

シアン酸ナトリウムの毒性試験の概要

株式会社 アグロス

薬剤の概要

急性毒性試験

シアン酸ナトリウムは畑地用除草剤として昭和30年代より広く使われており、一時は1000 t/年以上の需要があった。これはその薬効が極めて速効性であることと、土壤中で速やかに分解してアンモニアと炭酸ガスになる（窒素成分は硫酸と同等）ところから窒素肥料としての効果も期待されたことによる。近年は環境にやさしい除草剤として注目されている。

シアン酸は青酸に酸素原子を加えた構造であるが、シアン基に比べ、人畜魚類等動物への毒性は極端に小さくなる。シアン酸ナトリウムは尿素と炭酸ナトリウムの脱水で製造され毒性の強い青酸ナトリウムは全く含まれていない。

現在は非選択性の茎葉処理除草剤として使用されている。

一般名：シアン酸塩

化学名：シアン酸ナトリウム

性状：類白色粉末

分子式：NaOCN

分子量：65.01

融点：550℃

溶解度：水 10℃ 12.5%

メタノール、アセトン、ベンゼン等にほとんど溶解しない。

シアン酸ナトリウムのラット、マウスにおける急性毒性試験の結果は表1に示す通りである。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

日本白色種雄ウサギ9匹（非洗眼群6匹、洗眼群3匹）を用いて、シアン酸ナトリウム原体の眼一次刺激性試験を行った。被験物質はそのまま用い、0.1gを左眼結膜嚢内に投与した。投与後1、24、48、72時間および4、7、10、14日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。洗眼群は投与2分後に精製水で洗眼した。右眼は無処置対照とした。

その結果、非洗眼群では軽度から中等度の角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫、分泌物がみられた。これらの症状は、投与後14日までに消失した。

洗眼群では非洗眼群と同様の症状がみられたが、非洗眼群に比較して症状の程度はやや軽く、投与後10日までに消失し、洗眼効果が認められた。

以上の結果から、シアン酸ナトリウム原体はウサギの眼粘膜に対して、可逆性の中等度の刺激性を有するものと判断された。

（三菱化成安全科学研究所、1992年）

表1：シアン酸ナトリウムの急性毒性試験成績

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀	試験機関（報告書作成年）
ラット	経口（製剤）	雄	1206.1 (mg/kg)	信州大学医学部（1972年）
		雌	1215.5 //	
マウス	経口（製剤）	雄	575.9 //	//
		雌	608.7 //	
ラット	経皮（製剤）	雄	> 2000 //	ボゾリサーチセンター（1988年）
		雌	> 2000 //	
ラット	吸入（原体）	雄	> 2.93 (g/m ³)	三菱化成安全科学研究所（1993年）
		雌	> 2.93 //	

2. 皮膚一次刺激性試験

日本白色種雄ウサギ6匹を用いてシアン酸ナトリウム原体の皮膚一次刺激性試験を行った。被験物質は投与直前に日局白色ワセリンと1:1 (w/w) の割合で混合して投与試料とした。約2.5×2.5cmのガーゼパッチに投与試料1.0g (被験物質質量として0.5g) を塗布し、刈毛した動物の軀幹背部皮膚に貼布し、4時間暴露した。

その結果、パッチ除去後1時間に軽度の紅斑が全例にみられたが、投与後24時間には全例で消失した。

これらの結果より、シアン酸ナトリウム原体は、ウサギの皮膚に対し刺激性はないものと判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1992年)

皮膚感作性試験

ハートレー系雌モルモット (1群10~20匹) を用い、Buehler法に準じてシアン酸ナトリウム製剤の皮膚感作性試験を行った。

感作誘導の当日、左側胸部を剃毛し50%被験液または1%DNCBオリーブ油溶液 (陽性対照) 0.2mlをパッチに塗布して6時間適用した。感作の閉塞貼布は7日毎に合計3回行った。誘発は最終感作後14日に感作群および非感作群の右側胸部を剃毛し2.5%被験液または0.25%DNCBオリーブ油溶液0.2mlをパッチに塗布して6時間適用した。

その結果、被験物質感作群、非感作群のいずれも皮膚に変化は認められなかった。一方、DNCBの非感作群においては皮膚反応が見られなかったのに対し、感作群では全例に軽度ないし中等度の紅斑が認められ、明らかに陽性反応を示した。

以上の結果から、本試験条件下において、シアン酸ナトリウム製剤は皮膚感作性がないものと判断された。

(ボゾリサーチセンター、1989年)

亜急性毒性試験

ddy系マウス雌雄それぞれ10匹およびWistar系ラット雌雄それぞれに10匹にシアン酸ナトリウム原体を0.06~0.5%、0.5~1.0%添加した飼料を90日間自由摂取させて亜急性毒性を検討した。

90日間の投与によって観察された異常所見はマウスとラットとでは特に差はみられず、共通して体重増加抑制、摂食量および摂水量の減少、肝及び脾における異常変化などが最大投与量群とその次の投与量群 (マウス:0.3%、ラット0.6%) で観察された。しかし、マウス0.1%および0.06%、ラット0.3%および0.1%においては特に異常所見は認められなかった。なお、マウスの0.5%群では雌雄とも死亡例が認められた。

