

新殺菌剤 スミレックス®

藤 浪 曄*¹ 久 田 芳 夫*²
辻 孝 三*³ 三 上 信 可*⁴
細 川 俊 治*² 川 瀬 保 夫*⁵

A New Fungicide "Sumilex®"

Akira FUJINAMI,*¹ Yoshio HISADA,*² Kozo TSUJI,*³
Nobuyoshi MIKAMI,*⁴ Shunji HOSOKAWA*² and Yasuo KAWASE*⁵

An intensive horticulture tends to be accompanied with various kinds of plant diseases. Especially, sclerotinia rot and gray mold give severe damages. In Europe, gray mold in vineyards is sometimes very serious. There has been a pressing need to get rid of those diseases.

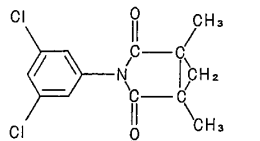
After the evaluation of several thousands of cyclic imide compounds, Sumilex® (procymidone) has been selected, developed and commercialized successfully. In this paper, a history of development, relationships between chemical structure and fungicidal activity, methods for production, the efficacy, characteristics and mode of action, physical properties, formulation, the metabolism in plants and animals, residue in soil and crops, and the toxicology of Sumilex® will be described.

はじめに

温室、ハウスなどの施設園芸では、環境が多湿で各種の病害にとって発病に好適な条件となり、その上、栽培が集約的でききおい連作になることから、諸病害が激発する傾向にある。加うるに施設栽培面積の拡大にともない、これら病害の防除が大きな課題となっている。なかでも、比較的低温多湿下で多発し、かつ、多犯性で収穫目的物の果実を侵害するため、収量に大きな影響をおよぼす各種作物の灰色かび病、菌核病の防除が、特に、重要視されている。また、北海道におけるインゲンマメなど豆類の栽培では、多収穫を目的とした多肥栽培体系をとっているため、菌核病が激発し、その防除が重要になっている。海外においてもワイン醸造用ブドウ栽培で灰

色かび病の防除は大きなウェイトを占めている。

これら灰色かび病もしくは菌核病防除用の殺菌剤として thiophanate-methyl, benomyl, dichlofluanid, CNA (dicloran), polyoxins などあるが、特に、すぐれていた thiophanate-methyl, benomyl では、少数回の散布で耐性菌が出現して、防除効果が低下し、その実用性が問われている地方が急増するに至った。このような状況下において、当社では、これら重要病害に有効な殺菌剤の探索・開発の必要性を察知し、昭和40年代前期から、灰色かび病・菌核病を殺菌剤スクリーニングの



商品名：スミレックス® (Sumilex®, Sumisclex®)
一般名：プロシミドン (procymidone)
試験名：S-7131
化学名：N-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキシミド
(N-(3,5-dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboximide)

第1図 スミレックス®の構造

*¹ 農薬事業部 海外開発部課長
(Overseas Field Research & Develop. Dept., Pesticides Div.)
*² 農薬事業部 研究部 主任研究員補
*³ 農薬事業部 研究部 主任研究員
*⁴ 農薬事業部 研究部
*⁵ 農薬事業部 研究部 主席研究員
(Research Dept., Pesticides Div.)

対象病害としてとりあげてきた、このスクリーニングの過程において、環状イミド系化合物が、特異的に高活性を示し、防除効果、作用特性、安全性、経済性などの諸点で、すぐれた性質を有する化合物群であることに着目し、鋭意この系統の化合物の誘導体を合成し、多数の化合物のなかから、特に、すぐれた効果・性能を有するスミレックス®（第1図）を選抜した。かくして、昭和48年から本格的に社内での研究、国内では日本植物防疫協会の委託試験を行ない、また、海外にも紹介するなど開発活動を開始した。

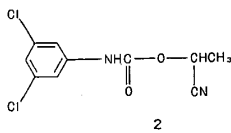
これらの試験研究を通じて、スミレックス®は、各種作物の灰色かび病、菌核病、モモ、ミザクラ（サクランボ）など核果類の灰星病、リンゴのモニリア病、タマネギのボトリチス症などには卓効を示し、イネのごま葉枯病、オオムギの斑葉病、ウリ類のつる枯病などにもすぐれた効果を有し、実用性のあることが確認・立証された。他方、安全性評価についても、諸種の試験研究がなされ、国内では56年3月19日に農薬登録が認可され上市販売するに至った。なお、海外では、すでに1977年より主としてブドウ栽培における、灰色かび病防除剤として販売されているなど、用途も漸次拡大され、その販売実績も着々と増加しつつある。

ここでは新農業用殺菌剤スミレックス®の研究、開発の経緯、構造活性相関、製造法、物性、製剤、生物効果における作用特性、殺菌機作、動植物代謝、土壌、作物残留、毒性などについて紹介する。

スクリーニング研究の経緯

1. 母核化合物の発見

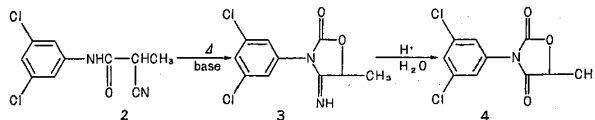
発明発見には幸運が付物であるが、スミレックス®の場合も例外ではなかった。発明の端緒となったのは、1963年の初めに、合成されたH-5009 2というカーバメート系の化合物であったが、これは、本来、除草剤を目的として合成されたものであった。



当時、新しいタイプの農薬として、カーバメート系化合物が注目され始めており、当研究部としても、この系統から、新しい除草剤を見出したいと考えていた。同じ頃、当社では、アクリロニトリルの製造に伴って、ラクトニトリルが副生していたが、本化合物は、シアノ基を持つアルコールの一種であり、カーバメート系化合物

の原料として利用できるものであった。そこで、1963年頃より、副生物の有効利用と新規除草剤の創製とを目的として、ラクトニトリルを原料とする各種カーバメート系化合物の合成を始めたが、期待した程の除草活性の得られぬまま、一年程で本研究テーマは終息した。ところが、1966年に効力再評価の機会があり、手許に残されていた数点の化合物を生物検定に再供試したところ、その中の1つの化合物がイネのごま葉枯病や、当時有効な薬剤がなく、北海道地方で、大きな問題となっていたインゲンマメの菌核病に有効であることが判った。これが化合物 2^{1,2)}であった。

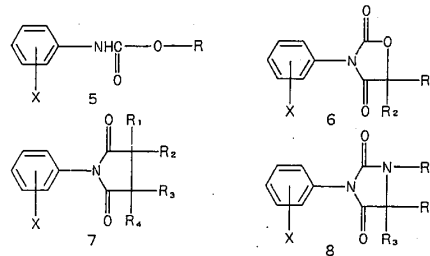
この時点より、本系統化合物の本格的なスクリーニング研究が始まったのであるが、初期の段階で、その後の研究の方向を大きく決定づける合成面での発見があった。それは、野外試験のために、化合物 2 のサンプル合成を行った際、あるロットのサンプルが容器内で化学変化を起し、他の物質に変っていることが判ったことであった。化学構造を解析してみると、それは、化合物 2 が分子内で環化してできたイミノオキサゾリジノン 3 であることが判り、さらに、この化合物は水が存在すると容易に加水分解されて対応するオキサゾリジニン-2,4-ジオン 4 に変わることも明らかになった。



興味深いことには、これら環化物は元の化合物 2 とは、化学的性質が大きく異なるにもかかわらず、いずれの化合物も高い殺菌活性を示したのである³⁾。

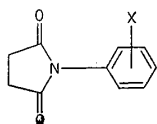
2. 化学構造と殺菌活性

このようにして得られた化合物 2 と環化物 3, 4 とを母核として、下記の一般式 5^{1,3,4)} 6^{3,5-7)} 7⁸⁻¹¹⁾ および 8^{12,13)} で示される各種化合物を合成し、構造と殺菌活性との関係を調べ、最適構造の解明を試みた。この結果、



いずれの化合物系統においても、イミド体窒素原子に置換したフェニル基の3,5位に、ハロゲン原子が置換している場合に、高い殺菌活性の得られることが判った^{3,8,12)}。

第1表 N-フェニルコハクイミド誘導体のベンゼン環置換様式と菌核菌に対する抗菌効力 (寒天培地希釈法)

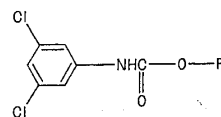


| 化合物 X | 抗菌効力 (μM) | | | | |
|--------------------------------------|------------------------|----|----|-----|-----|
| | 400 | 80 | 16 | 3.2 | 1.6 |
| H | + | - | | | |
| 2-Cl | ± | - | | | |
| 3-Cl | + | + | - | | |
| 4-Cl | ± | - | | | |
| 2,3-Cl ₂ | + | ± | | | |
| 2,4-Cl ₂ | ± | - | | | |
| 2,5-Cl ₂ | + | - | | | |
| 2,6-Cl ₂ | ± | - | | | |
| 3,4-Cl ₂ | ± | - | | | |
| 3,5-Cl ₂ | + | + | + | ± | - |
| 2,3,5-Cl ₃ | + | + | + | - | |
| 3,4,5-Cl ₃ | + | + | ± | | |
| 2,4,5-Cl ₃ | ± | - | | | |
| 2,4,6-Cl ₃ | - | - | | | |
| 3,5-Br ₂ | + | + | + | + | ± |
| 3,5-I ₂ | + | + | + | ± | - |
| 3,5-(CH ₃) ₂ | + | - | | | |
| 3,5-(OCH ₃) ₂ | ± | - | | | |
| 3,5-(NO ₂) ₂ | + | ± | | | |

+ : 菌糸生育限密度 95%以上。
± : " 50~94%。
- : " 49%以下。

代表例としてコハクイミド系統での結果を第1表に示す。なお、ベンゼン環上の置換様式と殺菌活性との関係については、Hansch と藤田の方法を用いた詳細な定量的解析研究が行われている¹⁴⁾。また、カーバメート系統⁵では、アルコール部分の α 位に、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基あるいはシアノ基などのカルボキシル基ないしは、それに準ずる基が置換している場合のみに、殺菌活性が認められた(第2表)³⁾。これは、分子内で、環化して環状イミド構造をとり得るものだけが殺菌活性を発現することを意味している。一方、イミド環の化学構造と活性との関係では、5員環を6員環に、カルボニル基をメチレン基に、あるいは、カルボニル基の酸素原子をイオウ原子に変換すると殺菌活性は著しく低下し、また、環の側鎖部分を変化させると、殺菌活性や作物に対する被害が微妙に増減し、環内の構成原子の種類を変えると殺菌スペクトルの幅が変化するなどの興味深い結果が得られている^{3,8,12,15)}。

第2表 N-(3,5-ジクロロフェニル)カーバメート誘体のアルコール残基の種類と菌核菌に対する抗菌効力 (寒天培地希釈法)

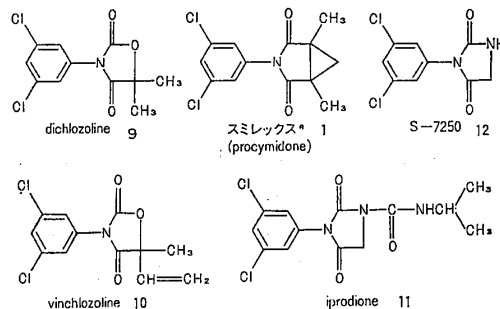


| 化合物 R | 抗菌効力 (μM) | | | | |
|---|------------------------|----|----|-----|-----|
| | 400 | 80 | 16 | 3.2 | 1.6 |
| CH ₃ | ± | - | | | |
| C ₂ H ₅ | + | - | | | |
| CH(CH ₃) ₂ | ± | - | | | |
| CH ₂ CH=CH ₂ | ± | - | | | |
| CH ₂ C≡CH | ± | - | | | |
| CH ₂ CH ₂ CN | ± | - | | | |
| CH ₂ CH ₂ Cl | ± | - | | | |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | - | - | | | |
| CH ₂ CN | + | + | + | - | - |
| CH(CH ₃)CN | + | + | + | - | - |
| C(CH ₃) ₂ CN | + | + | + | + | - |
| CH ₂ COOC ₂ H ₅ | - | - | - | - | - |
| CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅ | + | + | + | - | - |
| C(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅ | + | + | + | + | ± |
| CH(CH ₃)CONH ₂ | + | + | - | - | - |

+ , ± , - : 第1表に同じ

3. スミレックス®の選択

このような構造活性相関研究を通じて、極めて効力の高い一群の殺菌剤を見出すことに成功したが、その中で最初に、菌核病および灰色かび病用の特効薬として、選抜されたのが、dichlozoline (スクレックス®)^{9,5,6)}であった。本化合物は、当時、国内で大発生していた桃の灰星病や、それ迄、特効薬のなかったヨーロッパのブドウの灰色かび病に卓効を示し、需要家の強い要望の下に、1970年より暫定生産に入ったが、その後、本剤の作物残留量が最大許容レベルを越える懸念が生じたため、大事を取り、1972年に生産を中止した。



