

フルミオキサジンの発明と開発

住友化学工業(株) 農業化学業務室
 永野 栄 喜
 農業化学品研究所
 佐藤 良
 山田 昌 宏
 有機合成研究所
 船木 雄 司
 生物環境科学研究所
 古田 リツ子
 藤澤 卓 生
 川村 聡

Flumioxazine as a New Herbicide

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
 Planning & Coordination Office,
 Agricultural Chemicals Sector
 Eiki NAGANO
 Agricultural Chemicals Research Laboratory
 Ryo SATO
 Masahiro YAMADA
 Organic Synthesis Research Laboratory
 Yuji FUNAKI
 Environmental Health Science Laboratory
 Ritsuko FURUTA
 Takuo FUJISAWA
 Satoru KAWAMURA

Flumioxazine was discovered and developed by Sumitomo Chemical Company. Flumioxazine is used as an herbicide to control a wide variety of weeds in crop field, such as soybeans, peanut and tree fruit field, and non-crop area. Flumioxazine inhibits protoporphyrinogen oxidase of chlorophyll biosynthesis pathway. Flumioxazine has very big margin of safety against environment and human health. Flumioxazine had already been launched in South America, France, China and Japan, and registered in the United State within 2001.

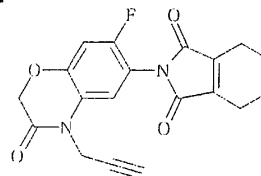
はじめに

遺伝子組換えによるグリフォセート除草剤耐性作物の登場によりこれらの作物用の除草剤市場は大きな革命的变化に見舞われたことは記憶に新しい。この変化ははまだ収束にいたっていないが、単一の除草剤に依存した雑草防除法は抵抗性雑草の出現を助長することから、ほとんどすべての除草剤市場がグリフォセートによって置き換わる可能性は少ないように言われている。しかし、グリフォセートが市場の大半を占めるにいたったダイズ除草剤市場においては開発の方針の大きな変更が余儀無くされている。

フルミオキサジンは発明当初、アメリカのダイズ用土壌処理剤を主な目標市場として検討されていたが、

前述のような除草剤耐性作物の伸長による市場の変化に対応してさまざまな適用拡大が検討された。その結果種々の用途開発が進み、2001年には除草剤の最大市場であるアメリカ合衆国でダイズ、ピーナッツ用の除草剤として登録取得できた。ここではフルミオキサジンの発明の経緯、効力、製造、物理化学性、製剤、分析法、環境安全性、毒性について順を追って記載する。

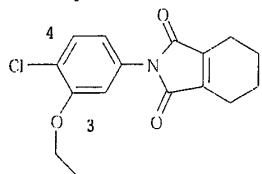
第1図 フルミオキサジンの構造



発明の経緯

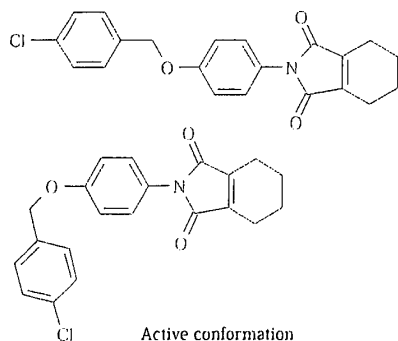
1983年ダイズ用の茎葉処理除草剤 Resource[®] (flumiclorac pentyl)¹⁾が開発化合物に選ばれるに伴い、われわれはこの群の除草剤、後述するクロロフィルの生合成を阻害する共通作用機作を持つPPO阻害剤(Protoporphyrinogen oxidase 阻害剤)と呼ばれる褐変症状を起こす除草剤の殺草効力向上と殺草スペクトルの拡大に、探索研究の目標を絞った。Resource[®]の構造変換とは構造修飾に関する考え方を根本から見直し、他社の特許、報告を含めN-phenylヘテロ環化合物の構造と活性の関係を広範に再検討した。その結果Phenyl基の4-位置換基と除草活性の関係について報告されていた知見と一見矛盾する事実があることに気がついた。

第2図 N-Phenylimide化合物のPhenyl置換位置



従来知見では4-位置換基は細長い置換基が好ましいとされていた²⁾。しかし三菱化学により水稲用除草剤として開発されたMK-129は、4-位に決して細長いとは考えられないBenzyloxy基を持っているにもかかわらず強い除草活性を示していた。また4位にCl基を有する3,4-二置換体では3-メトキシ体が3-エトキシ体に比べ著しく除草効果が劣っていることから3-位置換基についてもある程度の嵩高さが必要と考えられていた。しかし先のMK-129に3-OEtを置換させたものはMK-129に対し大きく活性を低下させた。これらの一見相反する結果は、MK-129の活性な立体配座を第3図のように考えることで説明できる。この仮説に基づき、好ましい配座を固定するべく3,4-位で閉環された化合物群を合成して除草活性を検討した

第3図 MK-129の好ましい立体配座



結果、フルミオキサジンの1,4-ベンゾオキサジノン構造が除草活性においてもっとも好ましい構造であることがわかった。

すでに本誌1995-I号で報告したようにResource[®]のPhenyl基5位のPhenoxyacetate部分は、ダイズ選択性発現に重要な構造であり、この部分構造を組み込まれた1,4-ベンゾオキサジノン類はダイズに対して選択性を持った除草活性を示すと期待されたが、テトラヒドロフタルイミド環を有するフルミオキサジン以外の1,4-ベンゾオキサジノン類では数点の例外を除きフルミオキサジン以上のダイズ選択性を示すものはなかった。多くの試験の結果、大豆用の除草剤として最終的にフルミオキサジンを選抜することになった。

除草活性

1. 殺草スペクトルと作物被害

フルミオキサジンは発芽後生育期の雑草の茎葉部に処理した場合(茎葉処理)、速効的に殺草活性を発現する。また雑草の発芽前に土壌に処理された場合(土壌処理)も、フルミオキサジン処理後に発生する雑草を枯殺することができる。すなわちフルミオキサジンは発芽前、発芽後のいずれの雑草にも有効であるという長所を有しているといえる。フルミオキサジン感受性雑草の茎葉部に処理した場合、処理後1日以内に褐斑、ネクロシス等の症状が現れ始め、数日のうちに枯死に至る。また、殺草症状の発現には後述する様に植物が太陽光に晒されることが必要になる。

