

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)

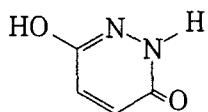
2. 用途：植物成長調整剤

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：4.51 g/L (pH4.3)

分配係数： $P_{ow} = 0.011$ (pH7)

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(20 mg/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。吸收は投与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(2,100 mg/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2 mg/kg投与で $0.01\mu g eq./g$ 未満，100 mg/kg投与で $0.15\mu g eq./g$ 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ぶ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2,500 mg/L 茎葉散布したところ、塊茎に24時間後で6 mg/kg、1週間後で最大36 mg/kg 検出された。(1984年 JMPR 報告)

(3) その他

上記を含め、別添1(省略)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11,050～11,960 mg/kg、ラットで4,601～11,390 mg/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>5,000 mg/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(2,800, 8,400, 25,200 ppm・ヒドラジン含有0.22 ppm)投与による18ヵ月の発がん性試験において、25,200 ppm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8,400 ppm(439 mg/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, 5,000, 50,000 ppm・ヒドラジン含有3.72 ppm)投与による24ヵ月の反復投与／発がん性併合試験において、50,000 ppm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5,000 ppm(107 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(100, 300, 1,000 mg/kg・ヒドラジン含有4.60 ppm)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1,000 mg/kg(586 mg/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(1,000, 3,200, 10,000 ppm・ヒドラジン含有1.63 ppm)投与による23ヵ月の発がん性試験において、10,000 ppm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、3,200 ppm以上投与群の雌で心炎、心筋炎及び用量に相關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1,000 ppm(160 mg/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, 1,000 mg/kg・ヒドラジン含有<0.05 ppm)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、1,000 mg/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、500 mg/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25 mg/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, 2,500, 25,000 ppm・ヒドラジン含有0.04 ppm)投与による1年間の反復投与試験において、25,000 ppm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、2,500 ppm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750 ppm(29 mg/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(10,000 ppm, 20,000 ppm・ヒドラジン含有<1.5 ppm)投与による28ヵ月の反復投与試験において、20,000 ppm投与群の雌雄で摂水量の増加が、雄で成長の鈍化傾向が、雌で体重増加抑制が、10,000 ppm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／クリ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20,000 ppm(1,000 mg/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(1,000, 10,000 ppm・ヒドラジン含有3.92 ppm)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10,000 ppm(337 mg/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(1,000, 10,000, 30,000, 50,000 ppm・ヒドラジン含有<2 ppm)投与による2世代繁殖試験において、親動物では50,000 ppm投与群のF₀の雄で低体重又は体重増加抑制が、30,000 ppm以上投与群のF₀の雌で低体重又は体重増加抑制が、30,000 ppm投与群のF₁の雌で腎重量の増加及び軽度の腎孟拡張が認められる。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10,000 ppm(770 mg/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, 1,000 mg/kg・ヒドラジン含有0.22 ppm)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1,000 mg/kg/day(592 mg/kg/day)と考えられる。催奇形性は認められない。

ダッヂベルテッドウサギを用いた強制経口(100, 300, 1,000 mg/kg・ヒドラジン含有0.22 ppm)投

与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物と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1,000 mg/kg/day(592 mg/kg/day)と考えられる。催奇形性は認められない。
(マレイン酸ヒドログリコリン塩を用いた試験)

SDラットを用いた強制経口(30, 300, 1,000 mg/kg・ヒドログリコリン含有0.048 ppm)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1,000 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。(1996年 JMPR 報告)

ダッヂベルテッドウサギを用いた強制経口(100, 300, 1,000 mg/kg・ヒドログリコリン含有1 ppm)投与による催奇形性試験において、母動物では1,000 mg/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1,000 mg/kg投与群で胚の吸收が認められる。本試験の無毒性量は母動物、胎児動物ともに300 mg/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

(マレイン酸ヒドログリ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。

(マレイン酸ヒドログリコリン塩を用いた試験)

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5 mmol/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(省略)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	25 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	25 mg/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	0.25 mg/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。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
				登録保留基準値 ppm	国際基準 ppm	外国基準値 ppm		
米(玄米をいう)								
小麦								
大麦								
ライ麦								
とうもろこし								
そば								
上記以外の穀類								
大豆	0.2				1*1	EU		
小豆類(いんげん、ささげを含む)	0.2				1*1	EU		
えんどう	0.2				1*1	EU		
そらまめ	0.2				1*1	EU		
らっかせい	0.2				1*1	EU		
上記以外の豆類	0.2				1*1	EU		
ばれいしょ	50	50	○	50	50	Codex	Codex STMR 1998	
さといも類(やつがしらを含む)	0.2	35			1*1	EU		
かんしょ	10	35	○		1*1	EU	最大残留値4.2	
やまいも(長いもをいう)	0.2	35			1*1	EU		
こんにゃくいも	0.2	35			1*1	EU		
上記以外のいも類	0.2	35			1*1	EU		
てんさい	15	20	○				最大残留値9.9	
さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.2	25			1*1	EU		
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	0.2				1*1	EU		
かぶ類の根	30	25			30	カナダ		
かぶ類の葉	0.2				1*1	EU		
西洋わさび	0.2	25			1*1	EU		
クレソン	0.2	25			1*1	EU		
はくさい	0.2	25			1*1	EU		
キャベツ	0.2	25			1*1	EU		
芽キャベツ	0.2	25			1*1	EU		
ケール	0.2	25			1*1	EU		
こまつな	0.2	25			1*1	EU		
きょうな	0.2	25			1*1	EU		
カリフラワー	0.2	25			1*1	EU		
ブロッコリー	0.2	25			1*1	EU		