第2図 環状イミド系殺菌剤

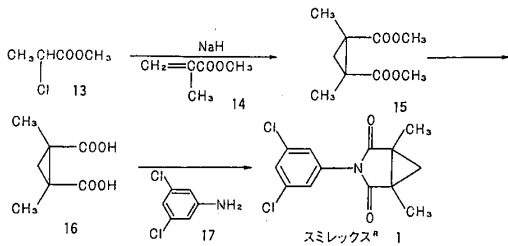
スミレックス®(procymidone) 1¹⁰ はこの後、dichlozoline 9 の代替剤として、化合物系統 7 の中から、再選択された化合物であるが、合成された時期は、これより早く、1969年頃であった。

本剤は、基礎試験で、菌核病、灰色かび病の他、ごま葉枯病、モニリア病あるいはリゾクトニア病害などにも有効で、殺菌スペクトルの広さでは、dichlozoline 9 より優れており、性能的には、早くから注目されていたが¹⁰⁾、当時は、製造面での技術的裏付けがなく、開発の対象とならなかった。しかし、dichlozoline 9 の生産中止を契機に、本剤についても、全面的な再評価が行われた結果、他項で詳述されているごとく、性能面、安全性面に加え、製造面においても、十分、実用性のあることが確認され、本格開発に至ったのである。

なお、近年、スミレックス® 1 と同様の分野に、vinchlozoline 10 と iprodione 11 とが開発されているが、前者は、dichlozoline 9 の 5 位のメチル基をビニル基に変換したオキサゾリジノン系化合物 6 であり、後者は、当社で見い出された S-7250 12¹³⁾ を中間体とするヒダントイン系化合物 7 であって、いずれも、H-5009 2 を原点とする環状イミド系殺菌剤グループに含まれるものである(第 2 図)。

製 法

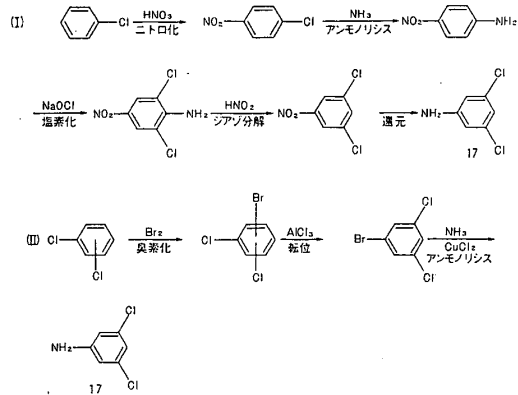
スミレックス® は、二塩基酸とアニリンとを反応させて得られる環状イミド化合物の一種であり、一般には、第 3 図の工程に従って製造される。本稿においては、シクロプロパンジカルボン酸 16 の製法およびイミド化反応を中心に述べ、ジクロロアニリン 17 については、一般的な製法を紹介するに留める。



第 3 図 スミレックス® の製法

1. 3,5-ジクロロアニリンの合成

アニリン 17 は、従来、第 4 図の方法(I)で合成されていたが、近年、方法(II)のような転位反応を利用する効率的な製法¹⁶⁾が開発され、比較的安価に、入手することが可能となった。



第 4 図 3,5-ジクロロアニリンの製法

2. 1,2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸の合成

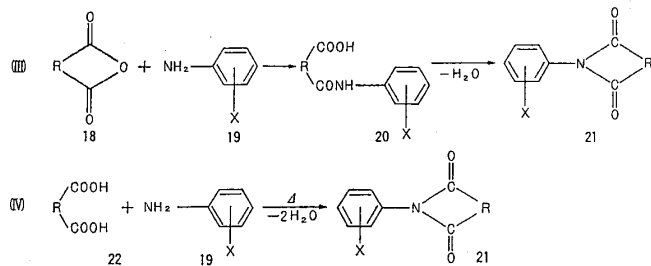
シクロプロパンジカルボン酸エステル類の合成法としては、Ingold の α -プロモグルタル酸エステル類を分子内で脱臭化水素する方法¹⁷⁾、Wiberg らの α, β -不飽和脂肪酸エステル類にジアゾ酢酸エステル類を反応させる方法¹⁸⁾、あるいは、McCoy の Michael 反応を利用した α -ハロゲン脂肪酸エステル類を α, β -不飽和脂肪酸エステル類に、付加、環化させる方法¹⁹⁾ などが代表的である。これらのうち、目的とするシクロプロパンジカルボン酸ジエステル 15 を α -クロロプロピオン酸エステル 13 とメタクリル酸エステル 14 とから一段反応で得ることのできる McCoy の方法は原料事情もよく工業的に有利なルートと言えよう。

また、エステル 15 には、シス体とトランス体との 2 種の幾何異性体が存在するが、対応する酸のシス体のみが、イミド化工程で、アニリンと反応して目的物スミレックス® となり、トランス体は反応せず無駄になる。McCoy は溶媒の極性が小さい程、シス体の生成比が高まることを見い出しており、トルエン中で、85%程度の比率で、シス体を得ていたが²⁰⁾、その後の種々の検討により現在では 94~95%程度の比率でシス体が得られている。

この様にして得られたエステル 15 はアルカリ性¹⁹⁾あるいは酸性条件下²¹⁾に容易に加水分解され目的の酸 16 を与える。

3. スミレックス® の合成

本系統化合物 21 の一般的な製法としては、(III)二塩基酸の無水物 18 とアニリン類 19 とからモノアミド体 20 を合成し、これを無水酢酸などの脱水剤で、脱水環化させる方法や、(IV)二塩基酸類 22 とアニリン類 19 とを 200°C 程度に加熱し、脱水環化させる方法などがある(第



第5図 環状イミドの一般的製法

5図)。しかし、(III)の方法は、比較的低温下に反応を進め得る利点があるが、二塩基酸 22 の無水物化とモノアミド体の環化の際に、チオニクロリドや無水酢酸などの脱水剤が必要なため、原料費の面で不利であり、また、廃助剤の後処理も煩雑である。

(IV)の方法は、脱水剤が不要である反面、高温条件が必要で装置や操作面に問題が多い。一方、当社では、イミド系化合物についての一連の研究において、系に、触媒量の三級アミンを添加することにより、溶媒中で100~130°C程度の比較的低い温度で、イミド化が容易に進行することを見い出していた²²⁾。

スミレックス®の場合も、本条件で収率よくイミド化の進むことが判り、これを基に工業的製法が確立された²¹⁾。その後、さらに、種々の検討が重ねられた結果、シクロプロパンジカルボン酸 16 の水溶液にアニリン 17

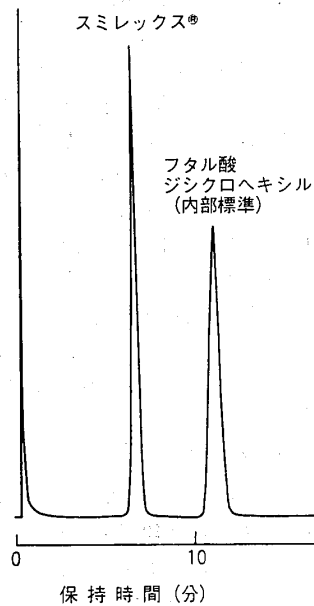
を加え、水の存在下に、加熱、イミド化する経済性の高い改良法²³⁾も見出されている。

この外、ジエステル 15 とアニリン 17 とから、直接、目的物スミレックス®を得る方法²⁴⁾も検討された。

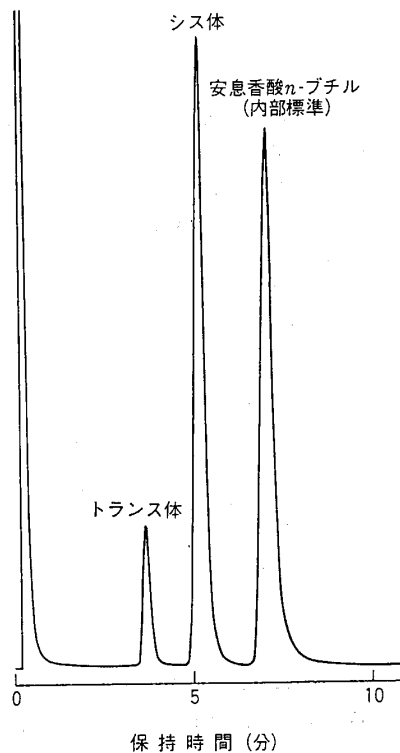
4. 分析法²⁵⁾

スミレックス®の含量は、充填剤として5% Silicone XE-60/Chromosorb W, 内部標準物質としてフタル酸ジシクロヘキシルを用いる FID 型ガスクロマトグラフ法により、精度よく定量される(第6図)。

中間体のシクロプロパンジカルボン酸エステル 15 は、シス体およびトランス体共に、充填剤として10% Silicone DC QF-1/Chromosorb W (AW, DMCS), 内部標準物質として安息香酸 *n*-ブチルを用いる FID 型ガスクロマトグラフ法で同時に測定できる(第7図)。エステル 15 を加水分解して得られるシクロプロパンジカルボン酸 16 は、ジアゾエタンでエチル化した後、エステル 15 と同様のガスクロマトグラフ法で定量される。



第6図 スミレックス®のガスクロマトグラム

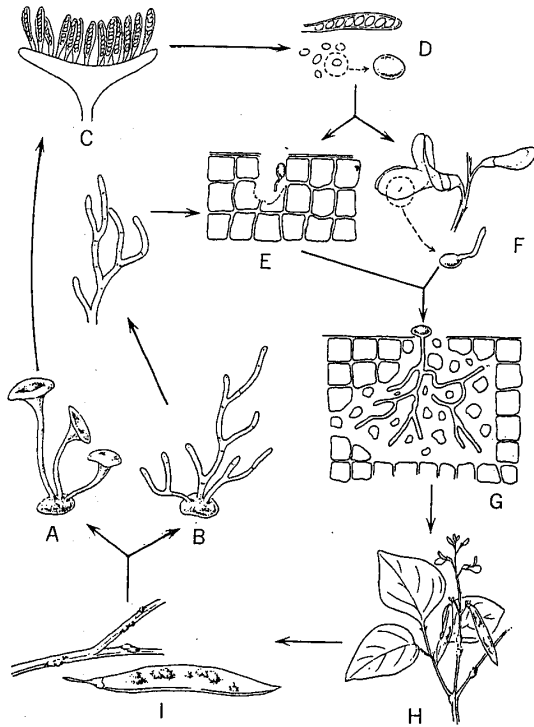


第7図 1,2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸ジメチルのガスクロマトグラム

この他、原料、中間体あるいは製品中の主な不純物についての分析法も確立されている。

病害防除効果

当社では新規殺菌剤を探索するにあたり、当時対象病害の1つとして、防除困難なため大きな被害を与えていた菌核病を選んで検討を進めていた。そして、本病の防除に優れた効果を示す一連の環状イミド化合物を発見するに至った。菌核病菌の生活史を第8図に示したが、本菌は飛散した胞子が花卉や傷口などで発芽・侵入することにより一次感染し、そこで繁殖した菌糸が果実や茎などに急速に進展する。したがって、本病を適確に防除するためには、予防効果はもちろんのこと病斑の進展を抑える治療効果が必須である。この点に留意するとともに



| | |
|---|---------------------------|
| A | 菌核上に発芽し形成された子のう盤 |
| B | 菌核から発芽した菌糸 |
| C | 子のう盤上の子のう |
| D | 子のうと子のうから放出された子のう胞子 |
| E | 傷口感染 |
| F | 花卉感染 |
| G | 菌子の組織内への侵入と組織の崩壊 |
| H | 実、茎での感染状態 |
| I | 罹病植物残渣上に菌核を形成し土壌表面や土壌中で越冬 |

第8図 菌核病菌の生活史

に、圃場での防除効果の発現に関与すると思われる残効性、植物体内への浸透移行性などの諸性質にも着目し、さらに詳細に検討を進めた結果、本系統化合物の中から最終的にスミレックス®を選択した²⁶⁾。ここでは、最初に、プラスチックポットに育成した幼植物を使って室内試験で得られたスミレックス®の病害防除効果およびその作用特性について述べ、次いで実際圃場での試験例を幾つか紹介し実用効果に言及する。最後にスミレックス®の殺菌機構についてふれる。

1. 病害防除効果と作用特性

(1) 幼植物での効果と作用特性

ポット植えの幼植物を使った試験で、スミレックス®はキュウリ灰色かび病とインゲンマメ菌核病の防除に高い効果を示している(第3表)。すなわち、病原菌接種前に予防的に本剤を散布した場合、100ppm以上の濃度でいずれの病害の発生をもほぼ完全に阻止している。第4表に示すように、スミレックス®の効果は散布処理7日後においてもよく持続しており、実用的に十分な残効性が期待できる。治療的、すなわち感染後に散布処理した場合も、50ppm以上の濃度で病斑の進展を強く抑制す

