

(Sankyo Kenkyusho Nempo)  
(Ann. Rep. Sankyo Res. Lab.)

## 新除草剤ピラゾレート

石田三雄\*, 松井孝司<sup>a)</sup>, 矢内利明<sup>a)</sup>, 川久保克彦

本間豊邦, 谷沢欽次, 中川昌之, 奥平洋巳<sup>b)</sup>

三共株式会社農業研究所, 〒520-23 滋賀県野洲郡野洲町野洲1041

a) 農業研究所, 〒140 東京都品川区広町1-2-58 b) 農業企画部

I. 開発の経緯	44
II. 合成と化学	45
III. 構造活性相関	52
IV. 作用特性と殺草機構	58
V. 徐放化製剤	64
VI. 環境化学	70
VII. 安全性	88

### I. 開発の経緯

(石田三雄)

ピラゾレートは、三共で発見、開発した、いままでにない全く新しいタイプの水田除草剤で、とくにこれまで防除の困難であった多年生雑草に卓効を示し、かつ、移植水稻はもちろん、薬害を受けやすい直播水稻にも安全に使用できるという特徴をもつ薬剤である。

戦後2,4-Dで始まった水田の化学除草は、より優れた除草剤の相次ぐ開発により、なくてはならない稲作技術の一つとして確立され、農家を重労働「田の草とり」から解放してきた。昭和46年頃にはイネとヒエとの属間選択

性という言葉が最も流布され、水田の最重要雑草であるヒエに非常に効力の高い化合物が続々と出現し、その活性の高さと選択性は、それを凌ぐ化合物を開発しようとする研究者の意欲を挫くものであった。

しかしながら、これらの除草剤には一年生雑草をほぼ完全に駆除する力があつたが、半面、土壌中に貯蔵養分を持つ多くの多年生雑草には実用的には無力であり、やがてそれが目立って繁殖するようになってきた。この点に注目した我々は、水田多年生雑草に対する殺草活性検定をfirst screeningに組み込むべく研究に着手し、その確立をまって、手持ちの

A New Herbicide, Pyrazolate.

Mitsuo Ishida\*, Takashi Matsui<sup>a)</sup>, Toshiaki Yanai<sup>a)</sup>, Katsuhiko Kawakubo, Toyokuni Honma, Kinji Tanizawa, Masayuki Nakagawa and Hiromi Okudaira<sup>b)</sup>

Agricultural Chemicals Research Laboratories, SANKYO CO., LTD., 1041 Yasu, Yasu-cho, Shiga-ken 520-23

a) Agricultural Chemicals Research Laboratories, SANKYO CO., LTD., 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140

b) Agrochemical Planning Department, SANKYO CO., LTD.

\* The author to whom inquiries about the paper should be addressed.

線菌・糸状菌の密度, アンモニア化成作用, 硝酸化成作用, 脱窒作用および硫酸還元作用のいずれについても施用区と対照区にほとんど差が見られず, ピラゾレートの土壤微生物相に与える影響はほとんどないことが確かめられた。

## VII. ピラゾレートの安全性

(奥平洋巳)

ピラゾレートの安全性について実施された試験の結果を要約すると次のとおりである。

### 1. 急性毒性

動物	経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
ラット(♂)	経口	9550
ラット(♀)	経口	10233
ラット(♂)	腹腔	2786
ラット(♀)	腹腔	1950
ラット(♂)	皮下	>6000
ラット(♀)	皮下	>6000
ラット(♂)	経皮	>5000
マウス(♂)	経口	10070
マウス(♀)	経口	11092
マウス(♂)	腹腔	4786
マウス(♀)	腹腔	3681
マウス(♂)	皮下	>8300
マウス(♀)	皮下	>8300
マウス(♂)	経皮	>5000
ニワトリ(♂) <sup>b)</sup>	経口	>5000

### 2. 眼刺激性および皮膚刺激性

ピラゾレートおよび代謝分解物 DTP ともにウサギの眼および皮膚(耳翼)に対し, 刺激性は認められなかった。

### 3. 亜急性毒性

#### 1) ラット 5 週間経口投与試験

1群当り雌雄各10頭のラット(ウイスター今道系)に0, 5, 25, 50, 100, 200, 400mg/kg/日のピラゾレートを胃ゾンデにより5週間経口投与した。