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm		
上記以外のあぶらな科野菜	0.2	25			1*1	EU		
ごぼう	0.2	25			1*1	EU		
サルシフィー	0.2	25			1*1	EU		
アーティチョーク	0.2	25			1*1	EU		
チコリ	0.2	25			1*1	EU		
エンダイブ	0.2	25			1*1	EU		
しゅんぎく	0.2	25			1*1	EU		
レタス(サラダ葉及びちしゃを含む)	0.2	25			1*1	EU		
上記以外のきく科野菜	0.2	25			1*1	EU		
たまねぎ	20	20	○		15	15	アメリカ	最大残留値13.0
ねぎ(リーキを含む)	0.2	25			1*1	EU		
にんにく	50	50	○		15	15	アメリカ	最大残留値35.4
アスパラガス	10	25				10	EU	
わけぎ	15	25			15	10	EU	
上記以外のゆり科野菜	10	25				10	EU	
にんじん	30	25				30	EU	
パースニップ	30	25				30	EU	
パセリ	0.2	25			1*1	EU		
セロリ	0.2	25			1*1	EU		
みつば	0.2	25			1*1	EU		
上記以外のせり科野菜	0.2	25			1*1	EU		
トマト	0.2	25			1*1	EU		
ピーマン	0.2	25			1*1	EU		
なす	0.2	25			1*1	EU		
上記以外のなす科野菜	0.2	25			1*1	EU		
きゅうり(ガーキンを含む)	0.2	25			1*1	EU		
かばちゃ(スカッシュを含む)	0.2	25			1*1	EU		
しろうり	0.2	25			1*1	EU		
すいか	0.2	40			1*1	EU		
メロン類果実	0.2	40			1*1	EU		
まくわうり	0.2	40			1*1	EU		
上記以外のうり科野菜	0.2	25			1*1	EU		
ほうれん草	25	25	○		1*1	EU	最大残留値18.2	
オクラ	0.2	25			1*1	EU		
しょうが	0.2	25			1*1	EU		
未成熟えんどう	0.2	25			1*1	EU		
未成熟いんげん	0.2	25			1*1	EU		
えだまめ	0.2	25			1*1	EU		
マッシュルーム	0.2	25			1*1	EU		
しいたけ	0.2	25			1*1	EU		
上記以外のきのこ類	0.2	25			1*1	EU		
上記以外の野菜	30	25			30	カナダ		
みかん	35	40	○		1*1	EU	21.8, 25.0, 6.8, 5.7	
なつみかん								
なつみかんの外果皮								
なつみかんの果実全体	40	40	○		1*1	EU		
レモン	0.2	40			1*1	EU		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	15	40	○		1*1	EU	最大残留値6.2	
グレープフルーツ	0.2	40			1*1	EU		

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm		
ライム	0.2	40			1 *1	EU		
上記以外のかんきつ類果実	40	40	○		1 *1	EU		
りんご	0.2	40			1 *1	EU		
日本なし	0.2	40			1 *1	EU		
西洋なし	0.2	40			1 *1	EU		
マルメロ	0.2	40			1 *1	EU		
びわ	0.2	40			1 *1	EU		
もも	0.2	40			1 *1	EU		
ネクタリン	0.2	40			1 *1	EU		
あんず(アプリコットを含む)	0.2	40			1 *1	EU		
すもも(ブルーンを含む)	0.2	40			1 *1	EU		
うめ	0.2	40			1 *1	EU		
おうとう(チェリーを含む)	0.2	40			1 *1	EU		
いちご	0.2	40			1 *1	EU		
ラズベリー	0.2	40			1 *1	EU		
ブラックベリー	0.2	40			1 *1	EU		
ブルーベリー	0.2	40			1 *1	EU		
クランベリー	0.2	40			1 *1	EU		
ハックルベリー	0.2	40			1 *1	EU		
上記以外のベリー類果実	0.2	40			1 *1	EU		
ぶどう	25	40	○		1 *1	EU	最大残留値18.2	
かき	0.2	40			1 *1	EU		
バナナ	0.2	40			1 *1	EU	最大残留値10.9	
キウイ	20	40	○		1 *1	EU		
パパイヤ	0.2	40			1 *1	EU	最大残留値6.7	
アボカド	0.2	40			1 *1	EU		
パイナップル	15	40	○		1 *1	EU		
グアバ	0.2	40			1 *1	EU		
マンゴー	0.2	40			1 *1	EU		
パッションフルーツ	0.2	40			1 *1	EU		
なつめやし	0.2	40			1 *1	EU		
上記以外の果実	0.2	40			1 *1	EU		
ひまわりの種子	0.2	40			1 *1	EU		
ごまの種子	0.2	40			1 *1	EU		
べにばなの種子	0.2	40			1 *1	EU		
綿実	0.2	40			1 *1	EU		
なたね	0.2	40			1 *1	EU		
上記以外のオイルシード	0.2	40			1 *1	EU		
ぎんなん	0.2	40			1 *1	EU		
くり	0.2	40			1 *1	EU		
ペカン	0.2	40			1 *1	EU		
アーモンド	0.2	40			1 *1	EU		
くるみ	0.2	40			1 *1	EU		
上記以外のナッツ類	0.2	40			1 *1	EU		
茶	0.2				1 *1	EU		
コーヒー豆								
カカオ豆								
ホップ	0.2				1 *1	EU		