第1表、第2表はそれぞれ茎葉処理、土壌処理に

第1表 フルミオキサジンの各種作物に対する土壌処理での被害及び雑草への効力

作物・雑草	作物被害及び雑草効力		
	32g/ha	63g/ha	125g/ha
ダイズ	0.0	0.1	0.2
ラッカセイ	0.0	0.0	0.1
テンサイ	8.5	9.5	9.8
イネ	1.0	1.6	3.0
トウモロコシ	0.3	1.5	2.3
コムギ	0.9	1.4	2.0
オオムギ	0.7	0.8	2.5
イチビ	7.1	9.2	9.9
ヤエムグラ	4.5	6.9	8.5
アサガオ	3.7	7.4	9.3
サナエタデ	8.8	9.4	9.8
イヌホウズキ	8.0	9.3	10.0
ハコベ	8.9	9.5	9.9
オオイヌノフグリ	8.9	9.8	10.0
スミレ	8.3	8.7	9.2
イヌビエ	3.2	5.3	7.2
エノコログサ	7.3	8.6	9.3

10:完全枯殺~0;無影響(処理後20~30日)。10回の温室試験の平均。

第2表 フルミオキサジンの各種作物に対する茎葉処理での薬害及び雑草への効力

作物・雑草	作物薬害及び雑草効力		
	16g/ha	32g/ha	63g/ha
トウモロコシ	2.9	3.5	3.9
コムギ	2.8	3.0	3.5
オオムギ	2.6	3.8	4.0
イチビ	10.0	10.0	10.0
ヤエムグラ	6.6	7.1	7.8
アサガオ	9.5	10.0	10.0
サナエタデ	10.0	9.9	10.0
イヌハウズキ	9.9	10.0	10.0
ハコベ	5.5	5.9	7.0
オオイヌノフグリ	8.4	8.9	9.4
スミレ	8.8	9.6	9.8
イヌビエ	6.2	6.0	7.3
エノコログサ	6.7	7.7	8.5

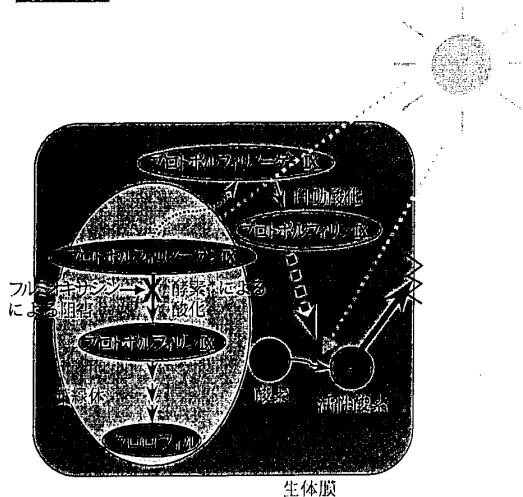
10：完全枯殺～0；無影響（処理後20～30日）。10回の温室試験の平均。

おけるフルミオキサジンの主な作物への薬害と代表的な畑地雑草への効力を示したものである³⁾。茎葉処理では、主に広葉雑草に対し低薬量で幅広い殺草効力を有している。また土壌処理では、ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等主要作物に対し高い選択性を示す一方、広葉雑草、一部のイネ科雑草に対し幅広い活性を示す。

2. 作用機構・選択性機構

植物が光合成を行なうためにはポルフィリン骨格をもつクロロフィルと呼ばれる色素を必要とし、ポルフィリンはアミノレブリン酸 (ALA) を前駆物質として植物体内で合成される。ジフェニルエーテル、オキサジアゾール、環状イミドなどを基本的な化学構造と

第4図 フルミオキサジンの作用機作のモデル

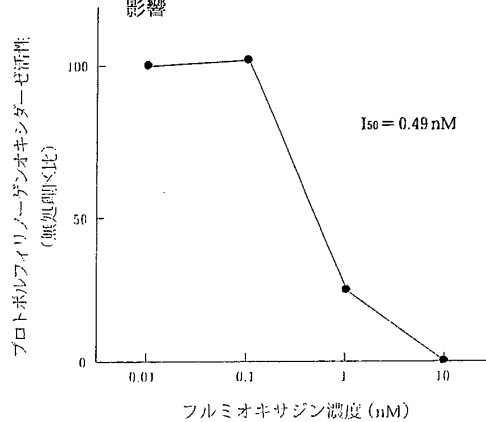


*プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ

する一群の除草剤は、ALA からポルフィリンを合成する経路の酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (プロトックス) の働きを阻害する。Matringeらのモデルによれば、プロトックスが阻害されると基質であるプロトポルフィリノーゲンIXは生合成系が存在する葉緑体から細胞質に浸出し、細胞質で自動酸化を受けプロトポルフィリンIXとなって細胞内に蓄積する⁴⁾。プロトポルフィリンIXは強力な光増感作用を有し、光と酸素の存在下で活性酸素を生成する性質があり、プロトポルフィリンIXが蓄積した細胞に光があたると生体膜の過酸化損傷がおり、植物体は枯死に至る (第4図)。これら除草剤は効果の発現に光が必要なことから「光要求型除草剤」とも呼ばれる。

フルミオキサジンはこれら光要求型除草剤と同様な作用性を有することから、フルミオキサジンのプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ阻害活性が測定された (第5図)。フルミオキサジンは0.49 nM という低濃度で、ダイコンから単離されたプロトックス活性を50% 阻害し、フルミオキサジンは光要求型除草剤に分類される作用機作を有することが明らかとなっている。

第5図 フルミオキサジンのダイコン子葉から単離したプラスチド可溶化画分のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性に及ぼす影響



フルミオキサジンの土壌処理におけるダイズに対する選択性を解明するため、¹⁴Cで標識された化合物を用い、フルミオキサジンの植物体中への吸収、代謝が検討された。その結果、ダイズへの吸収量は雑草のイチビ、アサガオへの吸収量よりも少なく、一方植物体中へ吸収されたフルミオキサジンは雑草よりもダイズ子葉で速やかに代謝される傾向が認められた。また、発芽時のダイズ幼植物の生長点はダイズ子葉で保護されており、フルミオキサジンに晒されにくい形態をしている。以上の結果から、フルミオキサジン

