

Cyanamid / Calciumcyanamid
(CAS-Nr.: 420-04-2)

Die Bewertung von Calciumcyanamid basiert auf den Daten von Cyanamid.

Eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratte ergab einen NOAEL von 15 mg Cyanamid/kg KG und Tag. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe von 45 mg/kg KG und Tag wurden vermehrt Zwerchfellhernien gefunden.

Zu überprüfen waren Augenanomalien, die in einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen bei 5,9 und 17,6 mg Cyanamid/kg KG und Tag aufgetreten sind. Eine Überprüfung ergab, dass nicht entschieden werden kann, ob es sich um Präparationsartefakte oder um einen substanzbedingten Effekt handelt. Unter Berücksichtigung des allometrischen Verfahrens des UAIII entspricht der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Kaninchen von 2 mg/kg KG und Tag einer Konzentration von 7 mg/m³ und liegt damit Faktor 7 höher als der MAK-Wert. Die Dosierung, die zu Augenfallen führte, liegt entsprechend dieses Verfahrens Faktor 20 höher als der MAK-Wert.

Die Kaninchenstudie ist mehr als 20 Jahre alt; es ist damit nicht zu erwarten, dass zur Klärung der Augenbefunde noch histologische Schnitte vorhanden sind. Da nicht zweifelsfrei belegbar ist, dass es sich um Präparationsartefakte handelt, ist konservativ von einem substanzbedingten Effekt auszugehen.

Beschluss: Zuordnung von Cyanamid und Calciumcyanamid zu „Z“;

Als Hintergrundinformation ist die Stellungnahme der MAK-Kommission angefügt:

Cyanamid

MAK-Wert (2002)	1 mg/m ³ E
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2002)	H
Sensibilisierende Wirkung (2002)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	--
Fruchtschädigende Wirkung (2002)	Gruppe C

Stellungnahme zur Schwangerschaftsgruppe C

Die Daten zur fruchtschädigenden Wirkung von Cyanamid sind in der MAK-Begründung aus dem Jahre 2002 dargestellt.

Eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratte ergab einen NOAEL von 15 mg Cyanamid/kg KG und Tag. Bei den Feten der hohen Dosisgruppe (45 mg/kg KG und Tag) wurde ein verringertes Körpergewicht und bei 7 von 163 Feten Zwerchfellhernien (Kontrollgruppe 0/174 Feten) gefunden (siehe Begründung „Cyanamid“ 2002).

Zu überprüfen waren Augenanomalien, die in einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen mit Cyanamid aufgetreten sind (siehe Begründung "Cyanamid" 2002: SKW 1989 d):

Eine Teratogenitätsstudie wurde an weiblichen New-Zealand-White-Kaninchen vom 6. bis 19. Gestationstag durchgeführt, die eine wässrige Cyanamidlösung (49% w/w) in Dosierungen von 2; 5,9 oder 17,6 mg Cyanamid/kg KG und Tag per Schlundsonde erhielten. Diese Behandlung führte bei den Tieren der 17,6-mg/kg- KG-Gruppe zu einer mäßigen, nicht signifikanten verringerten Körpergewichtszunahme; auch das korrigierte Körpergewicht war leicht verringert. Die Autopsien und Daten der einzelnen Würfe zeigten einen geringen, nicht signifikanten Anstieg von Frühresorptionen und toten Feten und somit einen erhöhten, nicht signifikanten Postimplantations-Verlust sowie eine signifikante Abnahme lebender Feten der mit 17,6 mg Cyanamid/kg KG behandelten Muttertiere. Bei dieser Dosisgruppe gab es nur 18 Würfe, da ein Tier verstarb und ein Tier seinen gesamten Wurf verlor, wogegen in der Kontrolle, niedrigen und mittleren Dosisgruppe 22, 20 bzw. 21 Würfe zur Auswertung standen. Ebenfalls bei der hohen Dosisgruppe war eine leichte, nicht signifikante Reduktion des Fetengewichtes und eine relativ hohe Anzahl kleiner Feten (15 aus 4 Würfen im Vergleich zu 8 aus 4 Würfen der Kontrollgruppe) feststellbar. Eine Zunahme bilateraler Augenanomalien fanden sich bei 7 Feten (8,8%) aus 5 Würfen (23,8%) der 5,9-mg/kg-KG-Gruppe und bei 7 Feten (10%) aus 3 Würfen (16,7%) der 17,6- mg/kg-KG-Gruppe im Vergleich zu einem Fetus der Kontrollgruppe und zu 2 Feten in der 2-mg/kg KG-Gruppe. Historische Kontrolldaten für bilaterale Augenanomalien wurden von den Autoren mit 1/533 Feten (0,2%) und mit 1/127 Würfen (0,8%) angegeben. Weiterhin wiesen 17 Feten aus 8 Würfen der mit 17,6 mg Cyanamid/kg KG behandelten Muttertiere im Vergleich zu 11 Feten aus 8 Würfen der Kontrolle eine Erhöhung hämorrhagischer Appendices der Gallenblase auf. Eine auf Fetenbasis dosisabhängige, auf Wurfbasis nicht dosisabhängige Erhöhung an meningealen Hämorrhagien/Hämorrhagien des Bulbus olfactorius war statistisch nicht signifikant. Bei 6 Feten aus 3 Würfen der 17,6-mg/kg-KG-Gruppe, nicht jedoch in der Kontroll-

gruppe, wurde eine fokale Disintegration der Leberstruktur festgestellt. Die bei 3 Feten aus einem Wurf der 17,6-mg/kg-KG-Gruppe erhaltenen verzögerten Ossifikationen der parietalen Schädelknochen wurden von den Autoren aufgrund der Beschränkung auf einen Wurf als zweifelhaft angesehen. Nach den erzielten Beobachtungen lag der maternale NOAEL bei 5,9 mg Cyanamid/kg KG und Tag.

Der NOAEL für die fruchtschädigende Wirkung betrug 2 mg Cyanamid/kg KG und Tag (SKW 1989 d). Bei den Augenbefunden (Netzhautfalten) handelte es sich um Variationen ("minor visceral anomalies"), nicht aber um Missbildungen. Eine kürzliche Publikation an New-Zealand-White-Kaninchen (French et al. 2008: *Reprod Toxicol* 26: 262--266) zeigt, dass die Verwendung von Bouinscher-Lösung, die in der Studie mit Cyanamid eingesetzt wurde, zu leichten Netzhautfalten führen kann. Aufgrund fehlender Dosisabhängigkeit auf Wurfbasis und der Tatsache, dass auch mehrere Feten in der Kontrollgruppe einseitige Netzhautfalten hatten, ist naheliegend, dass es sich bei den beobachteten Augenveränderungen um Artefakte handelt. Eine abschließende Bewertung ist nicht möglich, da keine Abbildungen für die Augenbefunde vorliegen und keine Graduierung erfolgte.

Der NOAEL für Entwicklungstoxizität aus dieser Studie mit 2 mg/kg KG und Tag entspricht nach der bisherigen Vorgehensweise der Kommission bei der Umrechnung oraler Dosierungen auf Luftkonzentrationen (70 kg Körpergewicht, 10 m³ eingeatmete Luft in 8 Stunden) einer Konzentration von 14 mg/m³ und liegt damit in ausreichendem Abstand zum MAK-Wert von 1 mg/m³.

Wird jedoch für die Übertragung der oralen Dosierungen auf Luftkonzentrationen das allometrische Verfahren des AGS berücksichtigt, entspricht der NOAEL für Entwicklungstoxizität beim Kaninchen einer Konzentration von 7 mg/m³.