第3表 キュウリ灰色かび病およびインゲンマメ菌核病に対する鉢植え幼植物でのスミレックス®の予防効果

| 薬剤濃度 (ppm) | 防除効果 (%) | |
|------------|-----------|-----------|
| | キュウリ灰色かび病 | インゲンマメ菌核病 |
| 200 | — | 100 |
| 100 | 100 | 99 |
| 50 | 98 | 89 |
| 25 | 88 | 75 |
| 10 | 67 | 41 |

第4表 キュウリ灰色かび病防除におけるスミレックス®の作用特性

| 薬剤濃度 (ppm) | 防除効果 (%) | | | |
|------------|----------|-------|------|--------|
| | 残効効果 | | 治療効果 | 浸透移行性* |
| | 散布当日 | 散布7日後 | | |
| 200 | 100 | 98 | 84 | 100 |
| 100 | 100 | 87 | 79 | |
| 50 | | | 77 | |
| 25 | | | 60 | |
| 5 | | | | |
| 1 | | | | 99 |
| 0.2 | | | | 78 |

* キュウリの根を薬液に2日間浸漬した後、葉に灰色かび病菌を接種した。

る。前述のように、灰色かび病、菌核病は共に病斑進展性の大きな病害であるため、こうした治療効果は両病害防除剤として好ましい特性である。スマレックス®は、また葉表面および根部から植物体内に容易に吸収され、薬剤との接触のない他部位へ移行する性質を持つ²⁷⁻³⁰⁾。第4表は根部から吸収されたスマレックス®が、地上部で高い防除効果を発揮することを示している。この浸透移行性は、薬剤付着のない部位などをも病原菌の攻撃から守るとともに、植物組織内へ深く侵入した病原菌を撲滅することを可能にする。こうした性質によって、散布後の降雨により防除効果が影響を受けることの少ないことも確認されている³¹⁾。

benomyl 耐性菌は、他のベンズイミダゾール系殺菌剤に対しても交差耐性を示し³²⁻³⁴⁾、これらの発生は、国の内外を問わず現在病害防除の上で大きな問題となっている

第5表 benomyl 耐性灰色かび病菌に対するスマレックス®の効果

| 供試薬剤 | 濃度 (ppm) | 防除効果 (%) | |
|---------|----------|-----------------------|-----------------------|
| | | benomyl 感受性菌 (Bc-2株)* | benomyl 耐性菌 (Bc-5株)** |
| スマレックス® | 100 | 98 | 100 |
| | 50 | 100 | 99 |
| | 25 | 94 | 88 |
| benomyl | 1,000 | | 5 |
| | 500 | | 2 |
| | 250 | | 7 |
| | 100 | 91 | 3 |
| | 50 | 91 | 7 |
| | 25 | 78 | 6 |

* スマレックス®および benomyl の ED₅₀ はそれぞれ 0.58μM と 0.22μM

** スマレックス®および benomyl の ED₅₀ はそれぞれ 0.70μM と 210μM

第6表 スマレックス®の抗菌スペクトル

| 供 試 菌 | | | ED ₅₀ (μM) | |
|-------|------------|--|--------------------------|------|
| 子の菌類 | ブドウ晚腐病菌 | <i>Glomerella cingulata</i> | 6.8 | |
| | ウリ類つる枯病菌 | <i>Mycosphaerella melonis</i> | 7.8 | |
| | リング黒点病菌 | <i>Mycosphaerella pomi</i> | >100 | |
| | イネごま葉枯病菌 | <i>Cochliobolus miyabeanus</i> | 2.1 | |
| | リングモニリア病菌 | <i>Sclerotinia mali</i> | 8.0 | |
| | 核果類灰星病菌 | <i>Sclerotinia cinerea</i> | 0.80 | |
| | レンゲ菌核病菌 | <i>Sclerotinia trifoliorum</i> | 0.47 | |
| | 菌核病菌 | <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> | 1.2 | |
| | イネばか菌病菌 | <i>Gibberella fujikuroi</i> | 62 | |
| | サツマイモ黒斑病菌 | <i>Ceratocystis fimbriata</i> | >100 | |
| | リング腐らん病菌 | <i>Valsa mali</i> | 10 | |
| | 白紋羽病菌 | <i>Rosellinia necatrix</i> | 9.0 | |
| | 担子菌類 | 白絹病菌 | <i>Corticium rolfsii</i> | >100 |
| | | オオムギ裸黒穂病菌 | <i>Ustilago nuda</i> | >100 |
| 紫紋羽病菌 | | <i>Helicobasidium mompa</i> | >100 | |
| 不完全菌類 | ネギ黒腐菌核病菌 | <i>Sclerotium cepivorum</i> | 0.57 | |
| | カンキツ黒点病菌 | <i>Phomopsis citri</i> | >100 | |
| | マメ褐紋病菌 | <i>Phyllosticta phaseolina</i> | 27 | |
| | 緑かび病菌 | <i>Penicillium digitatum</i> | 5.0 | |
| | イネいもち病菌 | <i>Pyricularia oryzae</i> | >100 | |
| | リング斑点落葉病菌 | <i>Alternaria mali</i> | 5.8 | |
| | ナシ黒斑病菌 | <i>Alternaria kikuchiana</i> | 10 | |
| | ウリつる割病菌 | <i>Fusarium oxysporum f. cucumerinum</i> | 50 | |
| | ビート褐斑病菌 | <i>Cercospora beticola</i> | >100 | |
| | ウリ類炭そ病菌 | <i>Colletotrichum lagenarium</i> | >100 | |
| | 灰色かび病菌 | <i>Botrytis cinerea</i> | 1.0 | |
| | 灰色かび病菌 | <i>Botrytis cinerea</i> (resistant to benomyl) | 0.70 | |
| | タマネギ灰色腐敗病菌 | <i>Botrytis allii</i> | 1.6 | |
| | オオムギ斑葉病菌 | <i>Helminthosporium gramineum</i> | 7.0 | |
| | 苗立枯病菌 | <i>Rhizoctonia solani</i> | 10 | |
| 藻菌類 | 苗立枯病菌 | <i>Pythium ultimum</i> | >100 | |
| | 灰色疫病菌 | <i>Phytophthora capsici</i> | >100 | |
| | 黒かび病菌 | <i>Rhizopus nigricans</i> | >100 | |
| 酵母 | 酵母 | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | >100 | |
| 細菌 | イネ白葉枯病菌 | <i>Xanthomonas oryzae</i> | >100 | |
| | タバコ野火病菌 | <i>Pseudomonas tabaci</i> | >100 | |

る^{35,36)}。スミレックス®はこの benomyl 耐性灰色かび病菌に対しても同様に優れた防除効果を示す(第5表)。

以上の作用特性は、スミレックス®の施用適期幅を広げると共に、降雨時の病勢が激しくなる場合にも安定した効果を示す要因と思われる。特に、植物体への浸透移行性は、benomyl や thiophanate-methyl に見られるように、スミレックス®の圃場での防除効果を高める重要な要因と考えられる³⁷⁻³⁹⁾。

(2) 抗菌スペクトル

種々の植物病原性の糸状菌や細菌に対するスミレックス®の抗菌活性を ED₅₀ (生育を50%抑制する濃度)で第6表に示したが、灰色かび病菌および菌核病菌以外にも多くの糸状菌に対し抗菌活性を示している。子のう菌類に属する多くのものが本剤に感受性である。特に *Sclerotinia* 属菌の感受性が高い。不完全菌類に属する一部の菌も高い感受性を示している。*Botrytis* 属の3菌種および *Sclerotium cepivorum* の ED₅₀ はいずれも 2 μM 以下の低い値である。担子菌類および藻菌類に属する菌の ED₅₀ はいずれも 100 μM 以上であり、これらの菌に対するスミレックス®の抗菌活性はほとんど認められていない。また、酵母および細菌の増殖も、100 μM で全く影響を受けていない。酵母に活性を示さないという特徴は、スミレックス®をワイン醸造用ブドウの灰色かび病防除剤として使用するのに好都合である。

(3) 圃場での効果

スミレックス®が使用される主要な分野は、欧州でのワイン醸造用ブドウ栽培地帯での灰色かび病の防除である。フランスで、ブドウの灰色カビ病にすぐれた防除効

果を示す試験成績が発表されている⁴⁰⁾。

国内では、比較的大きな使用分野として、北海道地方の豆類栽培地帯での菌核病防除、近年普及の著しい施設園芸栽培地帯の灰色かび病防除ならびに核果類果樹の灰星病防除などがある。北海道十勝地方で実施されたインゲンマメ菌核病の試験成績を第7表にまとめた⁴¹⁾。スミレックス®は本病に対し優れた、しかも安定した防除効果を示すとともに、顕著な増収効果をもたらしている。

2. 適用病害と使用法

国内では現在、スミレックス®は50%水和剤、30%くん煙顆粒剤、25%フロースト剤の3製剤として販売使用されている。登録されている適用病害と使用濃度(薬量)を第8表にまとめた。また海外では西ドイツ、フランス、スペインなど西欧各国をはじめ東欧、南米諸国、韓国、台湾など計19ヶ国で登録されている。適用病害はブドウ、ヒマワリ、花卉・野菜類の灰色かび病および菌核病である。施用薬量は国や作物によって異なるが、活性成分で0.25~1.0kg/haの薬量または500~1,500ppmの散布濃度で使用されている。その他、オオムギ斑葉病、キュウリつる枯病、リンゴモニリア病など圃場試験で効果が認められ、今後適用拡大の可能性のある病害や作物も数多く残されており、広範な使用が期待されている。

先に述べたように、農業用殺菌剤の分野でも薬剤耐性菌の発生による防除効果低下の事例が近年多く認められるようになり、耐性菌問題が極めて重要視されるようになってきた。それは、ひとたび耐性菌が出現すれば、当該農薬のその後の使用が著しく制限されるためである。灰色かび病菌のように、胞子を多数形成し、変異幅の大

第7表 スミレックス®によるインゲンマメ菌核病の防除と収量増加(北海道十勝農試)⁴¹⁾

| 供試薬剤 | 濃度 (ppm) | 1974年 | | 1975年 | | 1977年 | | 1978年 | | 1979年 | |
|--------------------|----------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | | 病株率 | 収量の対照比 | 発病度 | 収量の対照比 | 発病度 | 収量の対照比 | 発病度 | 収量の対照比 | 発病度 | 収量の対照比 |
| スミレックス® | 1,000 | | | | | | | 1.4 | 141 | 0.8 | 181 |
| | 500 | 41.7 | 133 | 2.9 | 124 | 2.5 | 197 | 11.9 | 142 | 6.7 | 176 |
| | 333 | | | | | 5.8 | 209 | 19.5 | 142 | 8.6 | 171 |
| | 250 | 50.0 | 140 | 4.2 | 132 | | | 24.2 | 134 | 11.4 | 171 |
| iprodione | 1,000 | 50.0 | 138 | 7.1 | 112 | | | 22.0 | 137 | 15.6 | 155 |
| | 714 | | | | | | | 20.8 | 131 | 22.0 | 142 |
| | 500 | 75.0 | 132 | 15.0 | 134 | 13.1 | 185 | 33.3 | 131 | 19.2 | 135 |
| | 333 | | | | | 20.1 | 167 | | | | |
| vinclozolin | 500 | | | | | 2.1 | 199 | 11.1 | 142 | 3.6 | 177 |
| | 333 | | | | | 6.0 | 193 | 23.9 | 140 | 15.6 | 165 |
| | 250 | | | | | | | 34.7 | 131 | 17.5 | 146 |
| thiophanate-methyl | 1,000 | | | | | | | 30.6 | 124 | 23.1 | 134 |
| | 700 | 60.0 | 119 | 15.4 | 117 | 16.3 | 163 | 33.6 | 130 | 25.6 | 133 |
| 無散布 | -- | 95.0 | 100 | 52.5 | 100 | 68.6 | 100 | 54.4 | 100 | 58.9 | 100 |

第8表 国内におけるスミレックス®の適用病害と使用量

| 剤型 | 有効成分量 | 希釈倍数または使用量 | 作物名 | 適用病害名 |
|------------------------|------------|----------------------|--------------------|--------------|
| 水和剤 | 50% | 1,000倍 | タマネギ | 灰色かび病, 灰色腐敗病 |
| | | | アズキ, バラ | 灰色かび病 |
| | | 2,000倍 | イチゴ | 灰色かび病 |
| | | 1,000~1,500倍 | モモ, オウトウ | 灰星病 |
| | | | ジャガイモ | 菌核病 |
| | | | キウリ, ナス, ピーマン, レタス | 灰色かび病, 菌核病 |
| | | 1,000~2,000倍 | トマト | 灰色かび病 |
| セルリー, インゲンマメ, グイズ, アズキ | 菌核病 | | | |
| キュウリ, ナス | 灰色かび病, 菌核病 | | | |
| くん煙顆粒剤 | 30% | 6g/100m ³ | イチゴ, トマト, ピーマン | 灰色かび病 |
| | | | キュウリ | 灰色かび病, 菌核病 |
| フロースト剤 | 25% | 300g/10a | ナス, トマト, イチゴ | 灰色かび病 |

