日から交尾期間まで、雌は交尾前15日から交尾、妊娠、哺育期間を通して強制経口投与した2世代試験では、雌（F₀）の半数は妊娠13日で屠殺し、残りの半数は仔（F₁）を自由に出産させた。その結果、25 mg/kg/day群のF₀雌で体重増加の有意な抑制と受胎率の有意な減少を認め、黄体数及び着床数も有意に少なかった。雄では7 mg/kg/day以上の群で前立腺、25 mg/kg/day群で精巣上体の相対重量が有意に減少したが、精巣重量には変化はなかった。そこで、25 mg/kg/day群のF₀雄20匹と新たに25 mg/kg/dayを15日間強制経口投与した雌20匹をそれぞれ未処置の雌雄と交尾させた結果、25 mg/kg/day群のF₀雄で受胎率が有意に低かったことから、雄の受胎能の低下が原因と考えられた。また、出産させたF₀雌では25 mg/kg/day群で体重増加の有意な抑制と着床数及び出生仔数の有意な減少を認めたが、仔（F₁）の出生時体重や授乳期体重に影響はなかった。各群のF₁への投与は離乳時から開始し、交尾、妊娠、哺育期間を通して仔（F₂）の離乳時まで継続したが、F₁雌雄の体重や身体発育分化、生殖器重量、繁殖成績、F₂の体重などに影響はなく、F₁及びF₂で奇形の発生率増加もなかった。この結果から、NOAELはF₀で7 mg/kg/day、F₁で25 mg/kg/day以上となるが、この差の原因の1つとして著者らは本物質に対するF₁の適応反応が考えられるとしていた¹⁸⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各26匹を1群とし、0、2.5、7.5、30 mg/kg/dayを交尾前14週から雄は交尾期間、雌は交尾、妊娠、哺育期間を通して毎日強制経口投与する計画の2世代試験（U.S. EPA OPP test guideline 83-4 準拠）では、30 mg/kg/day群の雌雄で重度の体重増加の抑制、雄で被毛の粗剛化や削瘦を認めたことから12週目から0、1.25、3.75、15 mg/kg/dayに減量し、次世代を含む以降の投与を継続した。その結果、7.5→3.75 mg/kg/day以上の群のF₀雌雄、15 mg/kg/day群のF₁雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、有意差はなかったものの30→15 mg/kg/day群のF₀雌及び15 mg/kg/day群のF₁雌で交尾率や受胎率、出産率は低かった。仔世代では、1.25 mg/kg/day以上の群のF₁及びF₂で生後4日生存率が有意に低く、

15 mg/kg/day 群の F₁ では離乳時の体重も有意に低かった。なお、各世代で生殖器の組織に影響はなかった¹⁹⁾。この結果から、親で NOAEL を 2.5 mg/kg/day、仔で LOAEL を 1.25 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、5、15、45 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した試験 (U.S. EPA OPP test guideline 83-3 準拠) の結果、5 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。また、45 mg/kg/day 群の 1 匹で全胚吸収を認めしたが、これを除けば各群で吸収胚数に差はなく、黄体数や着床数などにも差はなかった。胎仔では 45 mg/kg/day 群で体重が有意に低く、横隔膜ヘルニア、二分椎体、波状肋骨、胸骨分節骨化遅延の発生率が有意に高かったが、外表奇形の発生はいずれの群にもなかった²⁰⁾。この結果から、母ラットで LOAEL を 5 mg/kg/day、胎仔で NOAEL を 15 mg/kg/day とする。

エ) New Zealand White ウサギ雌 24 匹を 1 群とし、0、2、6、18 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した試験 (試験名称は記載されていないが、概ね OECD TG414 に準拠) の結果、一般状態や行動への影響はなかったが、18 mg/kg/day 群で体重の中程度の減少を認めた。受胎率や出産率は正常範囲内にあり、黄体数や着床数、着床前胚損失に変化はなかったが、18 mg/kg/day 群で着床後胚損失が軽度増加し、生存胎仔数はやや少なかった。また、18 mg/kg/day 群の胎仔はやや低体重で小型の割合が高く、眼の異常 (網膜ひだ)、髄膜や嗅球の出血、胆嚢の出血、肝構造の限局性異常の発生率が有意に高かった²¹⁾。この結果から、母ウサギ及び胎仔で NOAEL を 6 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は肝臓中のアルデヒド脱水素酵素を阻害するため、本物質を服用後に飲酒するとアセトアルデヒドを体内に蓄積させ、二日酔いの不快な症状を起こすことから飲酒要求を低下させ、断酒や節酒に繋がると考えられている。本物質を断酒療法として用いる場合には、通常 1 日 50~200 mg を 1~2 回に分けて経口投与する。節酒療法の目的で用いる場合には、それまでの飲酒量によっても異なるが、15~60 mg を 1 日 1 回経口投与する。服用後 5 分で作用を発現しはじめ 1~3 時間で作用は最も強く、6 時間後にも作用を持続し 24 時間後にはほとんどなくなる²²⁾。

