

新規いもち病防除剤デラウス® の開発

住友化学工業(株) 農業化学品研究所
 小 栗 幸 男
 真 鍋 明 夫
 山 田 好 美
 井 上 雅 夫
 生物環境科学研究所
 中 野 実
 門 岡 織 江
 安 齊 公

Delaus®, A New Fungicide for Rice Blast Control

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
 Agricultural Chemicals Research Laboratory
 Yukio OGURI
 Akio MANABE
 Yoshimi YAMADA
 Masao INOUE
 Environmental Health Science Laboratory
 Minoru NAKANO
 Oriie KADOOKA
 Hiroshi ANZAI

Delaus® (diclocymet : (RS)- 2-cyano-N-[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]- 3,3-dimethylbutyr-amide) is a novel fungicide for use in rice.

Delaus® has systemic properties as well as long lasting effectiveness and controls both rice leaf and panicle blast infection by granular application to rice seedling boxes. Foliar treatment of Delaus® also shows excellent control of rice blast.

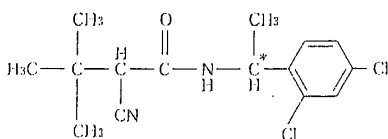
Delaus® has been registered in April 2000 in Japan.

はじめに

デラウス®(ジクロシメット、委託試験番号：S-2900)は、当社が開発した新しいタイプのいもち病防除剤である(第1図)。

いもち病はイネの病害の中でもっとも被害の大きい

第1図 デラウス®の化学構造式



商品名：デラウス® (Delaus®)

一般名：ジクロシメット (diclocymet)

化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチルアミド

分子式：C₁₅H₁₈Cl₂N₂O

分子量：313.23

病害で、稲作の安定生産のためには、本病害を的確に防除することが極めて重要である。最近でも、1993年のいもち病の大発生が全国で大きな被害をもたらしたことは記憶に新しいところである。

そのような状況下で当社はデラウス®の開発を鋭意進め、2000年4月に農薬登録を取得し販売を開始した。

ここでは、デラウス®のスクリーニング研究の経緯、病害防除作用、製造法、物性、製剤、安全性、動植物代謝、環境挙動などについて紹介する。

スクリーニング研究の経緯

当社では、稲作分野で最も重要な病害であるいもち病に有効で、かつ、農業の省力化にも資する粒剤施用が可能な浸透移行性に優れた稲いもち病防除剤を開発するため、当社独自のアミド系化合物をリード化合物として1986年頃から探索研究を開始した。即

ち、除草剤プロモプチド^{1,2)}の構造改変中、アミン部位を α -(4-クロロフェニル)エチルアミン構造とした化合物2{(RS)-2-ブロモ-N-[(RS)-1-(4-クロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチルアミド}が抗いもち病活性を有することを偶然見出して³⁾、これをリード化合物としてさらに構造改変を進めた。化合物2は茎葉散布では比較的良好な抗いもち病活性を示すものの、浸透移行性という観点からはさらに改善が望まれた。化合物2の浸透移行性が弱い理由として、分子の疎水性が高過ぎることが考えられたので、分子内に極性基を導入して水溶性を増加させることにより、浸透移行性が增强されるのではないかと考えた。そこで、分子内のいくつかの箇所水酸基、シアノ基等種々の極性基を導入した化合物を合成して構造と活性の相関を調べた。その結果、化合物2の α -プロモ基を α -シアノ基に変換して酸部分を α -シアノ

ブチルアミド構造3とすることにより、優れた浸透移行性が付与されるとともに、抗いもち病活性が增强されることを見出した。そこで、基本骨格を α -シアノブチルアミド構造に限定して、酸部位およびアミン部位の構造最適化を行った結果、効力やイネに対する薬害の観点から最も優れた開発候補化合物として、2,4-ジクロロフェニル体4{(RS)-2-シアノ-N-[(RS)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチルアミド}が選抜された。さらに、立体異性体の構造と活性の関係について検討が加えられた結果(詳細は製法の項参照)、最終的に、アミン部位を光学活性化した、S-2900{デラウス®：一般名ジクロシメット：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチルアミド}が開発化合物として選ばれた⁴⁻⁶⁾(第2図)。

病害防除作用

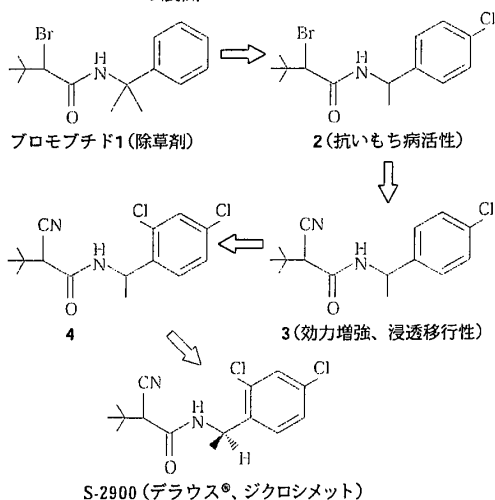
1. 作用機作

いもち病菌がイネ体に侵入する場合、胞子発芽→附着器形成→附着器でのメラニン蓄積→侵入糸によるイネ組織への貫通という過程をたどる。この過程の中で附着器にメラニンが蓄積することにより、その膨圧を高めてイネ組織への侵入を可能にすると言われている。本剤は、胞子発芽・附着器形成は阻害しないが、附着器のメラニン生成・蓄積を阻害していもち病菌のイネ体侵入を阻害する。