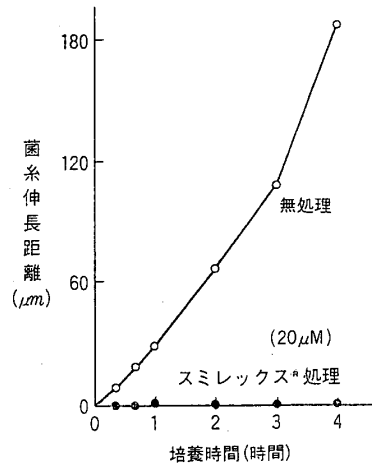
きい菌⁴²⁾は変異を起し易く、選抜される機会も多いため、薬剤耐性を獲得し易い条件を備えていると考えられる。現在、灰色かび病菌には、ベンズイミダゾール系殺菌剤に耐性をもったもの、殺菌性抗生物質ポリオキシシンに耐性をもったものなどが発生している。したがって、スミレックス®の主要対象病害の一つが灰色かび病であることから、その使用については十分注意し、薬剤陶汰圧を不必要に高めないために過度な連用は慎まなければならない。また、耐性菌対策に際しては、殺菌機作がスミレックス®と同じであろうと考えられている vinclozolin, iprodione などをも含めた環状イミド系殺菌剤3剤を1グループと看なし今後検討を進める必要がある。

3. 抗菌活性とその作用機構

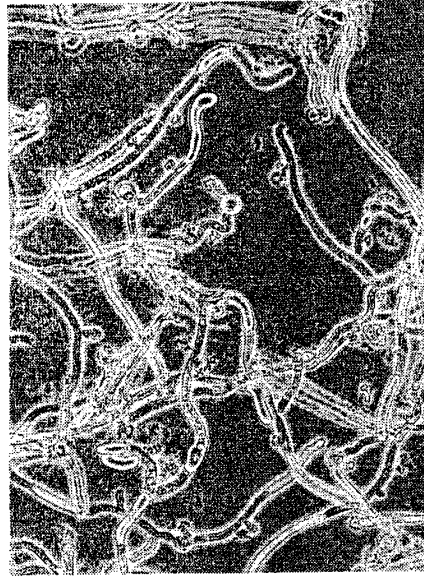
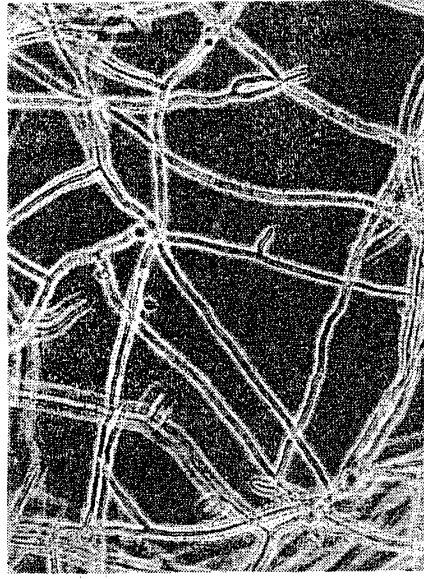
スミレックス®は、先に述べた残効性、治療効果および植物体内への浸透移行性などの諸性質を有することにより、実際の病害防除において優れた効果を発揮するが、基本的にはその効果は抗菌活性に依っている。スミレックス®は糸状菌にのみ抗菌活性を示す。中でも *Sclerotinia* 属菌および *Botrytis* 属菌には特異的に強い活性を示す。スミレックス®は細胞膜に作用し、菌糸先端での秩序正しい細胞壁合成を阻害し、その結果菌糸の生育が抑制されると考えられている。CNA (dicloran)^{43,44)}や PCNB (quintozene)⁴⁵⁾などの殺菌剤が、スミレックス®に類似した抗菌作用を示すことが報告されている。しかし、いずれもその作用機構の詳細は不明である。

(1) 生育阻害作用の特徴と形態変化

スミレックス®は、灰色かび病菌の種々の形態形成過程の中で、菌糸の伸長生長を特異的に強く阻害する。また、菌糸の生育を阻害することにより、二次的な結果として菌核形成および胞子形成なども抑制する⁴⁶⁾。光学顕微鏡下で観察したスミレックス®による菌糸伸長の阻害過程を第9図に示した。菌糸がスミレックス®に接触すると、直ちに菌糸の伸長は停止し、次第に肥大する。そして、異常に膨潤した菌糸細胞は薬剤処理2~3時間後から破裂しはじめ、細胞内容物を吐出する。6時間後には、この現象が顕著に認められるようになる(第10図)。このように、スミレックス®を加えると菌糸伸長は速や



第9図 スミレックス®による灰色かび病菌菌糸の伸長阻害



a. 正常菌糸, b. スミレックス®の存在下で6時間培養した菌糸

第10図 スミレックス®がひき起す灰色かび病菌の形態異常

かに停止するが、菌糸はなお肥大を続け、それ自体の乾燥重量はしばらく増加する⁴⁷⁾。菌糸の膨潤と破裂がごま葉枯病菌、アカパンカビおよび灰星病菌などにも広く認められているが⁴⁸⁾、これはスミレックス®の抗菌作用に共通した形態変化であることを示している。また、スミレックス®と類似の化学構造を有する vinclozolin も、灰色かび病菌の菌糸および胞子を破裂させる作用を示すことが報告されている⁴⁹⁾。筆者も dichlozoline, iprodione および vinclozolin で同様の変化を観察しているので⁴⁸⁾、細胞の膨潤、破裂という現象はこれら環状イミド系殺菌剤に共通した特徴的な形態変化と考えられる。

灰色かび病菌の細胞壁を欠く菌糸プロトプラストあるいはアカパンカビの細胞壁を欠損した変異株にスミレックス®を処理すると、その作用が弱い。菌糸プロトプラストは、生育条件下に置かれると、まず周囲の細胞壁を再生しつつ初期再生菌糸を形成する。初期再生菌糸は生長点での細胞壁合成が正常でないためか、酵母様細胞が連鎖したような不規則な形態をしているが、後に真直ぐな正常菌糸を発生する^{50)・53)}。スミレックス®の存在下でも同様に初期再生菌糸は形成されるが、正常菌糸の発生が阻害される。また、細胞壁欠損アカパンカビは、野生株に比べてスミレックス®に対する感受性が著しく低下している(第9表)。このような生長点の細胞壁合成が正常に行なわれていないこと、あるいは細胞壁合成のないことがスミレックス®の作用を回避していると推察され

る。

(2) 代謝におよぼす作用⁴⁷⁾

スミレックス®は灰色かび病菌菌糸によるウリジンやロイシンなど細胞外基質の取込みを強く抑制する。なかでも、ウリジンの RNA および DNA への取込みには、

第9表 アカパンカビの野生株およびスライム変異株* に対するスミレックス®の抗菌活性

| 殺菌剤 | 抗菌活性 (MIC $\mu\text{g/ml}$) | | | |
|----------------|------------------------------|----------|----------|---------|
| | 野生株 Nc-1 | 野生株 Nc-2 | 野生株 Nc-3 | スライム変異株 |
| スミレックス® | 12.5 | 6.25 | 12.5 | 1,600 |
| cycloheximide | 0.39 | 0.10 | 0.39 | 0.20 |
| amphotericin B | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 12.5 |
| benomyl | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.20 |
| imazalil | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.025 |

* 細胞壁を欠損した変異株

第10表 灰色かび病菌の核酸へのウリジンの取込みに対するスミレックス®の阻害効果

| 薬剤処理後のウリジン取込時間 (分) | 取込みの阻害率 (%) | |
|--------------------|-------------|--------|
| | RNA 分画 | DNA 分画 |
| 0-20 | 31.5 | 33.1 |
| 20-40 | 49.0 | 57.8 |
| 40-60 | 37.2 | 45.9 |
| 100-120 | 17.0 | 33.3 |

強い抑制が早期に認められている(第10表)。しかし、核酸や蛋白質の合成は生育(菌体乾重の増加)とほぼ平行し、徐々にしか抑制されていない。したがって、スミレックス®は生体高分子物質の生合成を阻害しているのではなく、一部細胞外基質の細胞膜透過を抑制していると考えられる。一方、スミレックス®は呼吸にほとんど変化を及ぼさないし、特定脂質の生合成を阻害することもない。細胞壁の増加は、かえってスミレックス®により促進されるが(第11表)、細胞壁の構成高分子およびその構成成分に大きな変化は認められていない。これはスミレックス®により、菌糸先端の細胞壁合成は阻害されるが、非先端部での細胞壁合成が促進された結果と推定される。タンパク質合成阻害剤として知られている cycloheximide も、スミレックス®の場合と同様に *Aspergillus nidulans* の菌糸先端での細胞壁合成を阻害し、非先端部の細胞壁を肥厚させるという現象が認められている^{54,55)}。

第11表 スミレックス®による灰色かび病菌の細胞壁合成の促進

| 処 理 | 乾重 (mg 5ml 培養液) | |
|---------|-----------------|-------|
| | 全 菌 体 | 細胞壁分画 |
| スミレックス® | 25.3 | 8.16 |
| 無 処 理 | 37.2 | 6.37 |

薬剤処理時の全菌体重および細胞壁分画重はそれぞれ 15.6mg と 2.53 mg

以上の結果から、スミレックス®の殺菌機構を次のように推定している。本剤は細胞膜あるいは細胞膜と細胞壁のかかわりの場に作用するため、生長点の細胞膜上での細胞壁形成が阻害され、菌糸の伸長生長が停止する。しかし、生体成分はなお合成されるため菌糸は肥大生長をはじめ、細胞壁も非先端部で肥厚する。菌糸細胞の肥大が極限に達すると、次第に破裂しはじめる。

環状イミド系殺菌剤の殺菌機構については、筆者らの外にも多くの研究がなされてきている^{49,56-60)}。その中で抗菌作用の主因について意見を異にする研究者もある。たとえば、Fritz らは⁵⁶⁾、灰色かび病菌の核酸へのウリジンの取込みが iprodione と vinclozolin によって強く阻害されることから、核酸合成阻害を推察している。また、Georgopoulos らは⁵⁷⁾、スミレックス®, iprodione および vinclozolin が *Aspergillus nidulans* の2倍体菌糸の有糸分裂において、組換え率を増加することから、染色体への作用を示唆している。しかし、現在のところどちらも究明が不十分で、疑問がある。

物 性 お よ び 製 剤

農薬の開発研究においては、その農薬原体の特徴を把握し、最も効果的な使用法を確立し、それに適した製剤を開発することが重要である。そのために、まず農薬原体ないし有効成分自体の物性測定が行なわれるが、その諸物性は、新規農薬開発の重要検討項目である(1)作用機作研究(生物効力、毒性等)、(2)製剤研究、(3)施用法研究および(4)取扱い法(保管、防災、廃棄等も含む)などのための基礎データとなるものである。かくして、これら諸研究の結果を総合的に検討した後、さらにその物性を生かす製剤の改良研究を行ない、良好な農薬に育てあげて行かねばならない。ここではスミレックス®の主な物性について概説し、その後、製剤について簡単にのべる。

1. 物理化学的性質

種々の項目について第12~14表および第11図に示した。スミレックス®は比較的比重が大きく、融点が高い結晶である。蒸気圧はガスクロマトグラフ法⁶¹⁾により求めた値を第13表に示したが、外挿法で求めた室温における値は約 10^{-4} mmHgでスミチオン®(fenitrothion)などの値に近い。