以上の結果より、マウスおよびラットにおいて、それぞれ0.1%以下および0.3%以下の添加では影響はなく計算により最大無作用量はマウスで140mg/kg/day、ラットで210mg/kg/dayとなった。

(信州大学医学部付属順応医学研究施設順応生理学部門、1973年)

催奇形性試験

シアン酸ナトリウム原体をSD系妊娠ラットおよび日本白色種妊娠ウサギの胎仔器官形成期に経口投与し、母動物に及ぼす影響ならびに胎仔への毒性および催奇形性について検討した。

ラットは用量を15、50および150mg/kgとし、対照群には溶媒 (精製水) のみを妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回投与した。1群の母動物数は24匹とした。その結果、150mg/kg群で母動物に体重増加抑制および摂餌量減少、50mg/kg以上の群で胎仔に発育抑制がみられたが、催奇形性は認められなかった。

ウサギは用量を5、15および50mg/kgとし、対照群には溶媒 (精製水) のみを妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回投与した。1群の母動物数は16匹とした。その結果、50mg/kg群で母動物に体重増加抑制および摂餌量減少、胎仔に発育抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における母動物に対する最大無作用量はラット50mg/kg、ウサギ15mg/kg また胎仔に対する最大無作用量はラットおよびウサギともに15mg/kgと判断された。また最高用量の150mg/kg (ラット) および50mg/kg (ウサギ) でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1993年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異性試験

Salmonella typhimurium のヒスチジン要求株 (TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538) および Escherichia coli のトリプトファン要求株 (WP2 uvrA) を用いてラット肝薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Amesらの方法に基づいてシアン酸ナトリウム原体の変異原性を検定した。

0.02~10.0mg/プレートの濃度とした。その結果、すべての濃度で対照値付近に止まり、変異原性を疑わせる値は見られなかった。

以上の結果から、シアン酸ナトリウム原体の復帰変異誘発性は陰性であると判断された。

(帝京大学医学部衛生学教室、1980年)

2. in vitro哺乳動物細胞遺伝学的試験

チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL/IU) を用い、シアン酸ナトリウム原体の in vitro哺乳動物細胞遺伝学的試験を実施した。

試験濃度は、あらかじめ細胞増殖抑制試験を行い、細胞増殖を50%以上抑制する濃度を最高濃度に設定し代謝活性化法によらない場合とよる場合について染色体異常誘発性を検索した。

その結果、被験物質による構造異常細胞の出現頻度は、いずれの処理においても濃度依存的に増加し、それぞれの陰性対照と比較して有意に高かった。また、異常細胞の出現頻度は、代謝活性化法によらない場合より、代謝活性化による場合のほうが低かった。

以上の結果より、本試験条件下におけるシアン酸ナトリウム原体の CHL/IU細胞に対する染色体異常誘発性は陽性と判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1992年)

3. 小核試験

シアン酸ナトリウム原体をマウスに1回強制経口投与し骨髄細胞における小核試験を行った。

用量設定試験および予備小核試験の結果に基づき、被験物質を75、150および300mg/kgの3用量でマウスに投与し、投与後24時間における小核をもつ多染性赤血球の出現数を調べた。その結果、いずれの用量にお

いても、小核の有意な増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下においてシアン酸ナトリウム原体の小核誘発性は陰性と判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1992年)

4. 細菌を用いるDNA修復試験

シアン酸ナトリウム原体について、枯草菌 (Bacillus subtilis H17およびM45) を指標とするDNA修復試験を実施した。

シアン酸ナトリウム原体を138~2200 μ g/ディスクの濃度で両菌株に処理し、37°Cで24時間培養後、両菌株に認められる生育阻止帯を調べた。その結果、代謝活性化法を用いない場合および用いた場合のいずれの濃度においても、両菌株ともに生育阻止帯は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下においてシアン酸ナトリウム原体のDNA損傷性は陰性と判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1992年)

生体内運命に関する試験

1. ラットにおける代謝

14 C標識シアン酸ナトリウムをSD系雌雄ラットに10および200mg/kgの用量で経口投与し、経時的な尿・糞・呼気中排泄率を測定した。

両用量投与群とも、主要排泄経路は呼気中であり、次いで尿中に多く、糞中へは僅かであった。投与量により僅かに差が認められたが、投与7日後までの尿・糞・呼気を合わせた累積総排泄率は、低用量投与群で91~92%、高用量投与群で85~90%に達した。

投与7日後の時点において、体内には投与 14 Cの5~8%が残存していた。血液にも2~3%の残存が認められ、これは血液部分に残存していた。シアン酸はペプチド、タンパクなどのアミノ末端に結合することが知られており、本試験で認められた体内残存もこのような機構によるものと考えられた。排泄速度の薬物動力的解析結果から、残存 14 Cはタンパクのターンオーバーに伴って約2週間の半減期で体内から消失するものと推定された。

(三菱化成安全科学研究所、1992年)