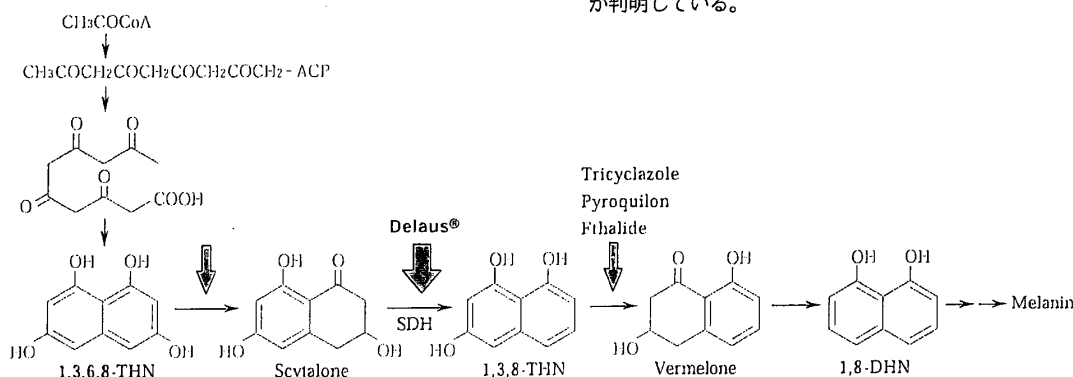
この阻害作用点としては、これまでの研究からラブサイド®やコロトップ®などの既存剤と異なり、メラニン生合成経路の中でサイタロンから1,3,8-THNへの変換を阻害していることが判明している⁷⁾(第3図)。

また、デラウス®はいもち病菌がイネ体に侵入したあと病斑上での胞子形成や胞子飛散を抑制するとともに、病斑上に形成された分生胞子の紫外線や熱に対する耐性を弱め環境適用性を低下させる。これらの作用によりいもち病の二次伝染も強く阻害することが判明している。

第2図 除草剤プロモプチドから殺菌剤デラウス®への展開



第3図 メラニン合成系の阻害部位



2. いもち病に対する作用特性

デラウス®は優れた浸透移行性と長期の残効性を有するため育苗箱処理で長期にわたり安定したいもち病防除効果を示すとともに、茎葉散布剤としても既存剤に優れる特性を示す薬剤である。以下に使用場面ごとに作用特性を述べる。

(1) デラウス®粒剤の育苗箱処理

① 播種時処理による育苗期のいもち病防除効果

本田におけるいもち病防除の徹底を図るためには、まず伝染源の密度をできるだけ抑えることが大切である。特に伝染源となる感染苗を極力本田に持込まないように留意する必要がある。このため育苗中のいもち病発生には格別の注意が払われている。

デラウス®粒剤を播種時に育苗箱処理すると、種子伝染性の苗いもちに対しては種子処理剤であるベンレート®T水和剤に匹敵する苗いもちの防除効果を示す(第4図)⁹⁾。また、育苗期間中に外部から飛散するいもち病菌によって発病する苗の葉いもちにも優れた防除効果を発揮する(第1表)⁹⁾。このことから、デラウス®粒剤を播種時に処理することで育苗期間の葉いもちを強力に抑制し、ひいては本田への伝染源の持込みを極力少なくする強力な手段となりうる。

② 病斑進展阻止効果

罹病苗にデラウス®粒剤を処理して本田に移植すると、病斑の拡大阻止つまり治療効果はないものの新

しい感染、発病が阻止される。これは主として根から吸収、移行した薬剤によって罹病葉より上位の葉でデラウス®による防除効果が発現したためと考えられるが、薬剤処理葉上の病斑に形成された孢子数の減少や孢子の環境耐性低下も上位葉へのまん延防止に関与していると考えられる。

③ 本田での葉いもち、穂いもち防除効果

デラウス®粒剤の育苗箱処理によるいもち病防除効果は1995年から4年間にわたる日本植物防疫協会一般委託試験、さらに1997年から99年の本剤の特別連絡試験により確認された。葉いもちについては、日本の各地でいもち病の発生型、イネの栽培時期に拘わらず高い防除効果が認められ、特別の激発年を除いて、本剤の箱処理だけで満足できる防除効果が得られた。

一方、穂いもち防除効果についても、通常の発生程度であれば補完防除不要の事例があり、特に西日本の地域でその傾向が明瞭であった。北日本の地域では、穂いもちへの伝染源としての葉いもちが少量でも残存すると穂いもちが多発するため補完防除が必要な場合が多かったが、補完防除は従来のように穂ばらみ、穂揃期の2回散布は不要で、穂揃期の1回散布で高い防除効果が得られた。

④ デラウス®のイネ体内濃度の推移

セロハン膜を用いた試験では、デラウス®によるいもち病菌付着器のメラニン化を90%阻害する濃度は約0.1ppm、またイネを用いた試験では、葉いもちを90%以上防除する時の最低有効体内濃度は0.26ppmであった⁷⁻⁹⁾。