のダイズへの選択性は、化合物の植物体中への吸収、植物体中での代謝速度、種子の大きさや形状の差に起因していると考えられている⁵⁾。

3. フルミオキサジンの作用特性

第3表はフルミオキサジンの優れた作用特性についてまとめたものである。土壤処理において注目すべき作用特性は、フルミオキサジンが幅広い殺草スペクトルを有するにもかかわらず、ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等多くの作物に選択性を示す点である。事実、フルミオキサジンは現在土壤処理分野でこれらの作物を対象に開発、上市が進められている。ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等が栽培される世界各国にフルミオキサジンの市場が拡大していくことが期待されている。フルミオキサジンは後述のように土壤中ですべての速度で分解消失する。また土壤中ではフルミオキサジンは大部分が土壤に吸着して表層にとどまるので、地下水汚染の危険性も小さく、環境に対する負荷が非常に小さい薬剤であるといえる。フルミオキサジンの適度な土壤残効性は、フルミオキサジン使用後に輪作を行なう場面を想定した場合、大きな特徴となる。例えば、フルミオキサジンと同様にラッカセイ分野で使用される除草剤イマザメスは土壤残効性が長い為、イマザメス処理後に適用外の作物を輪作する場合植付けまでの期間が大きく制限される。例えばラッカセイの後作としてトウモロコシとタバコを考えた場合、イマザメスではイマザメス処理後18ヶ月の植付け制限期間があることから、ラッカセイ栽培後の翌年トウモロコシとタバコを植え付けることは事実上難しい。一方フルミオキサジンの植付け制限期間は処理後トウモロコシ、タバコ共に1ヶ月であることから、翌年の植付けに何ら支障が生じない。この様に、フルミオキサジンはそのほかにも

第3表 フルミオキサジンの優れた作用特性

土壤処理における特徴	
雑草に対する効力	幅広い殺草スペクトル (広葉雑草及び一部重要イネ科雑草)
作物選択性	幅広い作物に対する選択性 (ダイズ、トウモロコシ、ラッカセイ)
土壤残効性	適度な残効性(後作への影響少)
環境挙動	強い土壤吸着(地下水汚染の懸念少)
茎葉処理における特徴	
速効性	活性の発現が早い
耐雨性	処理後1時間以内に耐雨性獲得 (降雨の効果への影響小)
低温での効力	低温でも効力安定 (春先低温時の使用に最適)

多くの作物で植付けまでの制限期間が短く、輪作を行なう上で極めて適した除草剤であると言える。

茎葉処理では、効果の発現が早いことが特徴として挙げられ、雑草の迅速な枯殺が必要とされる場面でフルミオキサジンの速効的活性は高く評価されている。例えば、ダイズの植付け前に邪魔な雑草を枯殺しようとする場合、フルミオキサジンの速効的な茎葉処理活性は雑草防除後速やかに播種作業が可能になる点で都合がよく、しかも土壤処理活性ではダイズに選択性が高いので、フルミオキサジンは植付け前の雑草防除に適した性質を兼ね備えている。除草剤は一般的に低温条件で効果が安定しない場合がある。フルミオキサジンは低温条件でも高い効果を示すことが明らかになっており、春先での雑草防除において望ましい性質を有しているといえる。

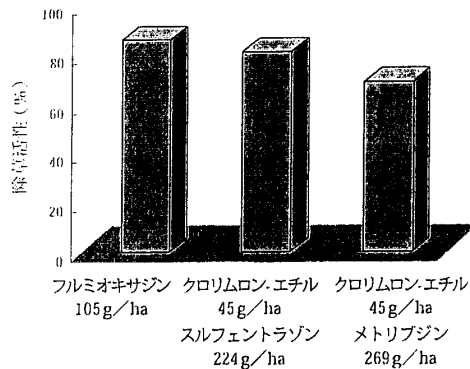
4. 実用性・適用作物

雑草への高い活性、幅広い作物への選択性が認められるフルミオキサジンは、多くの分野で実用性が認められ、開発上市が進められている。ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ、ワタ等の農作物分野のみならず、ブドウをはじめとする果樹分野においても高い適用性がある。以下、フルミオキサジンの主要な適用分野における、実用性について概説した。

ダイズ

米国大穀倉地帯である中西部でウォーターヘンプと呼ばれる雑草が急速に問題化している。ウォーターヘンプは1株あたり数百万もの種子を形成し、1年の栽培シーズンの間に世代交代を繰り返すことから、様々な除草剤に抵抗性を獲得した個体が栽培シーズンをとおして発生するという問題がある。第6図に示す通り、フルミオキサジンはウォーターヘンプに対し従来の除草剤にはない高い活性を有している⁶⁾。ウォー

第6図 フルミオキサジンのダイズ圃場試験におけるウォーターヘンプに対する活性



第4表 フルミオキサジンのダイズ及びラッカセイ分野における適用草種

フルミオキサジン ダイズ (Valor) 適用草種	フルミオキサジン ラッカセイ (Valor) 適用草種	フルミオキサジン+グルホシネート 混合剤 (グランドボーイ) 適用草種
シロザ	フロリダベガーウィード	ヤエムグラ
アサガオ類	クローン類	ナズナ
イヌホウズキ	タカサブロウ類	タネツケバナ
アオビユ類	コマツナギ類	ノボロギク
ブタクサ	シロザ	オオアレチノギク
アメリカツノクサネム	アサガオ類	ヨモギ
アメリカキンゴジカ	アオビユ類	セイヨウタンポポ
オオニシキソウ	ハマビシ	オオイヌノフグリ
イチビ	ハシカガサモドキ	スギナ
ウォーターヘンプ	ブタクサ	オランダミミナグサ
	アメリカツノクサネム	カラスノエンドウ
	アメリカキンゴジカ	メヒシバ
	アメリカトゲミギク	スズメノカタビラ
		スズメノテッポウ