イ) 本物質は比較的安全な抗酒薬として広く一般に使用されているが、時にアルコールの過剰摂取によって著明な血圧低下を伴うショックをきたした症例が国内でも度々報告されており、34 歳の女性が死亡した症例もあった²³⁾。

ウ) 本物質の 49%水溶液である植物成長調整剤が 2000 年に導入されたイタリアでは、2002 年から 2004 年の間に 28 人の中毒事故の報告があり、すべてが 12 月下旬から 3 月上旬の使用時期に発生していた。28 人中 25 人が散布中に曝露、1 人が漏洩、1 人が汚染ボトルからの誤飲、1 人が不明であり、死亡例や重症度の高い疾患はなく、中程度が 11 人、軽度が 17 人であった。曝露から症状発症までの時間は 30 分から 30 時間であり、13 人では飲酒後すぐに症状が現れた。皮膚の徴候や症状 (紅斑 12 人、皮膚炎 10 人、浮腫 2 人、熱傷 2 人)

が 21 人にみられて最も多く、次いでめまい、吐き気/嘔吐、頻脈/動悸、呼吸困難、眼の充血/結膜炎がそれぞれ 3~4 人にみられた²⁴⁾。

エ) 本物質の 50%水溶液である植物成長調整剤を 2006 年から 2009 年の間に曝露してエジプトの大学病院に入院した患者 12 人 (軽症から中等症 6 人、重症 6 人)、対照群 10 人の調査では、入院時の最も一般的な症状は頻呼吸、昏睡、縮瞳、徐脈であり、重症例ではショック、肺水腫、呼吸不全もみられた。また、血清の AST や ALT、CPK は有意に高く、重症例は中等症例に比べても有意に高かった。呼吸器系症状では頻呼吸が 11 人、徐呼吸が 1 人であり、I 型呼吸不全が 5 人、非心原性肺水腫が 4 人であった。12 人中 8 人が回復したが、4 人は死亡しており、死因は 3 人が多臓器不全、1 人がショックであった²⁵⁾。

オ) 左手に痒みを伴う紅斑性小水疱性皮膚炎を発症した女性では、本物質の Ca 塩を抗酒薬として調剤時にこぼしたことがきっかけで発疹が出現したことから、本物質の 0.5%、1%水溶液でパッチテストした結果、いずれに対しても陽性であった²⁶⁾。また、植物成長調整剤を取り扱っていた男性が手や手首、顎、耳に強い痒みを伴った重度の小胞性水疱性病変を発症した症例では、局所用コルチコステロイドを塗布すると皮膚炎は直ぐに消失した。皮膚炎治療後に実施したパッチテストでは、本物質の 0.1%、1%水溶液に対して陽性であったことから、手袋を貫通した少量の本物質が顎や耳に付着した結果と考えられた²⁷⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU (2017)	2 ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{28, 29)}、大腸菌²⁸⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で遺伝子突然変異を誘発せず³⁰⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) でも S9 添加で誘発しなかったが、S9 無添加で高用量での誘発は認めたが、疑陽性も否定できない結果であった³¹⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスタ

一卵巣細胞 (CHO)³²⁾、ヒト末梢血リンパ球³³⁾で染色体異常を誘発したが、S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で DNA 傷害³⁴⁾、不定期 DNA 合成³⁵⁾を誘発しなかった。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの骨髓細胞で小核^{36,37)}、経口投与したラットの骨髓細胞で小核、染色体異常³⁸⁾のいずれも誘発しなかった。