スミレックス®は第14表に示したように、ほとんどの有機溶媒にあまり溶解せず、ジメチルホルムアミドやク

第12表 スミレックス®の主な物性

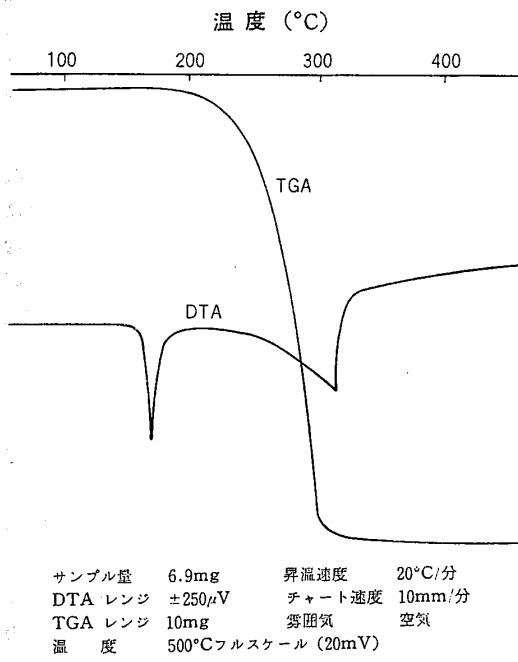
| 項 目 | 物 性 値 |
|------------|--|
| (1)外 観 | 淡褐色粉末(純品は無色板状結晶) |
| (2)融 点 | 166~166.5°C |
| (3)比 重 | $d_{25}^{25}=1.452$ (純品 $d_{25}^{25}=1.422$) (空気比較式比重計) |
| (4)発 火 温 度 | 460°C |
| (5)爆 発 性 | 粉塵爆発下限界(空気中) 40mg/l (100メッシュ) 100mg/l (ジェットミル粉砕品, 10 μ 以下) |
| (6)燃 焼 熱 | 5.920 cal/g |
| (7)体積固有抵抗 | $7.1 \times 10^{15} \Omega^{-1} \text{cm}$ (未粉砕原体) $2.1 \times 10^{15} \Omega^{-1} \text{cm}$ (100メッシュ) |
| (8)分 配 係 数 | 1.4×10^3 (オクタノール/水系, pH 2, 26°C, $C_0=200\text{ppm}$) |

第13表 スミレックス®の蒸気圧

| 温度(C°) | 実 測 値 | | | | | log p = A-B/T | 外 挿 値 $\times 10^5$ |
|------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------------------|------------------------|
| | 200°C | 225°C | 250°C | 275°C | 300°C | | |
| 蒸 気 圧 P(mmHg) | 8.00 | 21.10 | 49.54 | 108.53 | 210.59 | A 9.0689 B 3859 | 20°C 7.9 25°C 13.2 |

第14表 スミレックス®の溶解度 (25°C, g.100m³溶媒)

| 溶 媒 | 溶解度 | 溶 媒 | 溶解度 |
|-------------|-------|----------|--------|
| アセトン | 18.0 | ベンゼン | 8.6 |
| メチルエチルケトン | 17.9 | トルエン | 6.6 |
| シクロヘキサノン | 14.8 | キシレン | 4.3 |
| イソホロン | 8.3 | メチルナフタレン | 3.6 |
| イソプロピルアルコール | 0.5 | 大豆油 | <0.01 |
| メタノール | 1.6 | 酢酸エチル | 11.5 |
| エチレンジグリコール | <0.05 | 四塩化炭素 | 1.9 |
| エチルセロソルブ | 2.9 | クロロホルム | 21.6 |
| アセトニトリル | 10.1 | | |
| ジメチルホルムアミド | 22.8 | 水 | 4.5ppm |



第11図 スミレックス®の DTA ダイアグラム

クロホルムには比較的良好に溶けるがそれでも20%程度である。従って現在のところ乳剤の開発は困難であり、主として水和剤として使用されている。水溶解度は25°Cで4.5ppmであり、ほとんど水に溶けないと考えてよい。

空気中での示差熱分析 (DTA) ダイアグラムを第11図に示したが、166°Cに融点に対応する吸熱ピークがあり、その後200°C付近より吸熱と同時に急速な重量減少が観測される。また、いかなる発熱ピークも観測されていないことより、分解は起こっておらず、急速な重量減少は揮散によると考えることができる。そして、300°C付近では95%以上が揮散していることがわかる。したがって

後にも述べるようにスミレックス®はくん煙剤に適した薬剤であると言える。

2. 安定性

(1) 各種保存条件下での安定性

雰囲気(空気, 窒素), 湿度(乾燥, 100%相対湿度), 温度(40~60°C)の違ったすべての条件下で非常に安定である。たとえば、60°C, 湿度100%の苛酷な条件下でも、20カ月間の分解は約2.5%に過ぎない。

(2) 各種溶媒中での安定性

アセトン, シクロヘキサノン, キシレン, クロロホルム, メタノール, エチルセロソルブ, アセトニトリル, 酢酸エチル, プロピオン酸, ジメチルホルムアミドなどの溶媒中では極めて安定である。

(3) 水中での安定性

第15表に示すようにスミレックス®は酸性側で安定で、アルカリ側で容易に分解する。

(4) 担体中での安定性

第16表に示すようにタルク, セリサイト, トクシール Gu-N, フバサミクレー, ラジオライト 200 などの担体中で安定であるが、ベントナイトや酸性白土中ではやや不安定で、60°C, 20カ月の虐待試験で約15%、分解す

第15表 スミレックス®の水中での安定性 (30°C, 約 2ppm 水溶液)

| 時間 | pH | 分 解 率 (%) | | | | |
|------|----|-----------|-------|------|------|------|
| | | 11.0 | 9.5 | 7.3 | 5.1 | 3.3 |
| 3時間後 | | 100.0 | 86.8 | | | |
| 6 " | | 100.0 | 99.96 | 7.0 | | |
| 1 日後 | | | | 18.8 | | |
| 3 " | | | | 45.3 | 1.3 | 1.0 |
| 5 " | | | | | 2.5 | 2.6 |
| 7 " | | | | | 5.2 | 5.2 |
| 10 " | | | | | 13.0 | 11.1 |
| 14 " | | | | | 20.5 | 17.8 |

第16表 スミレックス®の各種担体中での安定性

(着手時を100とした時の残存率(%), a.i. 濃度 5%)

| 担体 | 40°C | | | 60°C | | |
|------------|------|-------|-------|------|-------|-------|
| | 4 カ月 | 12 カ月 | 20 カ月 | 4 カ月 | 12 カ月 | 20 カ月 |
| タルク SW | 99.2 | 99.8 | 99.6 | 98.8 | 97.6 | 97.6 |
| セリサイト | 99.4 | 98.8 | 98.4 | 99.0 | 98.0 | 97.4 |
| トクシール Gu-N | 99.4 | 99.2 | 100.0 | | | |
| ベントナイト | 95.6 | 95.2 | 92.8 | 94.2 | 86.3 | 83.8 |
| フバサミクレー | 99.6 | 100.0 | 99.4 | 99.8 | 99.6 | 99.4 |
| ラジオライト 200 | 99.8 | 100.0 | 100.0 | 99.8 | 99.6 | 99.8 |
| 酸性白土 | 99.8 | 94.1 | 92.2 | 92.0 | 86.7 | 85.3 |

第17表 スミレックス®の光分解の波長依存性

(0.25mg a.i./ml *n*-ヘキサン, 5,000カウント照射)

| 中心波長 (nm) | 分解率 (%) | 単位エネルギー (J/cm ²) あたりの分解率 |
|-----------|---------|---|
| 212.4 | 9.3 | 2.21 |
| 238.2 | 55.2 | 2.18 |
| 264.1 | 55.5 | 0.90 |
| 289.9 | 53.6 | 0.53 |
| 315.8 | 3.0 | 0.021 |
| 341.6 | 2.7 | 0.015 |
| 367.5 | 0.9 | 0.0046 |
| 393.3 | 0.7 | 0.0031 |
| 419.2 | 1.0 | 0.0046 |
| 445.0 | 0 | — |
| 470.0 | 0.7 | 0.0029 |
| 494.1 | 0.8 | 0.0047 |

回折格子照射分光器 CRM-FA (日本分光工業KK) 使用

る。水和剤用担体であるホワイトカーボンおよび珪藻土中では安定であると言える。

(5) 光安定性

スミレックス®の1% *n*-ヘキサン溶液に紫外線を分光照射した際、238~290nm 付近で最大の分解率が得られた(第17表)。この傾向はスミレックス®の吸収スペクトルの形と一致している。また315.8nmでの分解率は数%にとどまっている。地球上に到達している太陽光の最短波長は約300nmであり、スミレックス®は太陽光によっては、あまり分解しないと言える。

(6) 他薬剤との適合性

スミレックス®の fenitrothion, captan, benomyl, carbaryl, zineb, manzeb, maneb などに対する適合性は良好である。

3. 製 剤

今回登録され、販売されるものは、水和剤、フロダスト剤、くん煙顆粒剤の三剤型である。その他、フロアブル、混合剤等の開発も行なわれている。なお、前述の通り、乳剤は、有機溶媒への溶解度が小さいので開発されていない。

(1) 水和剤

原体・分散剤および担体からなり、水で希釈し、懸濁液として散布する。今回登録されたものは50%水和剤である。第18表にその代表的な製剤物性を示す。

懸垂率は、水の硬度(純水, 3°H, 19.2°H)、温度(20°C, 30°C)、希釈倍率(20~1,000倍)のいずれの条件においても、虐待前、後ともに30分後で約80%であるが、虐待後(50°C, 7日)にいくらか低下する傾向にある。しかし、この値は、WHO規格⁶⁸⁾における有機リン剤のそれ(50%)と比べても非常に良好な値である。また全農

第18表 スミレックス®50%水和剤の物性

| 項 目 | 物 性 |
|--|--|
| (1) 外 観 | 淡褐色粉末 |
| (2) 見掛比重 ⁶²⁾ | |
| ゆるめ | 0.228g/ml |
| かため | 0.398g/ml (タッピング) |
| (3) 水和性 ⁶³⁾ | 1分以内 |
| (4) 篩試験 ⁶³⁾ | 99%以上(200 mesh 通過分) |
| (5) 酸性度 ⁶⁴⁾ (H ₂ SO ₄ として) | |
| 虐待前 | 0.010% |
| 虐待後(50°C 7日) | 0.031% |
| (6) pH ⁶⁵⁾ | ~5.6 虐待後、わずかに低下 |
| (7) 懸垂率 ^{66), 67)} | ~80% (3°H, 20°C, ×1,000, 30分後) (虐待前後とも) |
| (8) 安定性 | 60°C 1カ月、または室温4年保存で分解率 1%以下 |
| (9) 爆発性 | 粉塵爆発下限界 103mg/l (原体40mg/l) |
| (10) 燃焼性 | 3.330cal/g (原体5.920cal/g) |

法⁶⁷⁾では15分後で70%以上となっているが、この値も満足している。また、一般に懸垂率は原体の粉碎の程度によって変化し、原体の粒度が小さい程、懸垂率はよくなる。また、同時に防除効果も高まるが、植物に対する影響も大きくなる。従って、これらのかねあいから平均粒径を7~20μ程度、325メッシュ通過分を98%以上にするのが適当である。

このスミレックス®水和剤は、次のような市販薬剤と物理的には使用直前混用ができ、しかも1日後においても再分散可能で、懸垂性、凝集などで特に問題になることはない。効力、薬害面では別途検討中である。fenthion (バイジット®)50%乳剤, prothiophos (トクチオン®)45%乳剤, chlorfenethol (ハダニール®)50%水和剤, oxythioquinox (モレスタン®)25%水和剤, propineb (アントラコール®)70%水和剤, antlazine (トリアジン®)50%水和剤, dichloflandid (ユーパレン®)50%水

第19表 スミレックス®と他殺菌剤との混合水和剤

| 薬 剤 | 混 合 比 |
|-----------------------------------|-------------------|
| スミレックス® / chlorothalonil (ダコニール®) | 20 : 60 |
| " / metalaxyl (リドミル®) | 40 : 10 |
| " / buthiobate (デンマート®) | 50 : 10 30 : 5 |
| " / captan (オーソサイド®) | 15 : 60 |
| " / zineb | 20 : 50 |
| " / manzeb | 20 : 50 |
| " / maneb | 20 : 50 |
| " / tolclofos-methyl (S-3349) | 25 : 25 |
| " / benomyl (ベンレート®) | 35 : 35 |

和剤。

次にスミレックス® と他の殺菌剤との混合水和剤について述べる。現在実用性のあるものとして処方確立しているものは第19表に示す通りである。いずれも製剤物性、効力ともに優れたものである。

(2) くん煙顆粒剤

物理化学的性質の項でも述べたようにスミレックス® は300°C前後で容易に揮散するので、くん煙剤として適している。今回登録されたのは、30%のくん煙顆粒剤である。これは類白色で3mmφ、長さ5~8mmの円柱状の顆粒で、50gずつ、アルミニウムラミネートパックに包装されている。発煙時間は1~4分である。第20表に示す処方で製剤した顆粒くん煙剤を用いて測定した煙化率はいずれも90%以上であった(第21表)。このくん煙剤の化学的安定性も十分で、40°C 3カ月の虐待で約2%程度の分解を示すにすぎない。

また、佐々木ら⁶⁹⁾の報告によると30%のスミレックス® を含有したくん煙剤で発熱最高温度をかえた場合の煙化率は第22表のようになっており、発熱最高温度が509°Cのものが最高の煙化率を示している。またその

第20表 スミレックス® くん煙剤の処方例

| 原 料 | 混 合 比 |
|------------|--------------|
| 有効成分 | 5.0 または 10.0 |
| 硝化綿 SS 1/8 | 35.0 |
| メラミン | 20.0 |
| CMC-Na | 4.0 |
| マラカイトグリーン | 0.1 |
| ラジオリイト US | 残 |
| | 100.0 |