ターヘンプ以外にも米国中西部で問題となる多くの雑草に高い活性を有し(第4表)、ダイズ分野の新規基幹剤として上市が待ち望まれている。

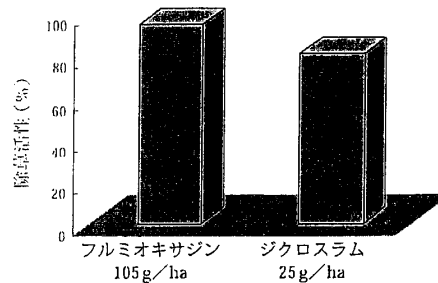
ラッカセイ

第4表に示す通り、フルミオキサジンはラッカセイで広く認められる雑草に幅広い活性を示す。また、ラッカセイで特に防除の難しい雑草としてフロリダベガーウィードが挙げられるが、第7図に示す通りフルミオキサジンは本雑草に高い効力を有している⁷⁾。既存除草剤の中にフロリダベガーウィードに高い効力を示す薬剤が少ないことから、フルミオキサジンの早期上市が待ち望まれている。

果樹園、非農耕地

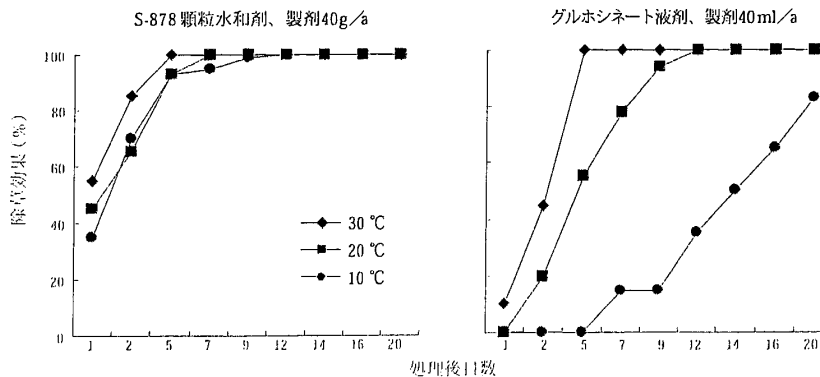
果樹園に発生する下草及び非農耕地雑草の防除には、非選択性除草剤と呼ばれる除草剤が用いられる。

第7図 フルミオキサジンのラッカセイ圃場試験におけるフロリダベガーウィードに対する活性



フルミオキサジンの高薬量茎葉処理での非選択的除草活性を生かし、アベンティススクロップサイエンス社の開発したグルホシネートとの混合剤(商品名 グランドボーイ、開発コード S-878)が非選択性除草剤として開発されている。フルミオキサジンはグルホシネートの本来持つ性能に、即効性、残効性、低温での効果の安定性を増大、向上することができる。第8図は

第8図 異なる温度条件下におけるノボロギクに対するグランドボーイ(S-878) 顆粒水和剤の除草効果



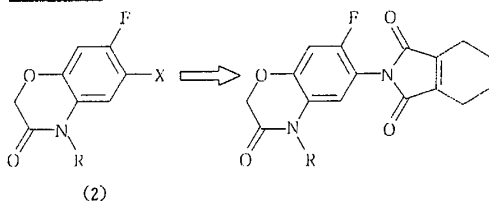
グルホシネートとグランドボーイの低温条件での効力を比較したものである⁸⁾。フルミオキサジンを含有するグランドボーイは低温時の効果に大きな改善が認められており、こうした特性は春先低温時の雑草防除において大きな威力を発揮すると考えられている。両剤を混合したグランドボーイはそれぞれの特徴を併せ持つ新型剤として2000年の10月に上市されている。

製造法

フルミオキサジン(1)は、含フッ素構造を有するテトラヒドロフタルイミド系化合物である。このユニークなベンゾオキサジノン骨格の合成法を種々検討する中から、効率的に、ベンゾオキサジノン誘導体(2)を経るいくつかの製造ルートを開発した(第9図)。さらに、プロパルギル基の効率的な導入方法など幾つかの技術的なブレークスルーもあり、工業的製法としてブラッシュアップされた。

また、工業化に際しては、スケールアップに伴う反応制御・品質制御の確認や、排水・廃棄物の処理方法など環境負荷の低減検討に加え、本化合物の構造的特徴に由来する幾つかの課題を解決する必要があった。すなわち、①含フッ素化合物の製造に際し、フッ素イオンによる設備腐食を避けるための反応条件設定や適切な設備材質の選定、②ニトロ化合物、プロパルギル化合物等の危険度の高い化合物の取扱いにともなう防災面の検討、などを工場と一体となり実施し解決することで、フルミオキサジンの工業化製法を確立した。

第9図 フルミオキサジン類の骨格の製造法



物性、安定性および分析法

1. 物理化学的性質

フルミオキサジン原体の物理化学的性質を第5表に示した。フルミオキサジン原体は無臭の黄褐色の粉末固体である。蒸気圧は22℃で 3.21×10^{-4} Pa、分配係数 log P は2.55である。水に対する溶解度は1.79 mg/Lであり、有機溶媒には比較的良好に溶けるが、溶解性は他の農薬原体に比べて低い。

第5表 フルミオキサジン原体の主な物理化学的性質

一般名	フルミオキサジン		
化学名	N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロブ-2-イニル-2H-1,4-ベンゾオキサジノン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド		
分子式	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄		
分子量	354.33		
性状	黄褐色の粉末固体、無臭		
密度	1.5136g/mL (20℃:ピクノメーター法)		
蒸気圧	3.21×10 ⁻⁴ Pa (2.41×10 ⁻⁶ mmHg) (22℃、気体流動法)		
分配係数	log P=2.55 (20℃、フラスコ振とう法)		
溶解性	水	1.79mg/L (25℃、カラム溶出法)	
	酢酸エチル	17.8g/L (以下25℃、フラスコ法)	
	メタノール	1.56g/L	
	ヘキサン	2.47×10 ⁻² g/L	
	n-オクタノール	1.63×10 ⁻¹ g/L	
	アセトン	17.0g/L	
	アセトニトリル	32.3g/L	
	ジクロロメタン	191g/L	
	テトラヒドロフラン	53.8g/L	
爆発性	なし (落つい感度試験)		