ウ) 本物質の Ca 塩は *in vitro* 試験系で S9 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加で弱い誘発を認めた^{39,40)}。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では S9 添加の有無にかかわらず姉妹染色分体交換を誘発しなかった⁴¹⁾。

in vivo 試験系では経口投与したラットの肝細胞で DNA 傷害⁴²⁾、経口投与したマウスの骨髓細胞で小核⁴³⁾のいずれも誘発しなかった。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、2.5、7.5、30 mg/kg/day を 16 週間 (7 日/週) 強制経口投与した後に 0、1、2.5、7.5 mg/kg/day に減らして 91 週まで投与した結果 (U.S. EPA OPP test guideline 83-1 準拠)、投与に関連した腫瘍の発生はなかった¹²⁾。

イ) CD-1 マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.007、0.02、0.06%の濃度で飲水に添加して雄に 100 週間、雌に 104 週間投与した結果、一般状態や行動への影響はなかったが、0.06%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、生存率は 0.02%以上の群の雌で低下し、0.06%群の雌で有意に低かった。白血球数や臓器重量に投与に関連した影響はなかった。

発がん性については雌の卵巣で顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率に有意な増加傾向を認めたが、各群の発生率に有意差はなかった。ただし、壊死性の病変であった対照群の 1 匹を除外すると 0.06%群の顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率には有意差があった。

非腫瘍性の影響については、0.02%以上の群の雌雄で慢性膀胱炎、0.06%群の雌雄の腎臓で空胞変性/壊死の発生率に有意な増加を認め、有意差はなかったものの 0.06%群の雌雄で萎縮性好塩基性尿細管の発生率と重症度に増加がみられた。また、0.06%群の雌の卵巣では間質/黄体過形成の発生率に増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、5、14、37 mg/kg/day、雌で 0、7、17、49 mg/kg/day であった⁴⁴⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 0.007% (雄 5 mg/kg/day、雌 7 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹 (対照群のみ雌雄各 20 匹) を 1 群とし、雄に 0、0.01、0.02%、雌に 0、0.01、0.04%の濃度で本物質 Ca 塩 (純度 63%) を餌に添加して 107 週間投与した結果、雄の 0.02%群及び雌の 0.04%群の体重は軽度であったものの試験期間を通して一貫して低かった。生存率に影響はなかった。

発がん性については投与に関連した腫瘍の発生はなかった。このため、NCI (1979) はこの試験条件下ではラットの雌雄に対して発がん性はないと結論した¹⁶⁾。

また、病理組織検査では投与に関連した非腫瘍性病変の発生もなかった。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 0.01% (本物質換算で 1.7 mg/kg/day 程度) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹 (対照群のみ雌雄各 20 匹) を 1 群とし、0、0.05、0.2%の濃度で本物質 Ca 塩 (純度 63%) を餌に添加して 107 週間投与した結果、0.05%群の雄及び 0.2%群の雌雄の体重は軽度であったものの試験期間を通して一貫して低く、0.2%群の雄の生存率は有意に低かった。

発がん性については 0.2%群の雌でリンパ腫+白血病の発生率に有意な増加を認めたが、対照群の発生率は背景データの 1/4 と異常に低かった。また、0.2%群の雄で血管肉腫の発生率は背景データを超えていたが、その発生率に有意差はなかった。このため、NCI (1979) はこの試験条件下ではマウスの雌雄に対して発がん性はないと結論した¹⁶⁾。

また、病理組織検査では投与に関連した非腫瘍性病変の発生はなかった。この結果から、0.05% (本物質換算で 22 mg/kg/day 程度) を雄で一般毒性の LOAEL、雌で NOAEL とする。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で陰性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したイヌの試験から得られた NOAEL 0.2 mg/kg/day (平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、0.2 mg/kg/day を無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性キ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 148 mg/m³ (体重増加の抑制) を曝露状況で補正して 26 mg/m³ とし、LOAEL であることから 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.26 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

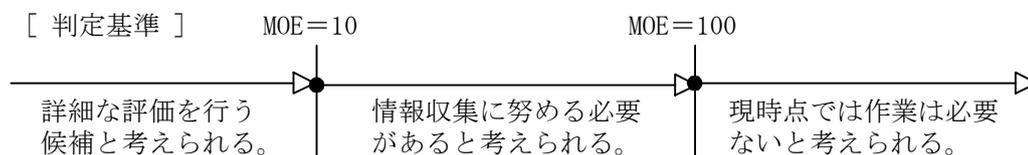
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.011 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.038 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.2 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 530 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.2 mg/kg/day	—
	公共用水域・淡水	0.011 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	0.038 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度		イヌ



【総合的な判定】

限られた地域の公共用水域・淡水のデータから算出した最大曝露量 0.064 $\mu\text{g/kg/day}$ から、参考として算出した MOE は 310 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

