

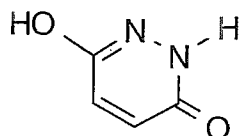
マレイン酸ヒドラジド

1. 品目名：マレイン酸ヒドラジド (maleic hydrazide)

2. 用途：植物成長調整剤

3. 構造式及び物性

本薬については、カリウム塩、コリン塩等、複数の塩が農薬として各国で登録されている。



分子式 : $C_4H_4N_2O_2$

分子量 : 112.1

水溶解度 : 4.51g/L(pH4.3)

分配係数 : $P_{ow}=0.011$ (pH 7)

蒸気圧 : $<1 \times 10^{-5}$ Pa (25°C)

(Pesticide Manual第10版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

Wistarラットを用いた経口 (20mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は30分程度と考えられる。吸収は投与30分後で、投与量の約50%と考えられる。 T_{max} 時の組織内濃度は、消化管以外の全体組織で11.7%であり、そのうち腎で投与量の1.6%、肝で投与量の1.4%が認められる。投与48時間で尿中に85.8%、糞中に5.2%排泄される。また、投与24時間以内に胆汁中に1.1%排泄される。本薬の尿中排泄のうち61%は未変化体、38%は硫酸抱合体である。

主要な代謝経路は硫酸抱合及びその他の抱合である。

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

SDラットを用いた経口 (2, 100mg/kg) 投与による試験において、投与24時間以内に尿中に投与量の約85%、糞中に9~13%が排出される。呼気中への排泄は1%以下である。投与7日後の各臓器での残留は2mg/kg投与で0.01 μ g eq./g未満、100mg/kg投与で0.15 μ g eq./g未満であり、脂肪、骨及び肺において

多く認められる。また各臓器で認められる代謝物で主要なものは酸の不安定な抱合体である。また尿中の代謝物として最も多かったものは未変化体であり、雄の尿中放射能の60%、雌の尿中放射能の80%を占め、その他マレイミド、フマル酸、マレイン酸ジアミド、本薬の硫酸抱合体が認められた。(1996年JMPR報告)

(2) 植物

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

ばれいしょを用いた代謝試験において、ばれいしょの葉に本薬を噴霧したところ、処理2週間後(収穫期)の塊茎における残留放射能は施用した放射能の50%であり、それらの大部分は未変化体である。収穫後24週間保存した塊茎中の残留放射能のうち、50%はメタノールで抽出可能であり、それらの80~90%は未変化体である。メタノール未抽出の75~84%はDMSOで抽出され、それらをエタノールででんぷん成分を沈殿させたところ、その残留放射能はDMSO抽出液中の27~40%である。

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

玉ねぎを用いた代謝試験において、たまねぎの葉の内腔に注入したところ、その結果、本薬は植物体に均一に分布しており、散布した本薬の69%が鱗茎に移行し、散布量の49%は鱗茎の外葉、16%は鱗茎内部、4%は基盤に分布する。基盤における残留濃度は鱗茎の外葉の6倍であった。

ばれいしょを用いた代謝試験において、ばれいしょの塊茎の断面に本薬を散布したところ、2日以内に塊茎全体に拡散した。また、本薬を開花3週間後に2500mg/l茎葉散布したところ、塊茎に24時間後で6mg/kg、1週間後で最大36mg/kg検出された。(1984年JMPR報告)

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

急性経口LD₅₀は、マウスで11050~11960mg/kg、ラットで4601~11390mg/kgと考えられる。

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

急性経口LD₅₀は、ラットで>5000mg/kgと考えられる。(1976年JMPR報告)

(2) 反復投与/発がん性試験

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

B6C3F1 マウスを用いた混餌 (2800, 8400, 25200ppm・ヒドラジン含有0.22ppm) 投与による 18 ヶ月の発がん性試験において、25200ppm 投与群で体重増加抑制が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 8400ppm (439mg/kg/day、マレイン酸ヒドラジドコリン塩換算。マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験では以下同様) と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (500, 5000, 50000ppm・ヒドラジン含有3.72ppm) 投与による 24 ヶ月の反復投与/発がん性併合試験において、50000ppm 投与群で脾の褐色色素沈着が認められる。本試験における無毒性量は 5000ppm (107mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (100, 300, 1000mg/kg・ヒドラジン含有4.60ppm) 投与による 104 週間の反復投与試験において本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は 1000mg/kg (586mg/kg/day) と考えられる。

(マレイン酸ヒドラジドカリウム塩を用いた試験)

CD-1 マウスを用いた混餌 (1000, 3200, 10000ppm・ヒドラジン含有1.63ppm) 投与による 23 ヶ月の発がん性試験において、10000ppm 投与群の雄で肺のうっ血、雌で肺のうっ血及び卵巣のう胞が、3200ppm 以上投与群の雌で心炎、心筋炎及び用量に相関した副腎の過形成が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 1000ppm (160mg/kg/day) と考えられる。(1996年JMPR報告)

SD ラットを用いた混餌 (25, 500, 1000mg/kg・ヒドラジン含有<0.05ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において、1000mg/kg 投与群の雌雄で尿 pH の低下が、雄で肝重量の低下、肝の小葉中心性空胞化、水腎症、膀胱におけるタンパク性プラグ、副腎髓質過形成、下垂体のコレステリ