蒸気圧及び分配係数は純品を使用、他の試験は原体(97.6%)を使用した。

2. 安定性

フルミオキサジン原体の安定性試験結果を第6表に示す。フルミオキサジン原体は54℃2週間、太陽光100時間照射、室温3年間のいずれの保存においても安定であった。

第6表 フルミオキサジン原体の安定性

保存条件	保存期間	容器	残存率%
54℃	2週間	ガラス瓶密栓	100.3
太陽光	100時間	ガラス瓶密栓	99.6
室温	3年	ポリエチレン袋+内面樹脂コーティング金属缶	100.6

3. 製剤

フルミオキサジンを含有する製剤として海外では水和剤、フロアブルなどが開発・上市されている。第7表

第7表 PLEDGEの代表物性(試験例)

項目	物性
外観	茶色固体粉末
臭気	なし
見掛け比重	0.366 (FIFRA 63-7)
粉末度	100% (CIPAC MT59.3 75ミクロン)
懸垂率	89% (CIPAC MT41)
安定性	40℃3ヶ月の虚待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その他物性もほとんど変化しない。

に欧州で登録・上市されている PLEDGE (フルミオキサジン 50% : 水和剤) の代表的な製剤物性を示す。製剤物性は極めて良好で保存安定性も非常に良好である。

日本では果樹・非農耕地分野向けにグランドボーイ WDG (グルホシネート 12% フルミオキサジン 1.2% : 顆粒状水和剤) が登録・上市されている。本剤は薬剤計量時の粉立ちを軽減させるため顆粒化させた製剤となっている。グランドボーイ WDG の代表的な製剤物性を第 8 表に示す。製剤物性は極めて良好で保存安定性も非常に良好である。

第 8 表 グランドボーイ WDG の代表物性 (試験例)

項目	物性
外観	暗黄赤色細粒
見掛け比重	0.90 (公定法)
水和性	22秒 (公定法)
懸垂率	フルミオキサジン 88.7% (全農法) グルホシネート 93.7% (全農法)
pH	6.9
安定性	40℃ 3ヶ月の虐待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その他物性もほとんど変化しない。

4. 分析法

フルミオキサジン原体及びフルミオキサジン製剤中の有効成分はカラムに Sumipax ODS A-212、移動相に水・アセトニトリル (1 : 1) を用いる液体クロマトグラフィー内標準法で正確に精度よく分析できる。また、原体中の不純物も同条件の液体クロマトグラフ法で分析が可能である。

代謝・残留・毒性

1. 動物・植物代謝、残留、環境挙動、生態影響

(1) 動物における代謝

¹⁴C 標識したフルミオキサジンを、低用量として 1mg/kg、高用量として 100mg/kg をラットに単回投与すると、¹⁴C は投与量・性により排泄バランスに差異は認められたものの速やかに排泄され、投与後 7 日間に主として尿中および胆汁経路で糞中にほぼ完全に排泄された。投与後 7 日目の体内に残留する ¹⁴C 量は、ごくわずかであった。また、特定の臓器・組織への蓄積性はなかった。主要な代謝反応は 1) イミド結合の開裂、2) ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、3) フタルイミド側のシクロヘキサン環の水酸化、4) フタルイミドの 1,2 位二重結合の還元、5) アニリン誘導体のアミノ基部分のアセチル化、および 6) フタルイミドの 1,2 位二重結合への亜硫酸の付加

であった (住友化学、1993、1994 ; PTRL, 1997)。代謝経路を第 10 図に示す。

(2) 植物における代謝

国内での主な施用対象である果樹の下草処理にフルミオキサジンを使用した際の挙動を明確にするため、みかんにおける代謝試験を実施した。フルミオキサジンのみかんの苗木を植えたポットの表層土壌に 36g 有効成分/10a の割合で処理した。みかん果実を分析したところ、果肉および果皮中から検出された ¹⁴C 濃度は 0.001ppm 未満 (フルミオキサジン換算値) とごく微量であり、土壌から果実への移行はほとんどないと考えられる (住友化学、1997)。

(3) 環境挙動および残留

① 水中における分解

フルミオキサジンの滅菌緩衝液中での加水分解半減期は pH5 で 3.4 - 5.1 日、pH7 で 21 - 25 時間、pH9 で 15 - 22 分であった。緩衝液中でフルミオキサジンは環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂を経て分解した (住友化学、1990)。

また、フルミオキサジンの水中での分解は、光により促進され、蒸留水および河川水中における半減期は各々 6.5 - 7.9 時間および 1.0 - 1.4 時間であった。主要分解経路は環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂であり、最終的にフェニル環は二酸化炭素、テトラヒドロフタルイミド環は極性代謝物にまで分解された (住友化学、1997)。

以上のことからフルミオキサジンは水中で加水分解や光分解により速やかに分解されると考えられる。

② 土壌中における代謝

フルミオキサジンを砂壤土に約 0.25ppm の割合で処理し、25℃ の好氣的暗黒条件下に保管すると、プロピニル基の酸化および脱アルキル化、環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂を経て、最終的には二酸化炭素にまで分解されるとともに、その一部は土壌結合残渣を形成した。フルミオキサジンの分解半減期は 12 - 18 日と土壌中で速やかに分解され、分解物も蓄積する傾向は認められなかった (Hazleton, 1991、1993)。