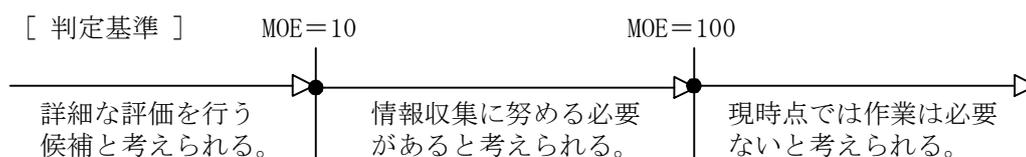
イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	0.26 mg/m^3	—
	室内空気	—	—		ラット



【総合的な判定】

化管法に基づく 2020 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は 0.00088 $\mu\text{g/m}^3$ であり、参考としてこれと無毒性量等 0.26 mg/m^3 から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 30,000 となる。今後発生源に関する新たな情報に留意しつつも、現時点では作業は必要ないと考えられる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	シアナミド 毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.	被験物質
藻類等		○	90	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO	3	E	C	2)	シアナミド
		○	110	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1	シアナミド
		○	310	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	E	C	2)	シアナミド
	○		370	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	3	E	C	2)	シアナミド
		○	500	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO (RATE)	7	B	B	3)-2	シアナミド
	○		650	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1	シアナミド
	○		3,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO	7	E	C	2)	シアナミド
	○		5,610	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	B	B	3)-2	シアナミド
	○		6,720	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	5)	カルシウム シアナミド
	○		6,870	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	5)	シアナミド
甲殻類 等		○	100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-3	シアナミド
		○	210	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)-2	シアナミド
		○	470	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	1)-2	カルシウム シアナミド
	○		2,680	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	5)	カルシウム シアナミド

生物群	急性	慢性	シアナミド 毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.	被験物質
甲殻類 等	○		3,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-1	カルシウム シアナミド
	○		3,160	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	5)	シアナミド
	○		3,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	E	C	2)	シアナミド
	○		4,470	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	5)	シアナミド
	○		6,820	<i>Paratya improvisa</i>	ヌカエビ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	5)	カルシウム シアナミド
	○		39,400	<i>Chironomus yoshimatsui</i>	セスジユスリ カ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	5)	カルシウム シアナミド
魚 類		○	< 507	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	96	B	B	4)	シアナミド
			11,800	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	21	B	—	3)-4	シアナミド
	○		38,600	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	5)	カルシウム シアナミド
	○		43,100	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-5	シアナミド
	○		45,600	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-6	シアナミド
	○		58,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シーブスヘッ ドミノー	LC ₅₀ MOR	4	E	C	2)	シアナミド
	○		90,900	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	5)	シアナミド
その他			2,300	<i>Crassostrea virginica</i>	バージニア ガキ	EC ₅₀ GRO	4	E	—	2)	シアナミド

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

欧州の試験方法 (92/69/EEC, C.3, 1992) 及び OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾¹⁾。被験物質として 50.6%シアナミド水溶液が用いられた。試験は止水式で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.1、0.21、0.46、1.0、2.1、4.6 mg/L (50.6%水溶液濃度、公比約 2.1) であった。被験物質の平均実測濃度は、n.d. (対照区)、0.09、0.18、0.39、0.95、2.02、4.35 mg/L (50.6%水溶液濃度) であり、設定濃度の 79~104%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 650 µg/L (シアナミド当たり)、無影響濃度 (NOEC) は 110 µg/L (シアナミド当たり) であった。

2) 甲殻類等

オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が実施された⁵⁾。被験物質としてカルシウムシアナミドが用いられた。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度区は、0 (対照区)、460、930、1,900、3,900、7,900、16,000、33,000、66,000 µg/L (カルシウムシアナミド濃度、公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、0 (対照区)、280、730、1,600、3,200、7,300、13,000、26,000、59,000 µg/L (カルシウムシアナミド濃度) であり、設定濃度の 60.9~92.4%であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 2,680 µg/L (シアナミド当たり) であった。

また、米国 FIFRA の試験方法 (OPP 72-4b, FIFRA 158.490) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が実施された³⁾³⁾。被験物質として 50.0%シアナミド水溶液が用いられた。試験は流水式で実施され、設定濃度は 0 (対照区)、0.025、0.05、0.1、0.2、0.4 mg/L (50.0%水溶液濃度、公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、(対照区)、0.023、0.049、0.10、0.21、0.41 mg/L (50.0%水溶液濃度) であり、設定濃度の 92~105%であった。繁殖阻害 (雌 1 頭当たりの 1 日平均産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 100 µg/L (シアナミド当たり) であった。