デラウス®粒剤の育苗箱処理では、播種時、緑化期、移植時のいずれの処理でもデラウス®は速やかにイネ体内に取り込まれるが、その体内濃度は上記の有効濃度よりかなり高く推移していた。前述のように本剤が育苗中のいもち病に対し高い防除効果を発揮するのはこのためと考えられる。

一方、箱処理した本剤の本田におけるイネ体内の濃度はイネの生育とともに低下する傾向がみられるが、穂揃期頃でも葉、穂軸とも上記の有効濃度以上の濃度を維持していた。本剤が長期残効性いもち剤として前述のように本田で高い防除効果が認められるのは、この結果に起因していると推定される(第5図)⁹⁾。

また、箱育苗中は毎日灌水するので箱底部からの漏水に伴って薬剤の流亡が懸念される。3週間にわたる育苗期間中、1回に3ℓの水を日に3回灌水した場合、箱底部からの全流亡薬量は全処理量の僅か0.12%に過ぎず、防除効果への影響はほとんどなかった。したがって育苗中の灌水で薬剤が流亡し効力低下をおこす問題はないことがわかった⁹⁾。

第4図 種子伝染由来苗いもちの防除効果



デラウス®粒剤
(50g/育苗箱)

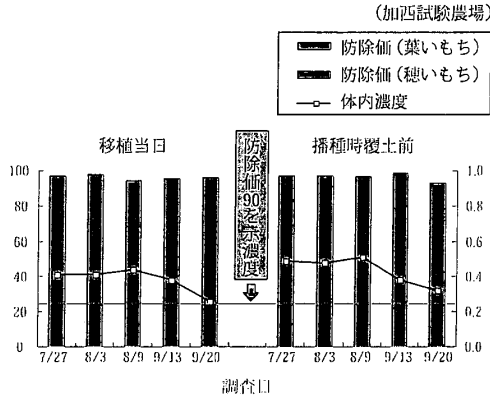
無処理

第1表 播種時処理による育苗期の葉いもち防除効果

薬 剤	処理濃度	防除率(%)	
		播種10日後	播種14日後
デラウス®粒剤	50g/育苗箱処理	92.3	92.1
無処理(病斑面積%)		(48.8)	(66.3)

緑化期に隣接して罹病苗を置いて接種源とした。

第5図 本田でのいもち病防除効果とイネ体内濃度の推移
(加西試験農場)



(2) デラウス®粉剤、フロアブル剤の茎葉散布処理
いもち病の防除方法として育苗箱処理や水面施用の他に、茎葉散布があり、現在でも各地でかなりの面積に対して茎葉散布されている。

デラウス®の茎葉散布剤である粉剤DL・フロアブル剤は、本田散布剤としても優れたいもち病防除効果を示す。本剤の特徴としては、既存剤に勝る予防効果と残効性を挙げることができる。また、ポットを用いた試験によると、薬剤散布2時間後に人工的に降雨処理をしても90%前後の高い防除効果を示すことが確認されており、多雨期のいもち病が発生しやすい環境下でも安定した効果を示すと考えられる。また、本剤の特徴として茎葉散布すると、処理後展開してくる葉にも薬剤が移行して防除効果を発揮するとともに、胞子形成の阻害や形成された分生胞子の環境耐性の低下をもたらすことで二次感染を阻止することができる。このため、圃場において粉剤で0.3%、フロアブル剤で50~75ppmという低薬量で既存剤に勝る葉いもち、穂いもち防除効果を発揮する(第2表)⁸⁾。

第2表 デラウス®茎葉散布剤のいもち病に対する防除効果

(加西試験農場における圃場試験)

薬剤	処理量*		防除効果(%)			
	葉いもち	穂いもち	7/28	8/6	8/16	9/19
デラウス®粉剤	3kg/10a	4kg/10a	95	93	95	95
カスミンラプサイド®粉剤	3kg/10a	4kg/10a	97	96	89	89
デラウス®フロアブル剤	x1000	x1000	98	98	98	98
	x1500	x1500	95	97	99	95
ビーム®フロアブル剤	x1000	x1000	94	90	89	82

*: 葉いもち防除は、初発時と7日後の2回処理
穂いもち防除は、穂生期と穂揃期の2回処理
フロアブル剤は、葉いもちは100ℓ/10a、穂いもち150ℓ/10aで散布

いもち病の発病が比較的軽い場合には、葉いもちと穂いもちに各1回の散布処理で実用的な防除効果を示すことが確認されている。

製法

1. 初期製法探索と開発剤の選抜

探索研究(前々項参照)により見出された化合物4(第2図)は、その酸側ならびにアミン側に各1つの不斉炭素有することから4つの立体異性体が存在する。初期製法探索の結果、光学活性体の工業的製法を見出した。得られた各立体異性体の生物活性試験から、アミン側不斉炭素の絶対構造をRにすることにより、活性が向上することを見出した(第3表)。

また酸側については不斉炭素のラセミ化が容易に進行する事が判明し、最終的にアミン側のみを光学活性化した(R,S,R)体を開発化合物(S-2900:デラウス®)として選抜した。

第3表 デラウス®各立体異性体のいもち病防除予防効果 (ポット試験)

立体異性体	処理濃度(ppm)					
	6.3	3.12	1.62	0.8	0.4	0.2
(R,R)	3	2	2	1	0	
(S,S)	0					
(R,S)	0					
(S,R)	4	4	4	3	3	1
(RS,R)	4	4	3	3	2	0
(RS,RS)	4	3	3	2	1	0