2. 土壌中における分解

^{14}C 標識シアン酸ナトリウムの土壌中での分解性を火山灰軽植土（茨城土壌）および沖積植壤土（高知土壌）を用いて調べた。

シアン酸ナトリウムの土壌中半減期は茨城土壌で8時間以内、高知土壌では4時間以内であった。気体状 $^{14}\text{CO}_2$ の生成量と陰イオン交換能により補集された ^{14}C -炭酸イオンの合計は7日後に茨城土壌で78.8%、高知土壌で81.5%に達した。非抽出物は、茨城土壌で3日後に最高値27.6%に、高知土壌で2日後に最高値22.6%に達した後、それぞれ半減期（推定値）約8日および約18日で減少した。

以上の結果から、いずれの土壌においても最終分解物（ $^{14}\text{CO}_2$ ）まで非常に速やかに分解されることが明らかになった。（三菱化成安全科学研究所、1992年）

生体機能に及ぼす影響に関する試験

シアン酸ナトリウム原体の生体機能に及ぼす影響に関する試験の結果は次のとおりである。

シアン酸ナトリウムの生体機能に及ぼす影響についてマウス、ラット、モルモット、ウサギを用いて検討し、以下の成績を得た。

1. 中枢神経系に対する作用

マウスの一般症状観察において、シアン酸ナトリウム100mg/kg以下の経口投与で影響は認められなかった。300mg/kg経口投与で、投与0.5時間後に体姿勢、四肢の位置の軽度な異常、投与0.5、1時間後に自発運動の軽度な低下が認められた。1000mg/kg投与群では認知力および運動性の低下、運動協調性の障害、筋力の低下、瞳孔の散大、眼裂の狭小や体温の低下等の諸症状が発現し、2時間以内に全例が死亡した。投与2時間以降、生存動物に異常所見は認められなかった。

シアン酸ナトリウム30mg/kg経口投与による中枢神経系に対する影響は認められなかった。シアン酸ナトリウム100mg/kg以上の経口投与で、マウスの痙攣誘発作用、300mg/kg経口投与で、投与0.5、1時間後にラットの体温低下が認められた。

2. 循環器系に対する作用

シアン酸ナトリウム3、10mg/kg静脈内投与で、麻酔

下ウサギの呼吸数、呼吸流量、平均血圧、心拍数および心電図波形に対する影響は認められなかった。一方、30mg/kg静脈内投与で、投与0.5分後に呼吸流量の有意な増加、心拍数の有意な減少が認められたがいずれの変化も投与2.5分後には回復した。血圧は投与0.5分後に一過性に上昇したのち、下降に転じ5分以降には有意に低下した。この状態は投与30分経過しても回復しなかった。心電図波形については影響は認められなかった。

3. 自律神経系に対する作用

シアン酸ナトリウム 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml適用で、モルモットの摘出回腸におけるアセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムによるいずれの収縮に対しても影響は認められなかった。

4. 消化器系に対する作用

シアン酸ナトリウム30~300mg/kg経口投与により、マウスの腸管輸送能に対する影響は認められなかった。

5. 骨格筋に対する作用

シアン酸ナトリウム 10^{-6} ~ 10^{-4} g/ml適用により、ラットの横隔膜神経筋標本における神経および筋への電気刺激による収縮に対する影響は認められなかった。

6. 血液に対する作用

シアン酸ナトリウム30~300mg/kg経口投与により、ラットの血しょうにおけるプロトンピン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に対する影響は認められなかった。

以上、経口投与試験で、シアン酸ナトリウム原体は、30mg/kgでは薬理活性を示さなかったが、100mg/kg以上で痙攣誘発作用、300mg/kgで体温低下作用を示した。静脈内投与試験では10mg/kg以下で、呼吸、循環器系に影響を及ぼさなかったが、30mg/kgで投与直後一過性の呼吸流量の増加、心拍数の減少、投与5分以降持続的な血圧の低下作用を示した。一方、*in vitro*試験では 10^{-4} g/ml添加でも影響は認められなかった。

（三菱化成安全科学研究所、1992年）

要約

シアン酸ナトリウムについて各種毒性試験を実施した。その結果、本剤のラットおよびマウスにおける急性毒性は低く、普通物に相当した。

眼一次刺激性は中等度であったが、皮膚刺激性はなく、皮膚感作性は、陰性であった。

亜急性毒性試験の結果から、ラット、マウス共に体重増加抑制、摂食量および摂水量の減少、肝および脾における異常変化が観察された。その結果、最大無作用量はマウスで140mg/kg/日、ラットで210mg/kg/日であった。催奇形性はなかった。復帰変異試験、DNA修復試験は陰性であった。染色体異常誘発性試験は陽性であったが、小核試験は陰性であった。

一般薬理試験では、マウスで痙攣誘発作用、ラットで体温低下作用が観察されたが、そのほかには明確な薬理作用は認められなかった。

問合せ

株式会社アグロス 開発部

〒103 東京都中央区東日本橋2丁目24番14号

協力会社

石原産業株式会社

日本ヒドラジン工業株式会社

北興化学工業株式会社