3) 魚類

コイ *Cyprinus carpio* の急性毒性試験が実施された⁵⁾。被験物質としてカルシウムシアナミドが用いられた。試験は、半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度区は 0 (対照区)、9,440、17,000、30,500、55,000、99,100、178,000 (カルシウムシアナミド濃度、公比 1.8) であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 38,600 µg/L (シアナミド当たり) であった。

また、米国 EPA の試験方法 (OPP 72-4a) に準拠し、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の胚を用いて魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験が実施された⁴⁾。被験物質として 50%シアナミド水溶液が用いられた。試験は流水式 (7.2~8.9 倍量換水/日) で実施され、設定試験濃度は 0 (対照区)、

0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 mg/L (シアナミド当たり) であった。試験溶液の調製には、硬度 140～158 mg/L (CaCO₃ 換算) の濾過殺菌地下水が用いられた。被験物質の実測濃度の平均は 0 (対照区)、0.507、1.01、2.01、4.03、7.95 mg/L (シアナミド当たり) であった。最低濃度区においても対照区と比較して有意な影響が見られたため、仔魚の成長に関する 96 日間の無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 507 µg/L 未満 (シアナミド当たり) とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験により得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	650 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,680 µg/L
魚類	<i>Cyprinus carpio</i>	96 時間 LC ₅₀	38,600 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類等の 650 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 6.5 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	110 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	100 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 日間 NOEC (成長阻害)	507 µg/L 未満

アセスメント係数：10 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい確定値 (甲殻類等の 100 µg/L) をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 10 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 6.5 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

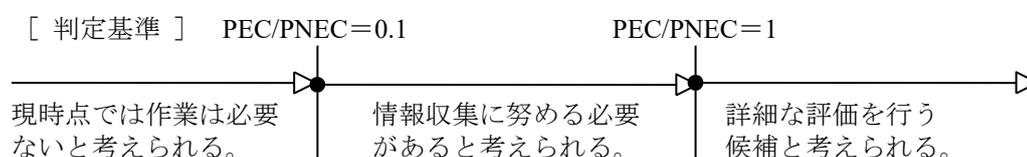
本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.28 µg/L 未満程度、海水域では 0.31 µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.95 µg/L 程度、海水域では 0.61 µg/L 程度であった。予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.15、海水域では 0.09 であった。

したがって、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられた。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.28 µg/L 未満程度(2019) [限られた地域で 0.75 µg/L の報告がある (2018)]	0.95 µg/L 程度(2019) [限られた地域で 1.6 µg/L の報告がある (2018)]	6.5 µg/L	0.15
公共用水域・海水	0.31 µg/L 程度(2019)	0.61 µg/L 程度(2019)		0.09

注：1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水においては最大で 1.6 µg/L の報告があり、この値と PNEC との比は 0.2 であった。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられた。

本物質については、製造輸入量及び環境中への排出量の把握に努める必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 477, 914~915.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 291, 476.
- 4) 環境省 (2011) : 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料 カルシウムシアナミド (石灰窒素) ・シアナミド(<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html#list03-sa>, 2022.05.27 現在).
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Cyanamide, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15823>, 2022.05.27 現在).
- 6) 経済産業省 : 分解性及び濃縮性に関する情報 平成 6~15 年度に判定された新規化学物質の変化物である既存化学物質の蓄積性判定に用いた試験結果について (平成 29 年 4 月 4 日公表、平成 29 年 4 月 19 日修正) (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/report/kizon/h6-15fy_shinki-kizonhenkabutsu_chikusekiseihanteidata.pdf , 2021.10.07 現在).
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 5.
- 8) Dale L, Perry (2010) : Handbook of Inorganic Compounds, 2nd Edition, Boca Raton, CRC Press.:89.
- 9) European Chemicals Agency : Registered Substances, Calcium cyanamide (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12164>, 2022.05.27 現在).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 11) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 118 回審査部会 第 125 回中央環境審議会環境保健部会化学物質小委員会(2012) : 資料 1 修正版 既存化学物質の分解性に関する情報について. (https://www.meti.go.jp/shingikai/kagakubusshitsu/shinsa/pdf/118_n01_00.pdf , 2021.10.07 現在).
- 12) シアナミド (被験物質番号 K-2022) の分解度試験 (試験番号 : 205192) .化審法データベース(J-CHECK).
- 13) Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1550>, 2022.06.03 現在).
- 14) 一般社団法人 日本植物防疫協会 (2021) : 農薬ハンドブック 2021 年版 (改訂新版) : 1128-1130.
- 15) 経済産業省 : 分解性及び濃縮性に関する情報 平成 6~15 年度に判定された新規化学物質の変化物である既存化学物質の判定結果について (平成 29 年 4 月 4 日公表、平成 29 年 4 月 19 日修正)