4: >90, 3: 89-70, 2: 69-50, 1: 49-30, 0: <29% control

2. 工業化プロセスの確立

本剤の開発にあたっては、市場ニーズ、他社競合剤の開発状況から、2000年上市という最短での開発目標スケジュールを設定し、製法探索・工業化研究に着手した。その結果、94年4月の製法探索着手後、サンプル製造、パイロットスケール実験を経て、工業化プロセスの完成を見た。

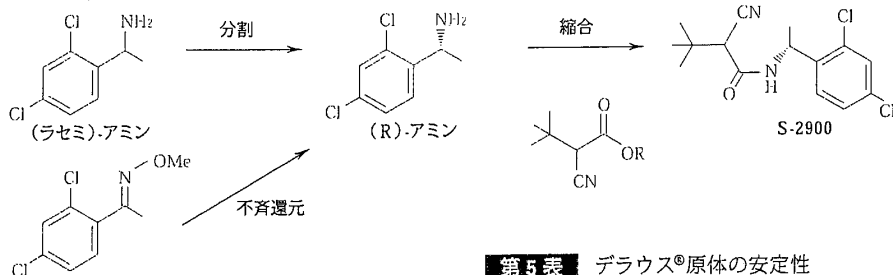
本工業化PJ推進にあたっては、製法探索当初から有機合成研究所との共同研究体制を組み、さらに生産技術センターならびに工場の早期参画を得て、最短スケジュールにて工業化プロセスを確立した(第6図)。

物性および製剤

1. 物理化学的性質

デラウス®純品の物理化学的性質を第4表に示す。デラウス®純品は、ほとんど無臭の白色の結晶性粉末である。蒸気圧は25℃で 2.6×10^{-4} Pa、分配係

第6図 S-2900 (デラウス®) の製造法



第4表 デラウス®純品の主な物理化学的性質

性状	白色の結晶性粉末、ほとんど無臭
密度	1.24g/cm ³ (23℃、空気比較比重計法)
蒸気圧	2.6×10 ⁻⁴ Pa (25℃、ガスクロマトグラフ法)
分配係数	log Pow=3.97 (25℃、フラスコ振とう法)
溶解性	水 6.38mg/L (25℃、EPA CG-1500法)
	キシレン 5g/L (以下20℃)
	ヘキサン 0.1g/L
	メタノール 116g/L
	アセトン 271g/L
	シクロヘキサノン 309g/L
	酢酸エチル 84g/L
	クロロホルム 324g/L
	アセトニトリル 95g/L

数log Powは3.97である。水に対する溶解度は6.38 mg/Lであり、クロロホルム、アセトン等の有機溶媒には比較的良く溶ける。

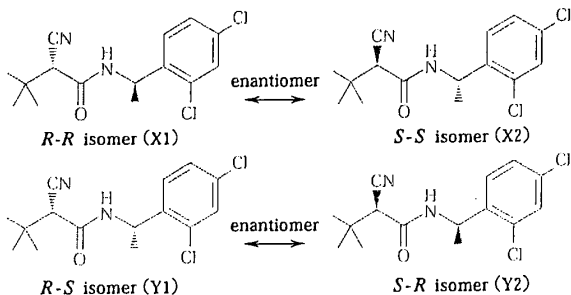
2. 安定性

デラウス®原体の安定性試験結果を第5表に示す。デラウス®原体は40℃6ヶ月、60℃3ヶ月、100℃46日及び室温1年保存のいずれの条件でも、含量低下は見られなかった。

3. 分析法

デラウス®には酸側およびアミン側にそれぞれ1個ずつ不斉炭素を有しており、4種の光学異性体が存在する(第7図)。

第7図 デラウス®の光学異性体



第5表 デラウス®原体の安定性

保存条件	40℃	60℃	100℃	室温
保存期間	6ヶ月	3ヶ月	46日	1年
残存率(%)	99.9	100.2	99.7	100.4

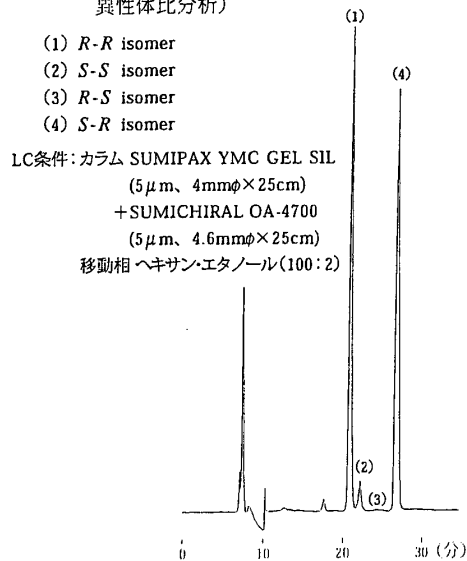
湿度：制御せず 光：暗所(100℃のみ室内光)

デラウス®は酸側がラセミで、アミン側がR配置となっており、有効成分はX1およびY2である。これらの有効成分は、平面構造が同じものをGC法で求め(カラム：2% FFAP)、別途LC法で求めた光学異性体比(アミン側R体比)をかけ合わせて求める事ができる。