第21表 煙化率の測定(ドレッセル氏式洗気ビン, アセトン溶媒使用)

| | 5%くん煙剤 | 10%くん煙剤 |
|-----|--------|---------|
| 煙化率 | 91.6% | 95.2% |

第22表 くん煙剤の発熱最高温度と煙化率, 粒子径

| 発熱量最高温度(°C) | 煙化率(%) | 粒子径(μ) |
|-------------|--------|--------|
| 220 | 65.0 | |
| 316 | 70.0 | |
| 331 | 79.3 | 1.52 |
| 339 | 74.9 | |
| 509 | 85.8 | 1.39 |
| 638 | 83.1 | 1.02 |

時の粒子径は1.35μで温度が上がるにつれて小さくなる傾向がある。また、水和剤を用いたサーチくん煙も利用できる。

上述のくん煙顆粒剤では、スミレックス®の強い深達、浸透性はその効果の強化に寄与していると考えられる。そして、施設園芸分野において施設内の多湿化をさけることができる。収穫物の農薬による汚染が少ない、などの特徴があり、さらに防除の省力化に貢献するものと期待される。

(3) フローダスト(FD)

フローダストはホワイトカーボンに微粉碎したスミレックス®を混合したもので、ハウス内に吹き込み、浮遊させて用いるものである。今回登録されたものは25%FDである。使用法から言って、この製剤は非常に微粒子であり、その見掛比重は極めて小さい。主な物性を第23表に示す。またこの製剤の化学的安定性も良好である。散布は背負式動力散布機を用いるが、散布の有効到達距離は約30mである。FDも、くん煙剤と共に施設園芸分野における省力化に貢献するものと考えられる。

(4) フロアブル⁷⁰⁾

スミレックス®原体を湿式粉碎して水中に懸濁分散させた製剤であり、スミレックス®の製剤の中で唯一の液状製剤である。取扱いが容易で、有機溶媒、粉塵の問題がなく、今後有望な製剤であろう。現在、25%フロアブルを開発中であるが、主な物性は第24表に示す通りである。

第23表 スミレックス® フローダストの物性

| 項 目 | 物 性 |
|----------------------------|------|
| (1) 粉末度(300mesh 通過分) | 99.9 |
| (2) 浮遊性指数 | 97 |
| (3) 平均粒径 (アンドレアゼンピベット法) | 2.2μ |
| (4) 見掛比重 | 0.09 |

第24表 スミレックス® フロアブルの物性

| 項 目 | 物 性 |
|--|------------------------|
| (1) 外 観 | 淡黄白色液体 |
| (2) 比 重 | $d_{20}^{20} = 1.097$ |
| (3) 懸垂性(CIPAC法, 19.2°H, 30°C, ×500) | 74% |
| (4) 熱安定性 (50°C, 3日) | 含量低下および液の分離, 沈澱なし |
| (5) 粒 度 | 5μ以下 |
| (6) 経時安定性 | 60°C, 1カ月の虐待後, 分解率1.5% |

(5) その他

その他の製剤として、水和剤の粉塵の問題を除くために水和粒剤を開発中である⁷¹⁾。これは水和剤を粒剤の形に成型したもので、それを水中に入れると容易に分散する。このような製剤も今後有望な剤型の一つと考えられる。

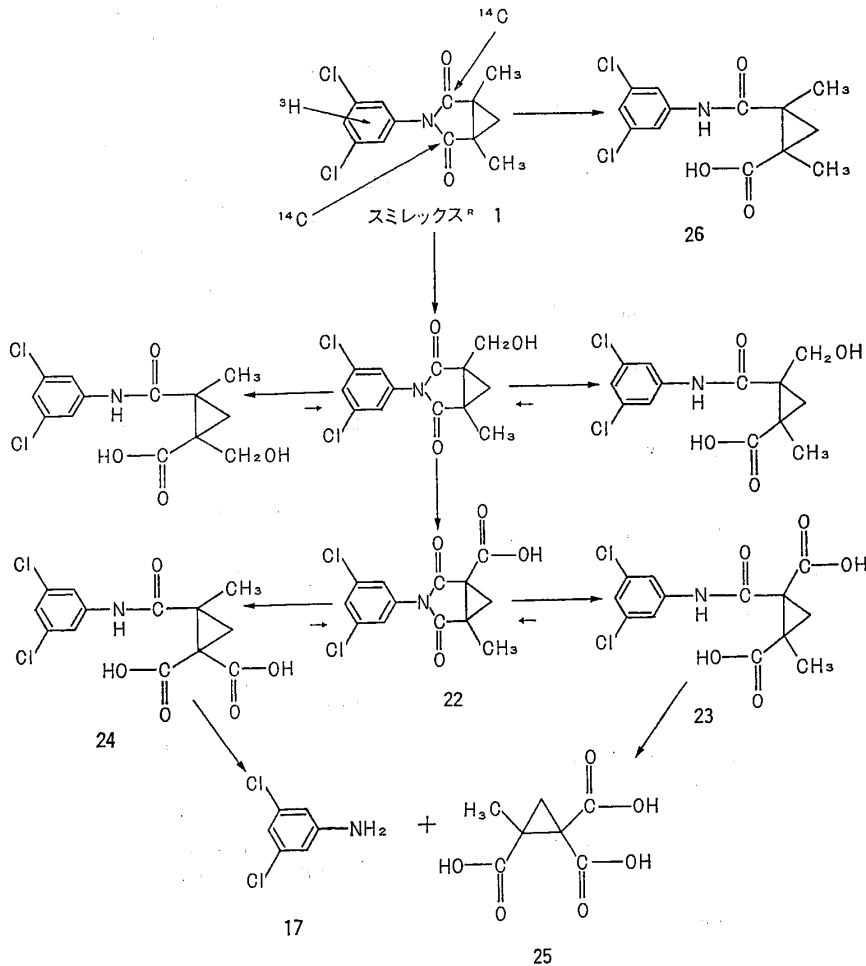
また、マイクロカプセル化の研究も行なっている⁷²⁾。ポリウレタ膜を用いたカプセルが他の壁剤を用いた場合に比べて生物効果が高い。

以上のよりにスミレックス®は化学的安定性に優れており、物理的・化学的には現在使用されている大部分の農薬と混用可能（但し、アルカリ性農薬とは禁忌）と推測され、効果、薬害面での検討が継続されている。こうした点からも既述の通り、混合製剤の開発の可能性も高い。また、くん煙剤はスミレックス®原体の特徴を大い

に活用したものと言えよう。またフロアブル剤、マイクロカプセルなどの新剤型の開発、実用化の可能性も高く、期待される新農薬である。

代謝、残留、毒性

ヒトは農薬の製造、使用の際にこれに接触するのみならず、それが残留した食品（直接農薬を施用したもののみではなく、たとえば汚染水系で捕獲された魚介類も含む）を摂取することにより農薬あるいはその代謝、分解産物を摂取する。たとえ食物となる生物が農薬で汚染されないとしても長期、広範囲にわたる自然環境の汚染は生態系の破壊を招来する。したがって環境中に放出された農薬は直接、間接を問わず究極的には人類に悪影響を及ぼすことにもなりかねず、新農薬の開発の際には、ヒトをも含む全環境に及ぼす農薬の影響を前もって正確



第12図 スミレックス®のラットにおける代謝経路

に把握しておかねばならない。この様な観点から、スミレックス®についても哺乳動物での代謝、各種環境条件下での分解に関する研究や各種生物に対する毒性試験等に大きな努力が払われた。

1. 代謝, 残留

(1) 哺乳動物における代謝²³⁾

¹⁴C もしくは ³H で標識したスミレックス[®]を雌雄ラットに25mg/kgで1回経口投与、または25mg/kg/日の割合で7日間連続的に経口投与して排泄率をそれぞれ求めた。標識位置および雌雄ラットにかかわらず、放射能は速やかに主に尿と糞中に排泄され、呼気への排泄は僅かであった。1回投与7日後には96.2~100%の放射能がラット体内から排泄された。また、連続的に経口投与しても排泄率に著しい変化は認められず、1回投与の場合とほぼ同様に最終投与7日後には97.0~99.8%の放射能が尿と糞中に排泄された。血液、肝臓中のスミレックス®の生物学的半減期は両組織とも約3~4時間であった。1回投与7日後の¹⁴C組織内残留はいずれの組織も極めて低かったが、脂肪中の¹⁴C残留量は他の組織に比較して幾分か高い傾向が見られた。しかし、連続的に経口投与しても、脂肪中の¹⁴C残留量は投与3日目ではプラトーに達して以後増加せず、また、投与を中止すると脂肪中の¹⁴Cは急速に消失して最終投与8日後にはプラトー値の約 $\frac{1}{30}$ に減少した。脂肪のみならず血

液、肝臓等の他の組織についても同様の傾向が認められた。

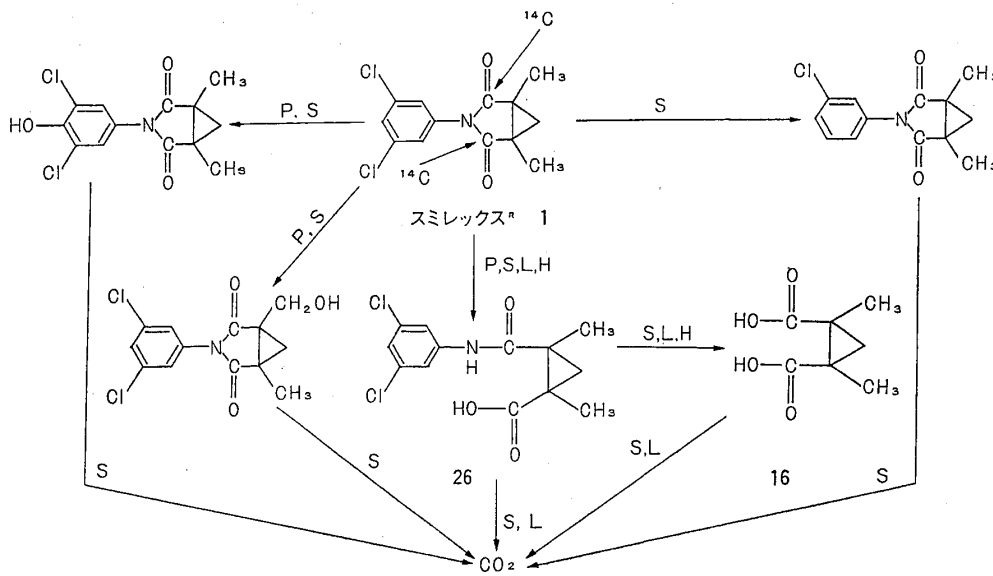
尿、糞中に排泄された代謝物は微量の3,5-ジクロロアニリン 17 とトリカルボン酸 25 を除いて大部分が環状イミドもしくはアミド結合を保持していた(第12図)。尿、糞中での主代謝物はいずれもスミレックス®のメチル基がカルボン酸まで酸化された 22 とその環状イミド結合の一方が加水分解された 23 および 24 であった。これらの代謝物を合計した割合は投与2日後で投与量の約68~76%に達した。雌雄ラット間でこれらの代謝物の性質と割合に顕著な差異はなく、また、7日間連続投与してもこれらに著しい変化は認められなかった。

このように、スミレックス®は生分解される性質を備えており、1回のみならず連続的に経口投与しても生体内でメチル基の水酸化、カルボン酸への酸化、環状イミドおよびアミド結合の加水分解等の代謝を受けて速やかに排泄され、スミレックス®やこれらの代謝物が組織中に蓄積したり残留することはなかった。

(2) 環境条件下での代謝, 分解 (第13図)

(i) 植物中での代謝²⁴⁾

スミレックス®は浸透移行性を有することから植物体内での挙動、特に可食部への移行およびその残留量の決定は安全性評価の観点から極めて重要である。圃場での散布時期、散布量に合わせて、¹⁴C標識体の乳剤を開花



経路 P:植物 S:土壌および土壌微生物 L:太陽光 H:加水分解

第13図 スミレックス®の自然界における代謝分解経路

期のインゲンマメ、開花結実初期のキュウリの葉表面にそれぞれ 250 μg /葉の割合で塗布して温室で栽培すると、スミレックス®は、両植物種とも半減期約20日の速度で減少した。しかし、圃場での消失速度はもっと速く、キュウリ、インゲンマメ、トマト、ピーマンでの半減期は約3~14日であった。スミレックス®は植物体中で比較的安定であったが、メチル基の水酸化、ベンゼン環の水酸化、環状イミドの加水分解により徐々に代謝分解された。処理葉中のスミレックス®およびこれらの代謝物は、他の部位にほとんど移行せず、可食部中の ^{14}C 残留量は16~25ppbと極めて僅かであった。一方、 ^{14}C 標識体を10ppmの割合で処理した2種類の土壤にインゲンマメの苗を移植して、植物体による ^{14}C の取りこみを測定したところ、地上部には11.6~14.7ppmの ^{14}C が取りこまれた。しかし、可食部中の ^{14}C 残留量は0.42~0.66ppmと地上部の約 $\frac{1}{3}$ であり、可食部への ^{14}C の移行は、他の茎葉部へのそれと比較して極めて少ないことが判明した。処理土壤を4カ月間好氣的畑地条件に保った後に同様にインゲンマメの苗を移植して栽培すると、土壤中の ^{14}C の減少に伴い、地上部および可食部に取りこまれた ^{14}C 量もそれぞれ約 $\frac{1}{3}$ に減少した。有機物含量が高い土壤よりも低い土壤から幾らか多くの ^{14}C 量が植物体に取りこまれた。