(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/report/kizon/H6-15kizonhenkabutsu_hantei.pdf, 2021.10.07 現在).

- 16) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 18) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 19) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2022.05.27 現在).
- 20) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 21) 一般社団法人 日本植物防疫協会(2012)：農薬要覧 2012；一般社団法人 日本植物防疫協会(2014)：農薬要覧 2014；一般社団法人 日本植物防疫協会(2017)：農薬要覧 2017；一般社団法人 日本植物防疫協会(2021)：農薬要覧 2020；一般社団法人 日本植物防疫協会(2022)：農薬要覧 2021.
- 22) 一般財団法人 日本医薬情報センター (2008)：医療用医薬品集.
- 23) 厚生労働省医政局：薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1.html>, 2022.01.28 現在).
- 24) 一般財団法人 農林統計協会 (2021)：ポケット肥料要覧 2019/2020.
- 25) 化学工業日報社 (2020)：新化学インデックス 2021 年度版：249.
- 26) 化学工業日報社 (2022)：17322 の化学商品: 1909.
- 27) 一般財団法人 日本医薬情報センター (2022)：日本の医薬品 構造式集 2022：54.
- 28) 化学工業日報社 (2022)：17322 の化学商品: 20.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2022)：令和2年度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)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2022)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r2kohyo/shukeikekka_csv.html, 2022.03.09 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2022)：令和2年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR02/syosai.html>, 2022.03.09 現在).
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和2年度版化学物質と環境 (2019年度(令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) .
- 5) 環境省水・大気環境局水環境課 (2015)：平成26年度 要調査項目等存在状況調査結果.

- 6) 小野純子, 伊藤耕二, 鈴木茂, 矢吹芳教 (2021): 環境水中のシアナミドの分析法の構築および大阪府域の河川水中の濃度実態把握. 水環境学会誌. 44(1):9-15.
- 7) 経済産業省 (2019): 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry – Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Obach R, Colom H, Arso J, Peraire C, Pruñonosa J. (1989): Pharmacokinetics of cyanamide in dog and rat. *J Pharm Pharmacol.* 41: 624-627.
- 2) Struble CB. (1993): Metabolism of [¹⁴C]-hydrogen cyanamide in rats (preliminary and definitive phases). Hazleton Wisconsin, Inc. Laboratory project ID# HWI 6265-101.
- 3) Mertschenk B, Bornemann W, Filser JG, von Meyer L, Rust U, Schneider JC, Gloxhuber C. (1991): Urinary excretion of acetylcyanamide in rat and human after oral and dermal application of hydrogen cyanamide (H₂NCN). *Arch Toxicol.* 65: 268-272.
- 4) Shirota FN, Nagasawa HT, Kwon CH, DeMaster EG. (1984): *N*-acetylcyanamide, the major urinary metabolite of cyanamide in rat, rabbit, dog, and man. *Drug Metab Dispos.* 12: 337-344.
- 5) Obach R, Torrent J, Colom H, Pruñonosa J, Peraire C, Domenech J. (1991): Pharmacokinetics and oral bioavailability of carbimide in man. *Biopharm Drug Dispos.* 12: 425-434.
- 6) Loomis CW, Brien JF. (1981): Determination of carbimide in plasma by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr.* 222: 421-428.
- 7) Brien JF, Loomis CW. (1983): Disposition and pharmacokinetics of disulfiram and calcium carbimide (calcium cyanamide). *Drug Metab Rev.* 14: 113-126.
- 8) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) ICSC (2007): International Chemical Safety Cards. 0424. Cyanamide.
- 10) ICSC (2006): International Chemical Safety Cards. 1639. Calcium cyanamide.
- 11) Osheroff MR. (1988): 28-Day repeated dose oral toxicity study with aqueous hydrogen cyanamide in rats. Hazleton Laboratories America, Inc. Study number: 2319-123.
- 12) Osheroff MR. (1991): Chronic toxicity study in rats with aqueous hydrogen cyanamide. Hazleton Laboratories America, Inc. HLA study number: 2319-125.
- 13) Til HP, Bruyntjes JP, Beems R, Falke HE (1982): Sub-chronic (90-day) oral toxicity study with Alzodef in dogs. CIVO Institutes TNO. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 14) Til HP, Beems R. (1986): Supplementary (90-day) oral toxicity study with a 49 % aqueous cyanamide solution in dogs. CIVO Institutes TNO. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 15) Osheroff MR. (1989): Chronic toxicity study in dogs with aqueous hydrogen cyanamide. Hazleton Laboratories America, Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 16) NCI (1979): Bioassay of calcium cyanamide for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-163.