・光学異性体比分析法

デラウス®の4つの光学異性体は、光学活性カラムSUMICHIRAL OA-4700 [移動相：ヘキサン・エタノール(100：2)]を用いることにより、前処理を行うことなく直接分離することができる。また、本カラムの前にSUMIPAX YMC GEL SILを追加する事により、更に分離の改善ができた。液体クロマトグラム例を第8図に示す。

第8図 デラウス®の液体クロマトグラム(光学異性体比分析)



4. 製剤

単剤としては3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブル剤が国内で農薬登録されており、混合剤としてはデラウスオンコル®粒剤、デラウスプリンス®粒剤10、デラウスプリンス®粒剤06、デラウスパダン®粒剤などの殺虫混合剤に加えて、紋枯病との同時防除が可能なデラウスリンバー®箱粒剤、いもち病・紋枯病・水田害虫の総合防除が可能なデラウスプリンスリンバー®箱粒剤が農薬登録されている。

3%粒剤の代表的な物性を第6表に示す。本製剤は、生物効力、貯蔵安定性および使用性の面から最適化された設計となっており、物性ならびに貯蔵安定性は極めて良好である。

第6表 デラウス®3%粒剤の代表物性

項目	物性値
外観	類白色の細粒
粒度	1700 μ m以上 <0.1%
	500~1700 μ m 99.9%
	500 μ m以下 <0.1%
見掛け比重	0.87
pH	9.6 (10%希釈液)
水分	0.9% (乾燥減量法)
安定性	40℃、3ヶ月間の虚待保存後も有効成分の分解はほとんど認められない。また、上記の物性もほとんど変化しない。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

デラウス®原体の急性経口、経皮および吸入毒性ならびに製剤の急性毒性はいずれも弱かった(第7表)。

デラウス®原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激

第7表 デラウス®の急性毒性

剤型	投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)				試験機関 (報告年)
		ラット(SD)		マウス(ICR)		
		♂	♀	♂	♀	
原体	経口	>5000	>5000	>5000	>5000	住友化学(1996)
	経皮	>2000	>2000	—	—	住友化学(1996)
	吸入*	>1.18	>1.18	—	—	HLS(1998)
3%粒剤	経口	>5000	>5000	>5000	>5000	ボゾリサーチ(1998)
	経皮	>2000	>2000	—	—	ボゾリサーチ(1998)
0.3%粉剤DL	経口	>5000	>5000	>5000	>5000	ボゾリサーチ(1998)
	経皮	>2000	>2000	—	—	ボゾリサーチ(1998)
7.5%フロアブル	経口	>5000	>5000	>5000	>5000	ボゾリサーチ(1998)
	経皮	>2000	>2000	—	—	ボゾリサーチ(1998)

* : LC₅₀値 (mg/L)

性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった(住友化学、1996)。3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブルは、眼には軽度ないし極軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった(ボゾリサーチ、1998)。

モルモットを用いてMaximization法でデラウス®原体の皮膚感作性の有無を検討し、陰性の結果を得た(住友化学、1996)。また、3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブルの皮膚感作性(Buehler法)も陰性であった(ボゾリサーチ、1998)。

(2) 一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌを用いて、デラウス®原体の一般症状および行動、中枢神経系、自律神経系および平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、体性神経系、および血液に及ぼす影響を調べた(住友化学、1997)。一般症状では高用量で流涎の発現、中枢神経系に対しては自発運動抑制作用を示し、呼吸・循環器系に対しては比較的高用量で呼吸促進、血圧・心拍数の変動、血流量の増加作用および心電図の変化を示した。また、自律神経および平滑筋に対しては、回腸収縮においてアゴニスト収縮に対する弱い抑制作用を示した。

(3) 亜急性毒性、慢性毒性、発癌性

ラット、マウスおよびイヌを用いて亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験を行った(第8表)。

第8表 デラウス®の亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験

動物種 (系統)	投与			無毒性量 (mg/kg/日)
	期間	方法	投与量	
ラット (SD)	13週	混餌	50、2000、 6000、20000 (ppm)	♂♀ : 50ppm ♂ : 3.7 ♀ : 4.2
ラット (SD)	104週	混餌	10、500、2000 (ppm)	♂♀ : 10ppm ♂ : 0.5 ♀ : 0.7
マウス (CD-1)	78週	混餌	5、50、500 (ppm)	♂ : 5ppm ♀ : 50ppm ♂ : 0.8 ♀ : 9.9
イヌ (ビーグル)	13週	カプセル	10、100、1000 (mg/kg/日)	♂♀ : 100
イヌ (ビーグル)	52週	カプセル	5、50、500 (mg/kg/日)	♂♀ : 50

ラットを用いた13週間混餌投与試験では、円背姿勢、体重増加抑制、摂餌量の低下および肝臓に対する影響、即ち、総コレステロールの増加、肝臓重量

の高値、小葉中心性のすり硝子様細胞質を含む肝細胞肥大等が認められた(HLS, 1997)。104週間混餌投与による慢性毒性・発癌性試験では、500ppm以上の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加、2000ppmの雄では変異明細胞性肝細胞巣および小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度の増加が認められたが、いずれの用量においても投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった(HLS, 1998)。