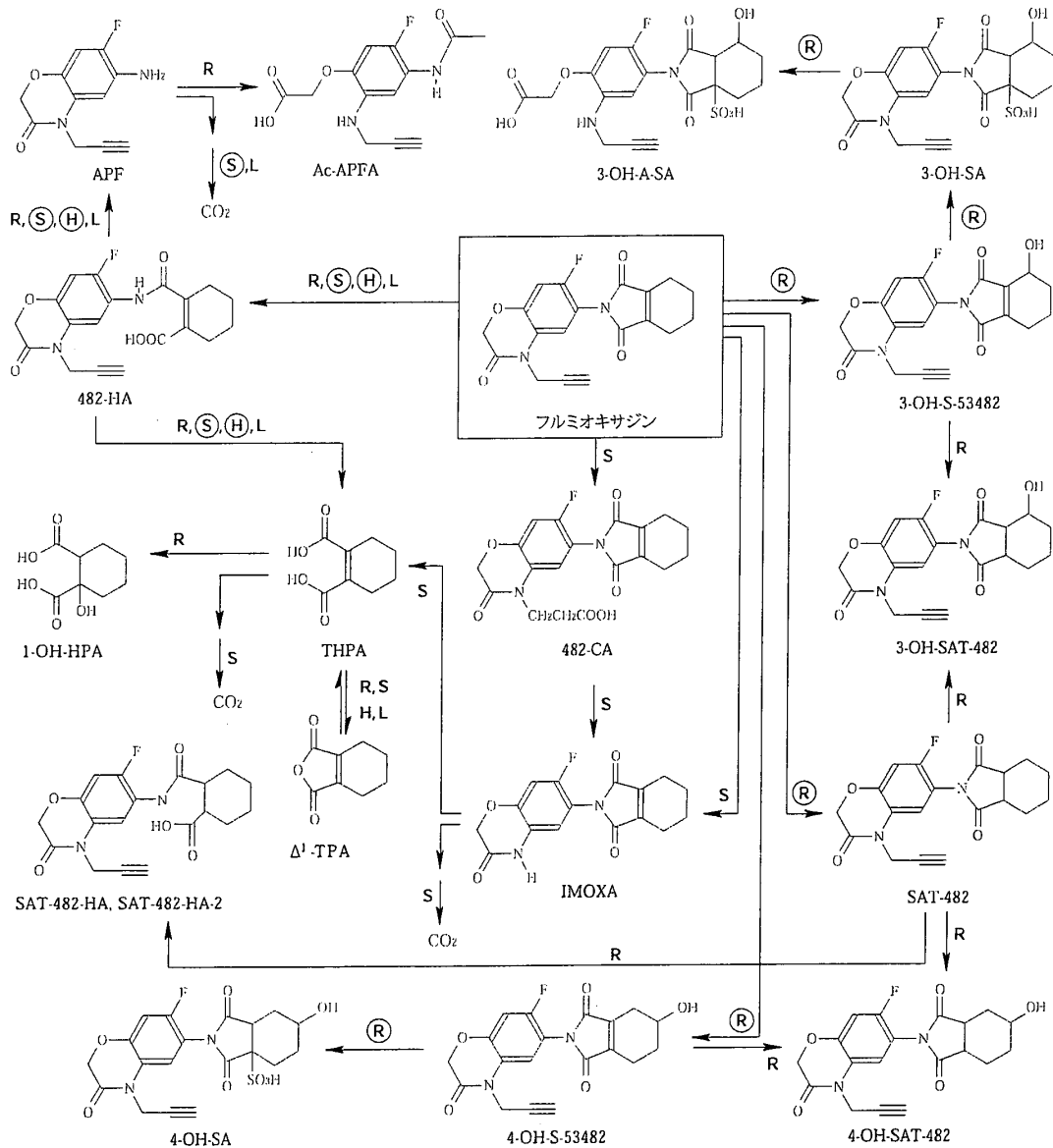
③ 土壌残留

国内の野外土壌 (2ヶ所) にフルミオキサジンを 24g 有効成分/10a の割合で 3 回散布すると、最高残留量は約 0.7ppm であり、消失半減期は 4 - 9 日であった (住友化学、1996)。

④ 土壌移動性

畑地標準土壌 (4種類) を用いてフルミオキサジンの土壌吸着係数を測定した。フルミオキサジンはすべての土壌で 24 時間以内に吸着平衡に達した。フロ

第10図 フルミオキサジンの代謝分解経路



R: 哺乳動物, S: 土壌代謝, H: 加水分解, L: 光分解 (丸印は主要代謝経路)

注) フルミオキサジンの土壌から植物(ミカン果実)への吸収移行が認められなかったため植物の代謝経路については記載せず。

イントリッヒ吸着等温式を基に求めた土壌有機炭素吸着係数(Koc)は239-775であり、この値はMcCallらの土壌移動度の分類表によればMedium-Lowに分類され、土壌中の移行性は小さいと考えられる(住友化学、1996)。

⑤ 作物残留

フルミオキサジン顆粒水和剤を12g有効成分/10aの割合で3回(2週間間隔)、りんご、温州みかん、な

つみかん、ゆずに土壌散布したところすべての試料の果肉および果皮において検出限界未満(<0.01ppm)であり、作物残留はほとんどないと考えられる(住友化学、1997)。

(4) 非標的生物に対する影響

フルミオキサジンの非標的生物に対する試験結果を第9表に要約した。

第9表 フルミオキサジンの非標的生物に対する試験結果

生物種	試験	結果
蚕	混餌急性	NOEC = 100 mg/kg
ミツバチ	急性	NOEC = 105 µg/bee
コイ	急性	96 hr LC ₅₀ > 1.0 ppm
ニジマス	急性	96 hr LC ₅₀ = 2.3 ppm
ブルーギル	急性	96 hr LC ₅₀ > 21 ppm
シーブスヘッドミノー	急性	96 hr LC ₅₀ > 4.7 ppm
ミジンコ	急性	24 hr LC ₅₀ > 1.0 ppm
藻類	急性	72 hr EC ₅₀ = 1.2 µg/L

① 陸上生物に対する影響

フルミオキサジンを餌に混ぜ、蚕の3令幼虫に摂餌させたところ、最高濃度区である100ppmにおいても死亡および中毒症状はいっさい観察されなかった(住化テクノス、1996)。

ミツバチにフルミオキサジン原体を局所処理したところ、105 µg/beeでも影響を及ぼさなかった(Wildlife、1990)。

② 水生生物に対する影響

水生生物に対するフルミオキサジン原体の急性毒性は、魚類のコイ、ニジマス、ブルーギルおよびシーブスヘッドミノーに対する96時間LC₅₀が各々> 1.0 ppm、2.3 ppm、> 21 ppmおよび> 4.7 ppm、ミジンコに対する24時間LC₅₀が> 1.0 ppmであった(住化テクノス、1996; 住友化学、1989; Sprigborn、1994)。