このように、スミレックス®は葉部からの移行性には欠けるが、土壤からは容易に吸収され地上部に移行して卓越した防除効果を発揮すると思われる。しかし、可食部への移行は極めて僅かであり、効力および食物残留性の両面で優れた殺菌剤と言えよう。

(ii) 土壤中での代謝、分解⁷⁵⁾

^{14}C 標識体を3種類の土壤に10ppmの割合で加えて好氣的畑地条件(水分含量が40%と60%)および水田条件に保つと、スミレックス®は徐々に分解し、半減期は畑地土壤で約4~7カ月、水田土壤で約3~4カ月であった。また、畑地土壤では水分含量が40%の場合よりも60%の場合の方が幾らか速く分解し、土壤中の水分含量が高い程、スミレックス®は速く分解すると思われる。畑地土壤での分解速度を好氣、嫌氣、滅菌条件下で比較すると、好氣的条件下で最も速く分解し、次いで嫌氣、滅菌条件の順であった。滅菌条件下でも環状イミドの開裂により徐々に分解されることから、スミレックス®は主に土壤微生物により、また、一部加水分解によっても分解することが明らかとなった。

分解物を分析することにより、スミレックス®は畑地および水田のいずれの条件下でも、メチル基の水酸化、ベンゼン環の水酸化、脱ハロゲン化、環状イミドの加水

分解、更にはアミド結合の加水分解を経て分解され、これらの分解物が土壤中に長期間残留することなく最終的に CO_2 まで完全分解されることが判明した。また、土壤表面上のスミレックス®は水により幾らか土壤中に移行するが、1年間の雨量に相当する水を注いでも、その程度は表層から15cm位であり地下水を経て環境中に拡散する可能性は極めて少ないと考えられる。スミレックス®の土壤に吸着した割合と土壤有機物含量を両対数で表わすと、両者の間に95%の正の相関性が有ることから、スミレックス®は土壤中の主として有機物に強く吸着していると思われる。

(iii) 水系での挙動⁷⁶⁾

水系環境下での非生物的な分解としては光分解、加水分解が重要である。スミレックス®の水中での分解は、光分解よりむしろ加水分解により促進された。スミレックス®の種々のpHでの加水分解を速度論的に解析することにより、pH 8以上では塩基触媒、pH 5以下では水、またはpH 5~8の範囲ではその両者の触媒作用を受けて分解し、その分解速度は塩基性が高い程速いことが判明した。環境下での自然水のpHは大体5~9であり、この範囲内での加水分解半減期は15°Cで0.5~150日、30°Cで0.1~60日であった。また、海水中での半減期は15°Cで8日、30°Cで0.7日であった。加水分解物もpHにより異なり、海水等の塩基性条件下では環状イミドの開裂した26が、中性および酸性条件下では26のアミド結合が更に開裂した16が多く生成した。しかし、これらの分解物のコイに対する TLm_{48} はいずれも10ppm以上であり、また、溶解度が25ppm以上であることから、水生生物に高度に濃縮される可能性は極めて少ないと考えられる。

(iv) 非標的生物に対する影響⁷⁵⁾

スミレックス®のコイ、ヒメダカ、ブルーギルフィッシュ、ニジマスに対する TLm_{24-96} は約10ppmあるいはそれ以上であり、ミジンコに対する TLm_3 は10ppm以上であった。スミレックス®の水溶解度が約4ppmであることを考慮すると、環境下でのこれらの魚類および甲殻類に及ぼす影響は極めて小さいと考えられる。また、ミツバチ、カイコなどの有用昆虫に対しても実用濃度、薬量ではほとんど影響が認められなかった。

以上の研究結果から、スミレックス®は実際の圃場で強力な防除効果を発揮するに十分な安定性を備えているが、DDT等の残留性の長い有機塩素系農薬とは異なり種々の環境要因により適度に分解されることが明らかとなり、また、一旦、哺乳動物に取りこまれれば、速やかに代謝を受けて排泄され、生体内に残留することがない

ことから、環境および各種生物に対する安全性を充分備えていると考えられる。

2. 毒性

スミレックス®の哺乳動物における毒性については急性毒性をはじめ、刺激、アレルギー性、種々の突然変異試験、催奇性、繁殖性、慢性毒性および発癌性試験等、広汎に調べられ、ヒトへの安全性を保証している。

(1) 哺乳動物における急性毒性

スミレックス®原体のコーンオイル溶液を雌雄のラットに経口投与して急性毒性を調べると、そのLD₅₀は雄6,800mg/kg、雌7,700mg/kgであり、毒性は非常に低い。他の投与方法、すなわち、皮下、腹腔内、経皮においても同様の結果を示した(第25表)。中毒量を経口、皮下あるいは腹腔内投与した場合にみられる症状は自発運

第25表 スミレックス®の哺乳動物に対する急性毒性

| 動物 | 投与経路 | 溶媒 | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----|-----------|---------|--------------------------|
| ラット | 経口 | コーンオイル | 6,800 (雄) |
| | | | 7,700 (雌) |
| | 皮下 腹腔内 | " | >10,000 |
| | | | 1,440 (雄) |
| | | | 1,450 (雌) |
| 経皮 | " | > 5,000 | |
| マウス | 経口 | " | 7,800 (雄) |
| | | | 9,100 (雌) |
| | 皮下 腹腔内 | " | >10,000 |
| | | | 2,030 (雄) |
| | | | 2,050 (雌) |
| 経皮 | " | > 5,000 | |

動の減少、運動失調、排尿および立毛等であったが、経皮投与においてはそのような症状は認められなかった。

一方、スミレックス®の主代謝物である3,5-ジクロロアニリン 17, 1,2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボン酸 16, および2-(3,5-ジクロロフェニルカルバモイル)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボン酸 26のマウスにおける経口、皮下急性毒性についても調べられたが、いずれもその毒性は低い。

(2) 突然変異性

第26表に示すように微生物を用いた Ames test, Rec-assay, マウスにおける宿主 経口試験, チャイニーズハムスターの肺由来 V₇₉ 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験, マウス骨髄細胞による *in vivo* 染色体異常検出試験, マウス胎児細胞を用いた 染色体姉妹交換検出試験, ヒト上皮細胞における *in vitro* 不定期DNA合成等で、スミレックス®の影響は認められなかった。このことはスミレックス®が遺伝子であるDNAまたは染色体への直接的損傷作用を持たないことを意味している。

(3) 催奇、繁殖性

スミレックス®を妊娠ウサギに対し10, 30, 100mg/kg/日の割合で胎児の器官形成期に経口投与したが、母体の生存率、体重、着床率、妊娠率等に影響なく、胎児毒性も認められなかった。また胎児の内臓および骨格における奇形もなかった。同様に妊娠ラットに対し30, 100, 300mg/kg/日の割合で経口投与した試験においても母体の生存率、体重、着床率、肉眼的病理所見、子宮重量および胎児の生存率、体重、体長に影響は認められなかった。ごくわずかな吸収胎の増加が中間および最高投与群において見出されたが、統計的有意差はなかった。一方、胎児の内臓および骨格における奇形は認めら

第26表 スミレックス®の突然変異性

| 試験種類 | 生物種 | 実験条件 | 結果 |
|-----------------|--------------------|---|----|
| Ames test | サルモネラ菌 | 10, 100, 1,000, 10,000 μg/プレート | 陰性 |
| | | 10, 50, 100, 500, 1,000 μg/プレート | " |
| Rec-assay | 大腸菌 | 10, 50, 100, 500, 1,000 μg/プレート | " |
| | | 10, 100, 1,000, 10,000 μg/プレート | " |
| 宿主経口試験 | サルモネラ菌, マウス | 1,000, 2,000 μg/kg | " |
| | | 200, 500mg/kg 2日連続経口投与 | " |
| 培養細胞突然変異 | チャイニーズハムスター | 7×10 ⁻⁴ , 1.5×10 ⁻³ , 3×10 ⁻³ , 6×10 ⁻³ M | " |
| <i>in vitro</i> | V ₇₉ 細胞 | | |
| 染色体異常 | マウス | 400, 800, 1,600mg/kg 腹腔内投与 | " |
| | | | |
| 染色体姉妹交換 | マウス | 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M | " |
| | | | |
| 不定期DNA合成 | ヒト 上皮細胞 | 6×10 ⁻⁶ , 6×10 ⁻⁵ , 6×10 ⁻⁴ , 6×10 ⁻³ M | " |
| <i>in vitro</i> | | | |

れず、スミレックス®は妊娠ラットに対し 300mg/kg/日のレベルまで催奇性を持たないことがわかった。

繁殖性におよぼす影響については、ラットにおいてスミレックス®を飼料中100, 300, 1,000ppmの割合で混ぜ、3世代にわたって成長、生存率、動物の挙動、妊娠率および出生後の仔の観察（腹仔数、生死産仔数、形態等の異常）を病理組織学的検索を含めて調べた実験がある。それによると一過性の体重の減少が中間あるいは最高投与群で、また、肝重量およびその体重相対比の減少が F₁, F₂ 世代において最高投与群の雄で認められたが、最低投与量の 100ppm 群においてはそのような変化はなかった。

(4) 刺激, アレルギー性

原体および製剤したスミレックス®にウサギの皮膚、眼に対する刺激性は認められず、モルモットにおける局所アレルギー性は陰性であった。

(5) 亜急性, 慢性毒性

第27表にスミレックス®に関する亜急性, 慢性毒性試験の結果を示した。マウス, ラット, イヌにおける12週から9カ月までの種々の亜急性摂食試験においては、高濃度群で体重増加の減少や血液像の変化、血液生化学値の変動および肝臓等の重量増加が散見されたが、いずれも可逆性のものであり、毒性学的に有意な変化ではなかった。

マウスおよびラットによる慢性毒性試験では、雌雄1群50匹の動物を使用して、中毒症状、体重変化、死亡率、飼料および飲料水摂取量、眼検査、尿検査、血液像、血液生化学検査、臓器重量、全身臓器組織の病理組織学的検索等が精密に実施された。その結果、上記亜急性試験においてみられた所見が高濃度群においても認められたが、マウス雌雄共 30ppm, ラット雌 300ppm, 雄 1,000 ppm の投与群においては、そのような変化は全く見出されなかった。また、化合物と直接に関連した発癌性変化は認められなかった。

したがってスミレックス®の無影響レベルは飼料中化合物量換算により、次のように設定することができる。

マウス 3.75mg/kg/日

ラット 16.8mg/kg/日

イヌ 16.7mg/kg/日

以上のことからスミレックス®はその製造あるいは散布時における接触によって起きる急性的な中毒の危険性は非常に小さい。また仮に農作物や酪農製品に残留してかなり長期間にわたって摂取される場合においても、発癌性のような比較的晩発性の障害あるいは遺伝毒性、催奇性、繁殖性等、次世代への悪影響をおよぼす可能性がすくないことがたしかめられた。

ヒトに対する化合物の最大摂取許容量(ADI)は、上記のように動物における長期毒性試験およびヒトにおける観察によって得られた無影響レベルに一定の安全係数を掛けて求められ、ヒトが一生にわたって摂取しても人体に対し悪影響を及ぼさない化合物の最大量を意味する。

今年(1981年)秋に開催が予定されている FAO/WHO の残留農薬に関する合同委員会でスミレックス®が議題として取りあげられ、ADI から食品中における残留許容量が検討されることになっている。この委員会は農薬の使用増大に伴う消費者の安全確保のための国際的な評価を行なうため、1961年に設立されたものであり、毎年このような厳しい評価に耐える化合物が選択される。冒頭で述べたようにスミレックス®は国内ではすでに農薬取締法、毒劇物取締法、食品衛生法等厳格な審査のもと、登録が認可され、また諸外国においても各国独自の安全性評価に基き販売が許可されつつあるが、この FAO/WHO 合同会議を機会に国際的にも評価を確立した農薬としてみますその地位を高めることであろう。