- 17) Kumar T. et al. (1996): Subacute inhalation toxicity study of hydrogen cyanamide 50 % w/w formulation (Dormex) in Wistar rats. Frederick Institute of Plant Protection and Toxicology. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 18) Vallès J, Obach R, Menargues A, Vallès JM, Rives A. (1987): A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. *Pharmacol Toxicol.* 61: 20-25.
- 19) Morseth SL. (1990): Two-generation reproduction study in rats with aqueous hydrogen cyanamide (50 % w/w). Hazelton Laboratories America, Inc. Study number: 2319-126.
- 20) Morseth SL. (1989): Rat teratology study with aqueous hydrogen cyanamide. Hazelton Laboratories America, Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 21) Koeter HWM. (1989): Oral embryotoxicity/teratogenicity study with an aqueous cyanamide solution (content 49 %) in New Zealand White Rabbits. Study number: B 84-0171. TNO-CIVO Toxicology and Nutrition Institute. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 22) 田辺三菱製薬株式会社: 医薬品インタビューフォーム. 酒量抑制剤 シアナミド内用液 1%「タナベ」. 2013年8月改訂(第5版).
- 23) 近藤 豊, 福家 千昭, 比嘉 あゆみ, 久木田 一朗 (2013): シアナミド-エタノール反応によるショックの1例と過去の臨床検討. *中毒研究.* 26: 295-299.
- 24) Settimi L, Davanzo F, Faraoni L, Miceli G, Richmond D, Calvert GM. (2005): Update: hydrogen cyanamide-related illnesses--Italy, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 54: 405-408.
- 25) Gamaluddin HA, Mahmmoud SM, Mosa ME, Halawa HM, Khalifa EA. (2012): A clinical study of acute hydrogen cyanamide toxicity in the period between 2006-2009 in the poison control center, Ain Shams university. *Ain Shams J Forensic Med Clin Toxicol.* 19: 97-103.
- 26) Trébol I, Lasa O, Navajas B, Ratón JA, Díaz-Pérez JL. (2005): Allergic contact dermatitis from cyanamide. *Dermatitis.* 16: 32-33.
- 27) Foti C, Bonamonte D, Conserva A, Pepe ML, Soleo L, Angelini G.(2008): Allergic contact dermatitis with a fertilizer containing hydrogen cyanamide (Dormex®). *Cutan Ocul Toxicol.* 27: 1-3.
- 28) Cadena A, Arso J, Vallès JM, Llagostera M, Vericat JA, Barbé J. (1984): Evaluation of the possible mutagenicity of cyanamide using the Ames and Devoret tests. *Boll Chim Farm.* 123: 74-82. (in Spanish).
- 29) Jagannath DR, Myhr C. (1987): Mutagenicity test on hydrogen cyanamide in the Ames *Salmonella*/Microsome reverse mutation assay. Hazelton Laboratories America, Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 30) Wollny HE, Arenz M. (2000): Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells *in vitro* (V79/HPRT) with Cyanamide L 500. RCC Cytotest Cell Research GmbH. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 31) Enninga IC. (1988): Evaluation of the mutagenic activity of aqueous hydrogen cyanamide in an *in vitro* mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells. *RCC Notox V.*

- Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
- 32) Ivett JL. (1987): Mutagenicity test on hydrogen cyanamide in an *in vitro* cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Hazelton Laboratories America, Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
 - 33) Enninga IC, van de Waart EJ. (1988): Evaluation of the ability of aqueous hydrogen cyanamide to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes. RCC Notox. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
 - 34) Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res.* 113: 357-391.
 - 35) Cifone MA. (1987): Mutagenicity test on hydrogen cyanamide in the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. Hazelton Laboratories America Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide..
 - 36) Menargues A, Obach R, Vallès JM. (1984): An evaluation of the mutagenic potential of cyanamide using the micronucleus test. *Mutat Res.* 136: 127-129.
 - 37) Ivett JL. (1987): Mutagenicity test on hydrogen cyanamide in the *in vivo* mouse micronucleus assay. Hazelton Laboratories America Inc. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide..
 - 38) El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. (2016): Assessment of genotoxic potential of hydrogen cyanamide using chromosomal aberration and micronucleus assays in rat bone marrow. *Egypt J Forensic Sci Appl Toxicol.* 16: 139-146.
 - 39) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* (Suppl 1): 3-142.
 - 40) Tennant RW, Stasiewicz S, Spalding JW. (1986): Comparison of multiple parameters of rodent carcinogenicity and *in vitro* genetic toxicity. *Environ Mutagen.* 8: 205-227.
 - 41) de Raat WK. (1979): An investigation into the sister chromatid exchange induction in Chinese hamster ovary cells by a sample of “calcium cyanamide”. TNO. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
 - 42) Kitchin KT, Brown JL, Kulkarni AP. (1993): Predicting rodent carcinogenicity of Ames test false positives by *in vivo* biochemical parameters. *Mutat Res.* 290: 155-164.
 - 43) Willems MI. (1979): Evaluation of “Kalkstickstoff” and “Thioharnstoff” in the micronucleus test. Central Institute for nutrition and food research. Cited in: ECHA (2014): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Cyanamide.
 - 44) Goodyer MJ. (1990): Hydrogen cyanamide, up to 104 week oral (drinking water) carcinogenicity study in the mouse. Hazelton UK. Study number: 6001-556/3.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) European Chemicals Agency : Registered Substance, Calcium cyanamide.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12164>, 2022.11.06 現在)
 1. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2010).
 2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (2019).
- 2) US EPA (2014) : Registrarion Review – Ecological Risk, Environmental Fate, and Endangered Species Assessments for Hydrogen Cyanamide (PC Code 014002; DP Barcode 416424).
- 3) European Commission (2006) : Draft Assessment Report (DAR), Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance CYANAMIDE of the third stage (part A) of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume 3, Annex B, B.9.
 1. Hertl, J. (2000): Toxicity of SKW Cyanamide L 500 to *Anabaena flos-aquae* in an Algal Growth Inhibition Test; Doc.-No. 823-004; Institut für Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH, Arheiliger Weg 17, 64380 Rossdorf, Germany; published: No. IIA 8.2/10.
 2. Hertl, J. (2000): Toxicity of SKW Cyanamide L 500 to the Aquatic Plant *Lemna gibba* in a Growth Inhibition Test; Doc.-No. 825-001; Institut für Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH, Arheiliger Weg 17, 64380 Rossdorf, Germany; published: No. IIA 8.2/12.
 3. Murrell, H.R. and Leak, T. (1995): Chronic Toxicity of Hydrogen Cyanamide to *Daphnia magna* Under Flow-Through Test Conditions; Doc.-No. 827-002; Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc., Aquatic Toxicology Division, 7200 East ABC Lane, Columbia, Missouri, 65202, U.S.A.; published: No. IIA 8.2/07.
 4. Bowman, J. and Herzig, R. (1990): Flow-through Toxicity of Aqueous Hydrogen Cyanamide 49 % (w/w) = 52 % (w/v) to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Doc.-No. 826-001; published: No. IIA 8.2/05.
 5. McAllister, W.A., Bowman, J. and Cohle, P. (1985): Static Acute Toxicity Report #33401, Acute Toxicity of LH 21.810 A to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*); Doc.-No. 821-002; published: No. IIA 8.2/03.
 6. Barrows, B. (1985): The Acute Toxicity of Hydrogen Cyanamide the Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*; Doc.-No. 821-004; published: No. IIA 8.2/02.
- 4) US EPA : Data Evaluation Record, Freshwater Fish Early Life-Stage Test Guideline 72-4 (A), Rhodes, Jon E. (1995): Early Life Stage Toxicity of Hydrogen Cyanamide to the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Under Flowthrough Conditions. ABC Laboratories, Inc. Columbia MO. Study #41943, SKW Trostberg AG, Trostberg, Germany, MRID No. 44076701.
- 5) 環境省 (2011) : 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料、カルシウムシアナミド (石灰窒素) ・シアナミド