マウスを用いた78週間混餌投与による発癌性試験では、50ppm以上の雄および500ppmの雌で肝臓重量の高値、肝臓の腫瘍、変異好酸性肝細胞巣、変異明細胞性肝細胞巣、空胞化を伴った肝細胞変性あるいは肝細胞腺腫などの発現頻度の増加が認められた(HLS, 1998)。しかし、肝細胞腺腫の増加はフェノバルビタールナトリウム(PB)と同様の肝臓薬物代謝酵素系の誘導に起因するものであり、閾

値のある変化と考えられた。なお、酵素誘導作用に関する無影響量は雌雄ともに5ppm(雄：0.7mg/kg/日、雌：0.8mg/kg/日)と考えられた(住友化学, 1998)。

イヌを用いた13週間経口投与試験では、水様性便の発現頻度の増加および肝臓に対する影響、即ち、アルカリフォスファターゼの高値、肝臓重量の高値、肝細胞肥大および肝細胞すり硝子様細胞質などが認められた(HLS, 1998)。52週間経口投与試験では、このほかにトリグリセライドの上昇が認められた(HLS, 1998)。

以上の如く、デラウス®投与により、ラット、マウスおよびイヌでいずれも主に肝臓に対する影響が認められ、標的臓器は肝臓と考えられた。また、マウスでは肝細胞腺腫の増加が認められたが、その作用はPBと同様の肝臓薬物代謝酵素系の誘導に起因したものであり、閾値が存在し、無影響量は5ppmであった。なお、ラットでは肝臓および他の臓器組織に腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

第9表 デラウス®の生殖・発生毒性試験

試験種	動物種(系統)	投与			無毒性量(mg/kg/日)
		期間	経路	量	
催奇形性	ラット(SD)	器官形成期：妊娠6日～15日	経口	10, 100, 1000 mg/kg/日	催奇形性なし 母獣：100 胎児：1000
	ウサギ(JW-NIBS)	器官形成期：妊娠7日～19日	経口	10, 60, 300 mg/kg/日	催奇形性なし 母獣：60 胎児：300
繁殖性	ラット(SD)	F0世代：交配前10週間からF1仔離乳時まで F1世代：F1親動物離乳時からF2仔離乳時まで	混餌	10, 200, 2000 ppm	繁殖性： 2000ppm ♂：163 ♀：193 親・児動物： 10ppm 親♂：0.8 親♀：1.0 児♂：0.8 児♀：1.0

(4) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギで、母獣に対して体重増加抑制が認められた用量においても、胚・仔致死作用および催奇形性は認められなかった(第9表)(HLS, 1997, 1998)。

ラットを用いた繁殖性試験では、200ppm以上のF1児動物において哺育期後期に体重増加抑制が認められたが、他の繁殖パラメータに影響は認められなかった(第9表)(HLS, 1998)。

(5) 変異原性

復帰変異試験(住友化学, 1996)、in vitro 染色体異常試験(住友化学, 1996)およびDNA修復試験(安評センター, 1996)を行った(第10表)。デラウス®に遺伝子突然変異性、in vitro 染色体異常誘発性およびDNA損傷性は認められなかった。

第10表 デラウス®の変異原性試験

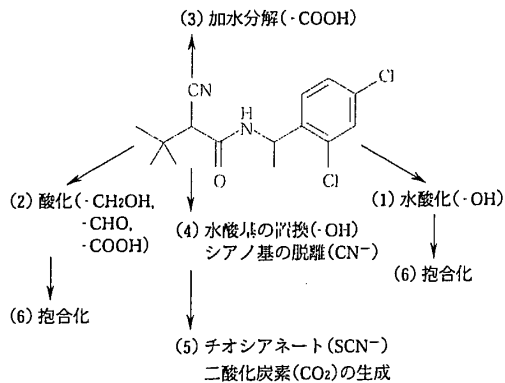
試験名	試験系	試験条件	結果
復帰変異(Ames)	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535, TA1537株 <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA株	4.88～5000μg/plate S9 Mix存在下、非存在下	陰性
in vitro 染色体異常	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL/1U)	25～200μg/ml S9 Mix存在下 4.5～100μg/ml S9 Mix非存在下	陰性
DNA修復(Rec assay)	<i>Bacillus subtilis</i> : M45株(Rec ⁻)、H17株(Rec ⁺)	391～12500μg/disk S9 Mix存在下 781～25000μg/disk S9 Mix非存在下	陰性

2. 動物・植物代謝

(1) 哺乳動物における代謝

フェニル基およびシアノ基を¹⁴C標識したデラウス®を用いてラットにおける体内動態を調べた(住友化学、HLS、1998)。フェニル基を¹⁴C標識したデラウス®を単回経口投与(1および50mg/kg)すると、速やかにかつほぼ完全に尿中および胆汁経路で糞中に排泄され、投与後7日目の体内に残留する¹⁴C量は極めて低かった。シアノ基を¹⁴C標識したデラウス®を単回経口投与(1mg/kg)すると、¹⁴C排泄速度はフェニル基標識体の場合より遅かった。投与後7日目の体内に残留する¹⁴C量は、投与量の数%であり、主にSCN⁻として血液、皮膚および胃内容物中に分布した。シアノ基¹⁴Cの排泄遅延および組織残留の高値は、体内で脱離したシアノ基が速やかにSCN⁻に変換され、食物由来で体内に既存するSCN⁻により希釈されて、胃への分泌(排泄)、消化管からの再吸収という循環を繰り返すことによると推定された¹⁰⁾。主要な代謝反応は、(1)フェニル基3位の水酸化、(2)*tert*-ブチル基のメチル基の酸化、(3)シアノ基のカルボン酸への加水分解、(4)シアノ基の水酸基への置換(シアノ基の脱離)、(5)(4)で生成したCN⁻からSCN⁻およびCO₂の生成、(6)(1)、(2)等で生成したフェノール性およびアルコール性水酸基のグルクロン酸抱合および硫酸抱合であった。これらの代謝反応の中で(1)が最も多く、ついで(2)が多かった。代謝反応部位を第9図に示す。