フルミオキサジンの藻類に対する急性毒性は強いいため、注意が必要である(ABC、1992)。

2. 哺乳動物に対する毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

フルミオキサジン原体のマウスにおける経口毒性およびラットにおける経口、経皮、吸入毒性はいず

れも弱く(第10表)、半数致死量(LD₅₀)および半数致死濃度(LD₅₀)は各々2000 mg/kgおよび3930 mg/m³を上回った(住友化学、1990)。

ウサギを用いた眼刺激性試験では、結膜の軽度な潮紅とごく軽い浮腫および虹彩の軽度な充血が観察され、眼に対してごく軽度の刺激性を有すると判定された。一方、皮膚刺激性試験では、有傷および無傷部位ともに刺激反応はみられず、皮膚刺激性はないと判定された(住友化学、1989)。

モルモットを用いた皮膚感作性試験はMaximization法で実施し、陰性の結果を得た(住友化学、1990)。

第10表 フルミオキサジン原体の急性毒性

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	
		雄	雌
ラット	経口	>5000	>5000
	経皮	>2000	>2000
	吸入 ^{a)}	>3930	>3930
マウス	経口	>5000	>5000

a) : LC₅₀ (mg/m³)

(2) 変異原性

変異原性については第11表に示す試験を実施した。

チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において薬物代謝酵素(S9 Mix)存在下で染色体異常の増加を認めたが、*in vivo*での染色体異常誘発性について検討したところ陰性であった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験およびDNA修復試験ならびにマウスあるいはラットを用いた小核試験および不定期DNA合成試験のいずれにおいてもフルミオキサジンの影響は認められなかった(住友化学、1987、1988、1989、1990; 安評センター、1996)。

第11表 フルミオキサジンの変異原性

試験種類	試験条件	結果
復帰突然変異試験(Ames試験)	サルモネラ菌、大腸菌 処理濃度: 50~2000 µg/plate (S9 Mix存在下、非存在下)	陰性
DNA修復試験(Rec Assay)	枯草菌 処理濃度: 36.9 µg/disk~3600 µg/disk (S9 Mix存在下)、 73.7 µg/disk~7200 µg/disk (S9 Mix非存在下)	陰性
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞 処理濃度: 3x10 ⁻⁵ ~5x10 ⁻⁴ M (S9 Mix存在下、非存在下)	陽性 (+S9 Mix)
小核試験	マウス(雄)骨髓細胞 投与量: 300、1000、5000 mg/kg、腹腔内投与	陰性
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	ラット(雌雄)骨髓細胞 投与量: 1250、2500、5000 mg/kg、経口投与	陰性
<i>in vivo/in vitro</i> 不定期DNA合成	雄ラット(肝細胞) 投与量: 1250、2500、5000 mg/kg、経口投与	陰性

第12表 フルミオキサジンの亜急性毒性、慢性毒性、発癌性試験一覧

動物種(系統)	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
イヌ(ビーグル)	3ヶ月間	経口(カプセル)	0, 10, 100, 1000 mg/kg	10 mg/kg
イヌ(ビーグル)	1年間	経口(カプセル)	0, 10, 100, 1000 mg/kg	10 mg/kg
ラット(SD)	13週間	経口(混餌)	0, 30, 300, 1000, 3000 ppm	30 ppm
ラット(SD)	105週間	経口(混餌)	0, 50, 500, 1000 ppm	50 ppm
マウス(CD-1)	78週間	経口(混餌)	0, 300, 3000, 7000 ppm	300 ppm

以上の結果からフルミオキサジンに *in vivo* 染色体異常誘発性はなく、遺伝子突然変異性およびDNA損傷性もないことから、変異原性に問題はないと考えられた。

(3) 亜急性毒性、慢性毒性および発癌性

イヌ、ラットおよびマウスを用いて、第12表に示す亜急性毒性、慢性毒性、発癌性試験を実施した結果、ラットにおいて500ppmより貧血がみられたが、イヌおよびマウスでは認められなかった。

肝臓に対する影響として、イヌにおいては肝臓重量の増加およびアルカリ性ホスファターゼ等の上昇が100mg/kgより認められたが、病理組織学的検査では軽微な変化であった。マウスにおいては3000ppm以上で肝細胞肥大や単細胞壊死の増加がみられた。ラットにおいては、重度な貧血を示した3000ppmの雌に肝細胞の変性等の肝障害性の変化が認められた。

腎臓に対する影響としては、ラットでは慢性毒性/発癌性試験において、慢性腎症の増加が500ppm以上の雄で認められた。慢性腎症は本系統のラットで加齢とともに発現する自然発生病変であり、毒性学的には重篤な影響ではないと考えられた。

以上、ラットにおいて造血器系への影響が比較的強く発現し、肝臓および腎臓への影響も認められたが、これらの毒性には閾値があると考えられ、最も低い無毒性量は雄ラットにおける50ppm(1.8mg/kg/日)であった。なお、ラットおよびマウスにおける発癌性は認められなかった(住友化学、1991、1993)。

(4) 催奇形性

催奇形性に関しては、第13表に示す試験を実施した。ラットにおいて経口投与では30mg/kgで、経

皮投与では300mg/kgで胚・胎児の死亡率が上昇し、生存胎児に心室中隔欠損を主とする心脈管系の異常や波状肋骨などの形能異常が認められ、生存胎児体重も低下した。一方、ウサギに3000mg/kgを投与しても胎児に影響は認められなかった(住友化学、1990、1991; Argus、1991)。

(5) 繁殖性

フルミオキサジンを飼料中に50、100、200および300ppmの濃度で混入し、2世代にわたってラットに自由摂取させ、繁殖性に及ぼす影響を検討した。親動物の一般毒性として死亡、体重および摂餌量の低下ならびに貧血を示唆する所見がみられ、繁殖性に対しては、胚・胎児の死亡によると考えられる出産率の低下が見られた。また、児動物についても生存率の低下や体重への影響がみられた。これらのことから、親世代の一般毒性および繁殖性に対する無毒性量は200ppm、児動物に対する無毒性量は100ppmであった(Argus、1992)。