おわりに

スミレックス®に関する前述した、生物効果、毒性などについての諸性質を要約すると次のとおりである。

第27表 スミレックス®の亜急性・慢性毒性試験

| 試験 | 動物種, 系統 | 投与量 (飼料中) | 投与期間 | 無影響量 |
|-------|----------|----------------------------|---------------------|--|
| 亜急性摂食 | マウス ICR | 50, 150, 500 ppm | 3カ月 | 150 ppm |
| | " " | 50, 150, 500 ppm | 6カ月 | 150 ppm |
| | ラット SD | 150, 500, 1,500 ppm | 6, 9カ月 (回復実験を含む) | 500 ppm |
| 慢性 | イヌ ビーグル | 300, 1,000, 3,000 ppm | 13週 | 300 ppm |
| | " " | 50, 150, 500 ppm | 2年 | 500 ppm (16.7mg/kg/日) |
| | ラット SD | 100, 300, 1,000, 2,000 ppm | 2年 | 雄 1,000 ppm(43.4mg/kg/日) 雌 300 ppm(16.8mg/kg/日) |
| " | マウス CD-1 | 30, 100, 300, 1,000 ppm | 18カ月 | 30 ppm(3.75mg/kg/日) |

1) ブドウ、インゲンマメ、青果野菜、モモ、ミザクラなどを侵害し、世界的にも重要な病害である、灰色かび病菌、菌核病菌、灰星病菌などの不完全菌綱、および子の菌綱で、特に *Pezizales* 目の糸状菌に起因する病害に対して卓効を示す。

2) 本剤は浸透性殺菌剤であって、散布剤として使用したとき、直接病原菌に接触した場合はもちろん、無散布部位であっても、予防効果を発揮し、病原菌の植物組織内への侵入を阻止する作用がある。かつ、耐雨性、耐光性も高く、すぐれた残効性を示す薬剤である。

3) 植物体内に浸透移行する性質が強いため、病気に感染した植物に散布した場合に、病斑の拡大進展を阻止する効果、すなわち、治療剤としてのすぐれた効果も有している。

4) 予防・治療効果を有するため、発病前の予防散布から、初発生後の時期まで散布でき、使用適期幅の広い殺菌剤である。

5) 予防・治療効果、耐雨性、残効性などの諸性質が総合的に作用することから、安定した高い防除効果が期待できる。

6) 他のタイプの薬剤に耐性を生じた病原菌に対しては本剤によってすぐれた防除効果が得られる。

7) 作物に対する薬害は、特定の作物を除いて、実用上ほとんど問題なく安心して使用できる薬剤である。

8) 灰色かび病菌の分生孢子および菌糸を致死濃度以上で処理したとき、分生孢子、菌糸細胞の多くは破裂し、細胞内容は漏出する。低濃度では、細胞は異常に膨潤し、菌糸の生育が著しく阻害されることなどから、スミレックス®は細胞壁の合成に何らかの影響をおよぼすものと推定される。

9) 水棲生物に対する毒性は低く、また、ミツバチ、カイコなどの有用昆虫に対する影響は少ない。

10) 哺乳動物に対する急性毒性は、きわめて弱く、哺乳動物における代謝研究や各種動物に対する慢性毒性、催奇性、次世代への影響、突然変異誘起性、発癌性などの試験の結果から、安全性の高い薬剤といえる。

11) 作物・土壌中の代謝・残留についても十分に吟味され、実用場面において、問題のない薬剤である。

12) 本邦で、現在登録認可されている製剤には50%水和剤、30%くん煙顆粒剤、25%フロダグストの3剤型があり、実用場面に応じて使用し、その効果を十分に活用することができる。

スミレックス®と構造的に類似したものにロブラール®(iprodione)、ロニラン®(vinclozolin)があるが、効力、作用特性などでは類似点が多い。効力面において

も、3剤ともすぐれた防除成績が得られている。

近年、急増する人口に対する、食糧問題の危機感に対し、主食の米・麦の増収の必要性はよく認識されている。ところで、副食物として、また栄養源としての野菜などの作物の増産も必要なことはいままでもないことであり、これら作物に発生する病害防除に殺菌剤の使用は当然多くなるであろう。また文化の発達にともなって、嗜好品としてのワイン、果実の需用も多くなることは必然であり、これらの果樹病害の防除も多くなるであろう。このような時代にあつて、スミレックス®への期待と需要はますます高まるものと思われる。

引用文献

- 1) 藤浪 暉ら (住友化学): 特公昭45-34807
- 2) 羽室佳三ら (住友化学, 北興化学): 特公昭44-13519
- 3) A. Fujinami, T. Ozaki and S. Yamamoto: *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 1707 (1971)
- 4) a. 藤波 暉ら (住友化学): 特公昭48-7771
b. " " : " 48-19936
c. " " : " 51-18593
- 5) " " : " 46-6798
- 6) 尾崎俊明ら (住友化学, 北興化学): 特公昭48-4782
- 7) a. 藤浪 暉ら (住友化学): 特公昭47-43811
b. " ("): " 47-44620
c. " ("): " 48-11019
- 8) A. Fujinami, T. Ozaki, K. Nodera and K. Tanaka: *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 318 (1972)
- 9) a. 尾崎俊明ら (住友化学): 特公昭47-13633
b. 藤浪 暉ら ("): " 47-21598
c. " ("): " 46-18156
d. " ("): " 47-13993
e. 大庭成弘ら ("): " 48-2328
- 10) 藤浪 暉ら (住友化学): 特公昭47-43813
- 11) a. 藤浪 暉ら ("): " 47-43814
b. " ("): " 48-8814
c. " ("): " 48-8814
d. " ("): " 48-55
e. " ("): " 47-43817
f. 大庭成弘ら ("): " 47-43818
g. " ("): " 50-32306
h. 加藤 寿郎ら ("): " 50-32307
i. 加藤 寿郎ら ("): " 53-39488
j. 加藤 寿郎ら ("): " 53-7500
k. " ("): " 54-25022
- 12) A. Fujinami, N. Tottori, T. Kato and N. Kameda: *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1623 (1972)
- 13) a. 藤浪 暉ら (住友化学): 特公昭46-43118
b. " ("): " 47-33135
c. 尾崎俊明ら ("): " 48-6534
d. 藤浪 暉ら ("): " 47-50375
e. " ("): " 50-11966
f. 高山千代蔵ら (住友化学): 特公昭54-1710
g. " ("): " 54-26541
h. 加藤 寿郎ら ("): " 55-46397
i. 高山千代蔵ら ("): " 54-1710
j. " ("): " 54-26541
k. " ("): " 54-26542
- 14) C. Takayama and A. Fujinami: *Pestic. Biochem. Physiol.*, **12**, 163 (1979)
- 15) 川瀬保夫ら: 未発表
- 16) 西山隆三ら (石原産業): 特公昭53-2429, 53-28126, 53-34733, 53-

- 56623
- 17) C.K. Ingold : J. Chem. Soc., 119, 305 (1921)
 - 18) K.B. Wiberg, R. K. Barnes and J. Albin : J. Am. Chem. Soc., 79, 4994 (1957)
 - 19) L.K. McCoy : J. Am. Chem. Soc., 80, 6568 (1958)
 - 20) L.L. McCoy : J. Am. Chem. Soc., 84, 2256 (1962)
 - 21) 亀田信行ら : 未発表
 - 22) 野寺勝二ら (生友化学) : 特公昭47-24024
 - 23) 野原昇ら (") : 特願昭55-74728
 - 24) 高山千代蔵ら (") : 未発表
 - 25) M. Horiba *et al.* : to be published
 - 26) 鳥取信正, 山下典久 : 未発表
 - 27) Y. Hisada, K. Maeda, Y. Kawase and J. Miyamoto ; J. Pestic. Sci., 1, 201 (1976)
 - 28) Y. Hisada, T. Kato and Y. Kawase ; Neth. J. Pl. Path., 83, 71 (1977)
 - 29) 三上信可, 今西久美子, 吉村淳, 山田宏彦, 宮本純之 : 日本農薬学会第6回大会講演要旨集, No.243 (1981)
 - 30) B.K. Cooke, A.C. Pappas, V.W.L. Jordan and N.M. Western : Pestic. Sci., 10, 467 (1979)
 - 31) 久田芳夫, 前田清人 : 未発表
 - 32) A.C. Hastie and S.G. Georgopoulos : J. Gen. Microbiol., 67, 371 (1971)
 - 33) G.J. Bollen and G. Scholton : Neth. J. Pl. Path., 77, 83 (1971)
 - 34) J. Bartels-Schooley and B.H. MacNeil : Phytopathology, 61, 816 (1971)
 - 35) J. Dekker : "Systemic Fungicides", R. W. Marsh ed. Longman, London (1977)
 - 36) 飯田格 : 植物防疫, 29, 163 (1975)
 - 37) E. Evans : Pestic. Sci., 2, 192 (1971)
 - 38) D.C. Erwin : Annual Review of Phytopathology, 11, 389 (1973)
 - 39) S.H. Crowdy : "Systemic Fungicide", R.W. Morsh ed. Longman, London (1977)
 - 40) R. Agulhon, C. Laurent, J. Payan, P. Royier, A. Cerveau, G. Sanchez and J. Reynes : Vignés et Vin, No. 260, 33, (June, 1977)
 - 41) 日本植物防疫協会委託試験成績, 野菜等関係 (殺菌剤), 第19集, 375, 同第20集, 427, 同第22集, 502, 同第23集, 512, 同第24集, 508
 - 42) 野中福次, 森田昭 : 佐賀大学農学集報, 第24号, 93 (1967)
 - 43) R.O. Sharples : Proceedings British Insecticide Fungicide Conference Brighton, 1, 327 (1961)
 - 44) R.K. Lankow : Phytopathology, 61, 900 (1971)
 - 45) R.J. Threlfall : J. Gen. Microbiol., 71, 173 (1972)
 - 46) Y. Hisada and Y. Kawase : Ann. Phytopath. Soc. Japan, 43, 151 (1977)
 - 47) Y. Hisada, T. Kato and Y. Kawase : *ibid.*, 44, 509 (1978)
 - 48) 久田芳夫 : 未発表
 - 49) K.W. Eichhorn and D.H. Loreny : Z. Pflkrankh. Pfl-Schutz, 85, 449 (1978)
 - 50) B.J. Bachmann and D.M. Bonner : J. Bacteriol., 78, 550 (1959)
 - 51) I. Garcia Acha, F. Lopez-Belmonte and J.R. Villanueva : J. Gen. Microbiol., 45, 515 (1966)
 - 52) J.F. Peberdy and R.K. Gibson : *ibid.*, 69, 325 (1971)
 - 53) J. Anné, H. Eyssen and P. De Somer : Arch. Microbiol., 98, 159 (1974)
 - 54) D. Katz and R.F. Rosenberger : J. Bacteriol., 108, 184 (1971)
 - 55) E. Sternlicht, D. Katz and R.F. Rosenberger : *ibid.*, 114, 819 (1973)
 - 56) R. Fritz, P. Leroux and M. Gredt : Phytopath. Z., 90, 152 (1977)
 - 57) S.G. Georgopoulos, M. Sarris and B.N. Ziogas : Pestic. Sci., 10, 389 (1979)
 - 58) A.C. Pappas and D.J. Fisher : *ibid.*, 10, 239 (1979)
 - 59) H. Buchenauer : Med. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent., 41, 1509 (1976)
 - 60) G.L. Lamoureux : 私信
 - 61) D.J. Jensene and E.D. Shell : J. Agr. Food Chem., 14, 123 (1966)
 - 62) 農林省公定検査法, (鈴木照磨著:「農薬公定検査法註解」, 南江堂, 昭和47年)
 - 63) Specifications for Pesticides used in Public Health, 5th Ed., WHO/M/4, 282, WHO, Geneva (1979)
 - 64) *ibid.*, WHO/M/3, 279 (1979)
 - 65) CIPAC Handbook, Vol.1, "Analysis of Technical and Formulated Pesticides", MT-75, 1008 (1970)
 - 66) *ibid.*, MT 15, 861 (1970)
 - 67) 第9回クマイ農薬品質管理研究会資料 (昭和51年2月5日), p.10
 - 68) Specifications for Pesticides used in Public Health, 5th Ed., WHO/SIF/29.R1, WHO, Geneva (1979)
 - 69) 佐々木義昭, 細田忠三, 梶川昌宏, 太田武治, 中村一年, 岩根吉幸 : 日本農薬学会第6回大会講演要旨集, No.140 (1981)
 - 70) 鉄山 浩ち : 未発表
 - 71) 岡本幸和ら : 未発表
 - 72) 鉄山 浩ち : 未発表
 - 73) N. Mikami, H. Satogami and J. Miyamoto : J. Pestic. Sci., 4, 165 (1979)
 - 74) A. Yoshitake, I. Nakatsuka and H. Tsunematsu : Radiotopes, 26, 31 (1978)
 - 75) 三上信可, 吉村 淳, 今西久美子, 山田宏彦, 宮本純之 : 日本農薬学会第6回大会講演要旨集, No.244 (1981)
 - 76) W.D. Fraser : 私信