ン沈着の頻度増加、甲状腺傍ろ胞細胞過形成が、500mg/kg 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で血中 P 及び Ca 濃度の増加が、雌で ALT 及び乳酸脱水素酵素活性の増加、血中 Cl 濃度の減少、肝重量の低下が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 25mg/kg/day と考えられる。

(1996 年 JMPR 報告)

ビーグル犬を用いた混餌 (750, 2500, 25000ppm・ヒドラジン含有 0.04ppm) 投与による 1 年間の反復投与試験において、25000ppm 投与群の雄で死亡例が、雌雄で血清中肝酵素系活性の増加、血中アルブミン濃度の減少、尿 pH の上昇、甲状腺上皮肥大巣を伴う甲状腺重量の増加、肝及び食道の炎症が、2500ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び血中 Cl 濃度の低下が認められる。本試験における無毒性量は 750ppm (29mg/kg/day) であると考えられる。(1996 年 JMPR 報告)

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

ラットを用いた混餌 (10000ppm, 20000ppm・ヒドラジン含有<1.5ppm) 投与による 28 ヶ月の反復投与試験において、20000ppm 投与群の雌雄で摂水量の増加が、雄で成長の鈍化傾向が、雌の体重増加抑制が、10000ppm 以上投与群の雌雄で摂水量の増加傾向、タンパク尿及び尿中タンパク/クレアチニン比の増加が認められた。しかし、腎及び他の臓器で組織病理学的な病変は認められない。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 20000ppm (1000mg/kg/day) と考えられる。(1980 年 JMPR 報告)

(3) 繁殖試験

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

Wistar ラットを用いた混餌 (1000, 10000ppm・ヒドラジン含有 3.92ppm) 投与による 2 世代繁殖/催奇形性併合試験において、各世代とも繁殖異常は認められない。本試験における無毒性量は親動物、児動物ともに 10000ppm (337mg/kg/day) と考えられる。

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

SD ラットを用いた混餌 (1000, 10000, 30000, 50000ppm・ヒドラジン

含有<2ppm) 投与による2世代繁殖試験において、親動物では50000ppm 投与群のF₀の雄で低体重又は体重増加抑制が、30000ppm 以上投与群のF₀の雌で低体重又は体重増加抑制が、30000ppm 投与群のF₁の雌で腎重量の増加及び軽度の腎盂拡張が認められる。また児動物では、F₁及びF₂で胎児重量の低下が、F₁雌では体重増加抑制傾向が認められる。本試験における無毒性量は10000ppm (770mg/kg/day) と考えられる。(1976年JMPR報告)

(4) 催奇形性試験

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

SD ラットを用いた強制経口 (100, 300, 1000mg/kg・ヒドラジン含有0.22ppm) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は1000mg/kg/day (592mg/kg/day) と考えられる。催奇形性は認められない。

ダッチベルテッドウサギを用いた強制経口 (100, 300, 1000mg/kg・ヒドラジン含有0.22ppm) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は1000mg/kg/day (592mg/kg/day) と考えられる。催奇形性は認められない。

(マレイン酸ヒドラジドカリウム塩を用いた試験)

SD ラットを用いた強制経口 (30, 300, 1000mg/kg・ヒドラジン含有0.048ppm) 投与による催奇形性試験において、母動物及び胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物、胎児動物ともに1000mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。(1996年JMPR報告)

ダッチベルテッドウサギを用いた強制経口 (100, 300, 1000mg/kg・ヒドラジン含有1ppm) 投与による催奇形性試験において、母動物では1000mg/kg 投与群で体重増加抑制が認められる。また、胎児動物では1000mg/kg 投与群で胚の吸収が認められる。本試験の無毒性量は母動物、胎児動物ともに300mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。(1996年JMPR報告)

(5) 遺伝毒性試験

(マレイン酸ヒドラジドコリン塩を用いた試験)

S9mix 非存在下での Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター培養細胞 (Don) を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。

(マレイン酸ヒドラジドを用いた試験)

S9mix 存在下の Rec-Assay、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験及び *in vitro* 姉妹染色分体交換試験、ショウジョウバエの幼虫を用いた伴性劣性致死試験及びスポットテストの 5mmol/l 以上の用量において陽性であり、スポットテストについては用量相関性があったが、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた *in vivo* 姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験は陰性であり、本薬はほ乳類の生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。(1996年 JMPR 報告)

(6) その他

上記を含め、別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

| | |
|----------|---------------|
| 無毒性量 | 25mg/kg/day |
| 動物種 | ラット |
| 投与量/投与経路 | 25mg/kg/混餌 |
| 試験期間 | 2年間 |
| 試験の種類 | 反復投与/発がん性併合試験 |
| 安全係数 | 100 |
| ADI | 0.25mg/kg/day |

※ 本薬については、カリウム塩、コリン塩等、複数の塩が農薬として各国で登録されているが、国際的な本薬の使用状況及び安全性を勘案してカリウム塩を用いた試験結果に基づき ADI を策定する。また規制対象物質は、諸外国の使用状況及び分析上の理由を勘案しマレイン酸ヒドラジドとす

るのが妥当である。

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量）のADIに対する比率は67.3%以下である。