(6) 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一般薬理作用の検討を行ったところ、自発運動減少作用、麻酔増強作用、鎮痛作用、呼吸促進作用および血圧低下作用を示し、尿量および尿中電解質に影響を及ぼした。摘出臓器においては、平滑筋の収縮作用、収縮抑制作用および筋緊張低下作用を示した。いずれも大量適用時のみに認められるものであり、低用量から発現する特異的な作用はなかった(住友化学、1991)。

(7) 毒性発現機構

フルミオキサジンは植物における葉緑体合成の必

第13表 フルミオキサジンの催奇形性試験一覧

動物種(系統)	投与期間	投与経路	投与量	胎児発生無毒性量
ラット(SD)	器官形成期(妊娠6日~15日)	経口	0, 1, 3, 10, 30 mg/kg	10 mg/kg
ラット(SD)	器官形成期(妊娠6日~15日)	経皮	0, 30, 100, 300 mg/kg	100 mg/kg
ウサギ(New Zealand White)	器官形成期(妊娠7日~19日)	経口	0, 300, 1000, 3000 mg/kg	3000 mg/kg

須過程であるポルフィリンの生合成を阻害することにより殺草活性を示す。ポルフィリン生合成は植物と動物でそれぞれ葉緑体とヘム合成過程で共通であることから、ラットに認められた貧血や胎児に及ぼす影響について、ポルフィリン生合成阻害との関係を検討した^{11,12,13)}(住友化学、1993、1996、1997)。

その結果、フルミオキサジンの毒性発現機構は次のように考えられた。

- ① フルミオキサジン投与によりラットでプロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPO)阻害が生じ、ヘモグロビン合成が阻害されて貧血となる。
- ② フルミオキサジンがラット胎児に曝露された場合、重度の貧血を呈し、一部は死亡するが、貧血の代償性反応として、胎児心臓の肥大等が誘発される。
- ③ 胎児心臓の肥大等によって、心臓の心室中隔形成過程が遅延し、結果として心室中隔欠損が発現する。
- ④ フルミオキサジンによるPPO阻害は、ラットで最も強く、次いでヒト、ウサギの順であった。
- ⑤ 波状肋骨の発現については、貧血に伴う肝機能の低下によるタンパク合成の低下と関連して誘発されたと考えられた。

したがって、フルミオキサジンのヒトでの催奇形性に係る安全性評価に際し、ラットの結果を基にリスク評価を行うことは妥当と考えられた。

以上の様に、フルミオキサジン原体は、経口投与すると速やかに吸収されて全身に分布するが、速やかに代謝されてほぼ完全に排泄され、体内への残留性・蓄積性は示さなかった。一方、PPO阻害で最も感受性の高いラットでのみ、発生毒性がみられた。

従って、本剤の主要な毒性である発生毒性に対して、ヒトよりラットの方が感受性が高いと考えられることより、ラットを用いた試験における無毒性量を用いて作業安全性を評価することは妥当であると考えられ、かつ、作業暴露の測定の結果(住友化学、1996)、非常に大きな安全域(安全率10000以上)があることから、実使用場面においてヒトへ悪影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられた。

また、フルミオキサジンは環境中にて速やかに分解されるため、環境での残留は極めて少なく、かつ藻類への急性毒性が唯一やや強いものの、その環境挙動から考えて生態系への影響は極めて小さいため、実際上安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

住友化学で発明されたフルミオキサジンは、クロロフィルの生合成を阻害する事で雑草を枯殺する除草剤

である。フルミオキサジンは、人間の健康、環境に対し大きな安全係数を持ち、ダイズ、ピーナッツのような作物圃場、果樹園、非農耕地の除草剤として南アメリカ、フランス、中国、日本で上市されているが、本年中にアメリカ合衆国で登録取得でき、主要な農業国での販売ができる見込みである。

引用文献

- 1) 橋本、永野、大坪、南部、細川、武元：住友化学 1995-1、4-18
- 2) H. Ohta, T. Jikihara, K. Wakabayashi, T. Fujita : *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 14, 153 - 160 (1980)
- 3) R. Yoshida, M. Sakaki, R. Sato, T. Haga, E. Nagano, H. Oshio, K. Kamoshita : *Brighton Crop Protection Conference - Weeds -* (1991)
- 4) M. Matringe, J.H. Camadro, P. Labbe, R. Scalla : *The Biochemical journal*, 60, 231 - 235 (1989)
- 5) 榊 正治ら：未発表
- 6) Iowa State University Weed Control Results Books (1997)
- 7) University of Georgia Weed Control Results Books (1998)
- 8) 松本、木沢、森田：日本雑草学会第40回講演会講演要旨
- 9) Y. Tomigahara, M. Matsui, H. Matsunaga, N. Sobu, H. Kaneko, I. Nakatsuka, I. Yoshitake and H. Yamada : *J. Agric. Food Chem.*, 47, 305 (1999)
- 10) Y. Tomigahara, M. Onogi, H. Kaneko, I. Nakatsuka and S. Yamane : *J. Agric. Food Chem.*, 47, 2429 (1999)
- 11) S. Kawamura, T. Kato, M. Matsuo, M. Sasaki, Y. Katsuda, A. M. Hoberman and M. Yasuda : *Cong. Anom.*, 35, 123 (1995)
- 12) S. Kawamura, T. Kato, M. Matsuo, Y. Katsuda and M. Yasuda : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 141, 520 (1996)
- 13) S. Kawamura, T. Yoshioka, T. Kato, M. Matsuo and M. Yasuda : *Teratology*, 54, 237 (1996)

特許

- 14) 葉賀 徹、永野 栄喜、佐藤 良、森田 耕一：特公平4-1748号公報
- 15) 古田 亮、真野 佳子、柴田 秀之：日本特許2606296号

PROFILE



永野 栄喜
Eiki NAGANO

住友化学工業株式会社
農業化学業務室
主席部員



吉田 リツ子
Ritsuko FURUTA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



佐藤 良
Ryo SATO

住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
グループマネージャー



藤澤 卓生
Takuo FUJISAWA

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 昌宏
Masahiro YAMADA

住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
研究員



川村 聡
Satoru KAWAMURA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



船木 雄司
Yuji FUNAKI

住友化学工業株式会社
有機合成研究所
主席研究員