* 1 EUで検出限界値として設定されている基準値

【マレイン酸ヒドラジド試験法】

1. 分析対象化合物

マレイン酸ヒドラジド

マレイン酸ヒドラジドグリコシド(以下、配糖体という。)

2. 装置

アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ(GC(FTD))又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ(GC(NPD))

ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC/MS)

3. 試薬、試液

次に示すもの以外は、第1 食品の部D 各条項の○ 穀類、豆類、果実、野菜、種実類、茶及びホップの2 穀類、豆類、果実、野菜、種実類、茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬・試液に示すものを用いる。

5%含水合成ケイ酸マグネシウム カラムクロマトグラフィー用に製造した合成ケイ酸マグネシウム(粒径150~250μm)を130℃で4時間加熱した後、デシケーター中で放冷する。これに5%含水となるように水を加えて、密栓し、混合して24時間以上放置したもの。

マレイン酸ヒドラジド標準品 本品はマレイン酸ヒドラジド99%以上を含む。

4. 試験溶液調製法

1) 加水分解、メチル化

試料2.0gに2.4mol/L塩酸20mLを加え、冷却管を取り付け、沸騰水浴上で2時間加熱還流する。

放冷後、これに10mol/L水酸化ナトリウム溶液5mLと硫酸ジメチル1mLを加え、発生するガスを時々抜きながら、室温で30分間振とうする。反応液を酢酸エチル50mL及び30mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトン・n-ヘキサン混液(1:4)1mLを加えて溶かす。

2) 精製

クロマトグラフ管(内径15mm)に5%含水合成ケイ酸マグネシウム10gをn-ヘキサンに懸濁させて充てんし、上に無水硫酸ナトリウム約5gを積層する。このカラムに、1)で得られた溶液を注入し、流出液は捨てる。さらに、アセトン・n-ヘキサン混液(1:4)50mLを注入し、流出液は捨てる。次いで、アセトン・n-ヘキサン混液(1:4)70mLを注入し、溶出液にキーパーとしてトルエン0.5mLを加え、40℃以下で濃縮し、残留物をアセトンに溶解し、正確に1mLとしたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

マレイン酸ヒドラジド標準品の1~20mg/L 0.1mol/L 塩酸溶液を数点調製し、それぞれ1mLを採り、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液25mLと硫酸ジメチル1mLを加え、発生するガスを時々抜きながら、室温で30分間振とうする。反応液を酢酸エチル50mL及び30mLで2回振とう抽出する。抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液にトルエン0.5mLを加え、40℃以下で濃縮し、残留物をアセトンに溶解し、正確に1mLとしたものを検量線用溶液とする。2μLをGCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液2μLをGCに注入し、5の検量線でマレイン酸ヒドラジドの含量を求める。

7. 測定条件

GC

検出器：FTD又はNPD

カラム：50%フェニル-メチルシリコン 内径0.53mm, 長さ10m, 膜厚2.0μm

カラム温度：100℃ - 10℃/分 - 200℃

注入口温度：200℃

検出器温度：250℃

キャリヤガス：ヘリウム

保持時間の目安：5分

8. 定量限界

0.5 mg/kg

9. 留意事項

1) 試験法の概要

試料に塩酸を加えて加熱還流し、配糖体をマレイン酸ヒドラジドに加水分解する。マレイン酸ヒドラジドをアルカリ性下でメチル化した後、酢酸エチルで抽出する。5%含水合成ケイ酸マグネシウムカラムで精製し、GC(FTD)又はGC(NPD)で測定し、GC/MSで確認する方法である。

2) 注意点

- ① マレイン酸ヒドラジドジメチルの酢酸エチルによる抽出率は約30%である。そこでマレイン酸ヒドラジド標準品を試料と同様に操作したものを検量線用溶液として用いる。
- ② 本法の定量限界は0.5 mg/kgである。残留基準値がこれより低い作物においては、試料量を増やすことにより対応する。

10. 類型

D(寺師朗子ら、食品衛生学雑誌、37、401-406(1996))