第9図 デラウス®の代謝反応部位



以上のように、経口投与したデラウス®は、速やかに代謝・排泄され、シアノ基由来の代謝物以外、特定の臓器・組織への残留性は認められなかった。デラウス®から遊離するCN⁻に関しては量的にわずかであり、また、速やかにSCN⁻へと変換されるため、毒性上の懸念はないと考えられる。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識デラウス®を稲の穂、葉部および田面水に処理すると、稲体において*tert*-ブチル基のメチル基の水酸化、ついで糖抱合化を受けて代謝された。

その他の代謝反応として、シアノ基の加水分解が認められた(住友化学、1998)。

3. 環境挙動および残留

(1) 光分解

光照射条件下、土壌浸出水に¹⁴C標識デラウス®を添加すると、ベンジル炭素-窒素結合の開裂、アミド結合の加水分解を経て速やかに分解し(半減期: 約17~20日)、最終的には¹⁴CO₂まで無機化された(住友化学、1998)。

(2) 土壌における代謝

¹⁴C標識デラウス®を水田土壌に処理して25℃暗条件下で保存すると、アミド結合が加水分解を受け、さらに、¹⁴CO₂まで無機化された。その他の分解反応として、シアノ基の加水分解が認められた(住友化学、1998)。

(3) 土壌移動性

水田土壌におけるデラウス®の土壌吸着係数(K_{oc})は531~1060であり、McCallらのK_{oc}値による土壌移動の分類表によれば、デラウス®の土壌移動度はLowに分類された(住友化学、1998)。

(4) 土壌残留

実際の水田(2ヶ所)にデラウス®粒剤を移植直後に30g有効成分/10aの割合で散布し、その後穂揃い期の2週間前から1週間間隔で3回、デラウス®粉剤を12g有効成分/10aの割合で散布すると、最高残留値は0.40ppm~0.60ppmであり、消失半減期は4日~25日であった(住友化学、1997)。

(5) 水中残留

デラウス®3%粒剤を50g/育苗箱の割合で処理した水稲を移植する方法とデラウス®0.3%粉剤を水稲に茎葉処理する2種類の処理方法で水田ライシメーターに処理したところ、その最大水中残留値は0.111ppmおよび0.071ppmであり、14日後には両処理方法とも0.017ppm以下であった(住友化学、1997)。

(6) 作物残留

デラウス®3%粒剤を50g/育苗箱の割合で育苗箱処理し、本田移植後7.5%フロアブルの1000倍希釈液を150ℓ/10aの割合で1週間間隔で2回茎葉散布した時の玄米中のデラウス®最高残留値は0.20ppm

であった。また、稲わら中の最高残留値は8.09 ppmであった(住友化学、1998)。

(7) 後作物残留

デラウス®を処理した水稲栽培圃場に後作物としてハクサイ、ダイコン、コムギ、キュウリおよびダイズを栽培したが、どの作物においてもデラウス®の残留値は<0.01 ppmであった(住友化学、1997)。

4. 非標的生物に対する影響

デラウス®の非標的生物に対する試験結果を第11表に示す。

第11表 デラウス®の非標的生物に対する影響

被験生物	試験	結果
コイ	急性毒性(25℃)	96hr LC ₅₀ =8.8 ppm
ミジンコ	急性毒性(20℃)	24hr LC ₅₀ >10 ppm
蚕	混餌投与による毒性 (有効成分濃度=50mg/kg)	死虫率(4日後)0%
ミツバチ	急性毒性	48hr LD ₅₀ >20 μg/bee

(1) 水生生物に対する影響

水生生物に対するデラウス®原体の急性毒性は、コイおよびミジンコに対するLC₅₀は8.8 ppm(96 hr)および10 ppm(24 hr)以上であった(住友化学、1995)。また、デラウス®粒剤を水田に2倍量の60 g有効成分/10aの割合で散布し、コイに対する影響を観察したところ、異常は認められなかった(住友化学、1998)。

(2) 有用生物に対する毒性

蚕の3令幼虫にデラウス®原体を50 mg/kg餌の割合で混餌投与し、4日間観察したところ、死亡及び症状は認められなかった(住友化学、1995)。

(3) ミツバチに対する毒性

セイヨウミツバチ働蜂成虫にデラウス®原体を局所処理したところ、20 μg/beeでも影響を及ぼさなかった(住友化学、1997)。

以上より、デラウス®は哺乳動物に低毒性であり、長期にわたって摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないと考えられる。また、環境中での挙動および非標的生物に対する影響の弱さから、環境に対する影響は少なく、実際上安全な使用が可能であると考えられる。

引用文献

- 1) O. Kirino : *J. Pesticide Sci.*, 1984, 9, 571 - 579
- 2) 嶺 昭彦, 桐野 修, 松本 啓志, 滝本 善之,

磯部 直彦: 住友化学 1986-I, 5-20

- 3) O. Kirino, C. Takayama, S. Inoue : *J. Pesticide Sci.*, 1987, 12, 79 - 84
- 4) 真鍋明夫, 榎本雅行, 山田好美, 小栗幸男, 佐々木満 (1998): 第14回農薬デザイン研究会要旨集, p.37(日本農薬学会)
- 5) 真鍋 明夫(1999): 日本農芸化学会関東支部シンポジウム“化学と生物のインターフェース—モノと生命現象を見つめる—”講演要旨集, p.30 - 32
- 6) A. Manabe, M. Enomoto, Y. Yamada, Y. Oguri, M. Sasaki : *Pesticide Sci.*, 1999, 55, 649 - 650 (Extended Summaries : IUPAC Congress)
- 7) 相馬 聖人, 小栗 幸男: 日植病報, 65, 401(講要)(1999)
- 8) 小栗 幸男, 相馬 聖人: 日植病報, 65, 402(講要)(1999)
- 9) 小川 正臣, 佐原 政志, 浦川 素良, 小栗 幸男: 平成12年度日本植物病理学会関西部会発表(2000)
- 10) H. Ohkawa, H. Kaneko, H. Tsuji and J. Miyamoto : *Metabolism of fenvalerate (Sumicidin®) in rats. J. Pesticide Sci.*, 4, 143 - 155 (1979)

特許

- 11) 桐野 修, 古沢 久仁彦, 井上 悟, 前田 清人: 特開昭 57-188551
- 12) 真鍋 明夫, 桐野 修, 前田 清人: 特開昭 63-280053
- 13) 真鍋 明夫, 桐野 修, 前田 清人, 大石 正: 特開平 01-156951
- 14) 真鍋 明夫, 前田清人, 高野 仁孝, 桐野修: 特開平 01-261357
- 15) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 02-1450
- 16) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 02-45457
- 17) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝, 桐野 修: 特開平 02-76845
- 18) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 02-76846
- 19) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 02-138241
- 20) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 02-233654
- 21) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝: 特開平 03-86855
- 22) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕: 特開平 07-126112
- 23) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕: 特開平 07-133203
- 24) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕: 特開平 07-138107
- 25) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕: 特

開平07-206608

- 26)高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕:特開平08-12508
 27)山本 登, 宗利 一郎, 植松 多聞, 藤村 真, 前田 清人, 高橋 淳也:特開平08-27090
 28)藤村 真, 前田 清人, 佐原 政志, 榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美:特開平08-295661

製法特許

- 29)米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫, 先砥 庸治:特開平02-000289
 30)紺矢 直人, 鈴鴨 剛夫, 米由 幸夫:特開平02-311446
 31)紺矢 直人, 米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫:特開平03-200754
 32)紺矢 直人, 米由 幸夫, 先砥 庸治, 西井 真二, 鈴鴨 剛夫, 坂根 寛子:特開平05-009158
 33)坂根 寛子, 鈴鴨 剛夫:特開平06-340674
 34)坂根 寛子, 鈴鴨 剛夫:特開平07-109231
 35)榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美:特開平08-143515
 36)榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美:特開平08-143528
 37)米由 幸夫, 古谷 寛子, 鈴鴨 剛夫:特開平08-157481
 38)山田 好美, 榎本 雅行, 真柄 治:特開平08-208585
 39)萩谷 弘寿:特開平08-268976
 40)増本 勝久, 萩谷 弘寿, 原田 恵津子:特開平08-325213

- 41)米由 幸夫, 紺矢 直人, 鈴鴨 剛夫, 上玉利 正史, 宮脇 崇:特開平08-333309
 42)米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫, 上玉利 正史, 宮脇 崇:特開平08-337556
 43)萩谷 弘寿, 原田 恵津子:特開平09-124576
 44)増本 勝久, 萩谷 弘寿, 原田 恵津子:特開平09-012515
 45)真柄 治, 榎本 雅行, 山田 好美:特開平09-071560
 46)宮脇 崇, 上玉利 正史, 米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫:特開平09-143138
 47)長田 伸一郎, 山田 好美, 萩谷 弘寿, 後藤 秀之:特開平09-157229
 48)萩谷 弘寿:特開平09-216859
 49)萩谷 弘寿, 原田 恵津子, 後藤 秀之:特開平09-221462
 50)阪口 裕史, 長田 伸一郎, 山田 好美:特開平09-249631
 51)藤原 淳:特開平09-278720
 52)嘉悦 厚, 山田 好美:特開平10-147563
 53)萩谷 弘寿, 藤原 淳, 増本 勝久:特開平11-35536
 54)矢倉 健, 山口 敦, 吉山 寅仙:特開平11-290601
 55)萩谷 弘寿, 藤原 淳, 河本 一郎:特開2000-95735

PROFILE



小栗 幸男
Yukio OGURI
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



中野 実
Minoru NAKANO
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



真鍋 明夫
Akio MANABE
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



門岡 織江
Orii KADOOKA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



山田 好美
Yoshimi YAMADA
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



安齊 公
Hiroshi ANZAI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



井上 雅夫
Masao INOUE
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主任研究員