50mg/kg/日以上投与群で肝重量の増加, 200mg/kg/日で肝細胞の腫大, 一般症状の変化が認められ, 400mg/kg/日では死亡および

体重増加の抑制があった。

肉眼的病理検査, 血液学的検査, 臨床化学的検査では, いずれの薬量においても有意な変化は認められなかった。

以上から, 最大無作用量は雌雄とも25mg/kg/日であった。

#### 2) ラット13週間経口投与試験

1群当り雌雄各10頭のラット(ウイスター今道系)に0, 37.5, 75, 150, 300, 600ppmのピラゾレートを13週間経口投与した。

300ppm投与群の雌で体重増加抑制およびクレアチニンの軽度の増加が認められた。600ppm投与群では雌雄の体重増加抑制, 被毛の粗剛化, 雌でクレアチニンの軽度の増加などが認められた。

肉眼的病理検査および血液学的検査では, いずれの薬量においても有意な変化は認められなかった。

以上から, 最大無作用量は150ppm(雄9.82mg/kg/日, 雌10.71mg/kg/日)であった。

#### 3) マウス13週間経口投与試験

1群当り雌雄各21頭のマウス(ddy系)に, 0, 3, 10, 30, 100mg/kg/日のピラゾレートを13週間経口投与した。

雌の30mg/kg以上の投与群で血糖値の増加が認められ, 100mg/kg投与群では雄のGPT, GOT活性値の増加が認められた。

一般症状, 体重の変化, 血液学的検査, 肉眼的病理検査および病理組織学的検査ではいずれの薬量においても有意な変化は認められなかった。

以上から, 最大無作用量は10mg/kg/日であった。

### 4. 慢性毒性

#### 1) イヌ 2 年間経口投与試験

1群当り雌雄各4頭のビーグル犬に, 0, 0.4, 2, 10, 100mg/kg/日のピラゾレートを2年間経口投与した。

10mg/kg/日投与群でGOT, GPT, ALP活性, 尿素窒素量の一時的増加が認められた。

100mg/kg/日投与群では死亡例(雄1例)があり, その他の全動物に一般状態の悪化が認められた。またさらに, 体重の減少, 赤血球沈降速度の促進, ALP 活性の増加, 皮下および腹腔内脂肪の減少, 肝腫大などが認められた。肝機能検査 (BSP), 尿検査, 病理組織学的検査については, 有意な変化は認められなかった。

以上から, 最大無作用量は2mg/kg/日であった。

2) ラット 2年間経餌投与試験

1群当り雌雄各25頭のラット(ウイスター系)に, 0, 0.4, 2, 10, 50mg/kg/日のピラゾレート を2年間経餌投与した。

雌の10mg/kg投与群で, ALP, LAP 活性の増加, 50mg/kg投与群で BUN の減少が認められた。雄の50mg/kg投与群で体重増加の抑制が認められた。

一般症状, 臓器重量, 血液学的検査, 尿検査, 肉眼的病理検査, 病理組織学的検査については, いずれの薬量においても有意な変化は認められなかった。

以上から, 最大無作用量は, 雄10mg/kg, 雌2mg/kgであった。

5. 三世代繁殖試験(催奇形性を含む)

1群当たり雄20, 雌40頭のラット(ウイス

ター今道系)に, 0, 7.5, 75, 150ppm のピラゾレートを3世代にわたり経餌投与した。

繁殖能検査で, 75ppm 以上の投与群に体重増加の抑制, 産仔数の減少, 哺育率の低下が見られたが, 比較的軽微で世代の存続に影響はなかった。

催奇形性検査では, 各群共, 催奇形性作用は認められなかった。

発育観察で75ppm 以上の投与群に体重増加抑制と, これに伴なう一部の臓器重量の増減が見られた。

以上の結果, 本剤投与の影響は, いずれも育成期間中の体重増加の抑制に起因するものと推察され, 最大無作用量は7.5ppmであった。

6. 変異原性

ピラゾレートの変異原性を(1) *Bacillus subtilis* H-17およびM-45株を用いた Rec-assay, (2) *Escherichia coli* WP2 hcr 株と *Salmonella typhimurium* TA 系5株を用いた薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む復帰変異試験 (Ames Test), (3) *Salmonella typhimurium* G-46株を用いたマウスにおける宿主経路試験により検定したところ, 結果は全て陰性であった。

7. 水生動物に対する安全性

1) ピラゾレート

コイ	48hr TLm	92ppm	トラガント末を用いて水に分散させた場合
錦鯉	"	100ppm	"
オイカワ	"	>100ppm	"
ヒメダカ	"	>100ppm	"
ドジョウ	"	>100ppm	"
グッピー	"	>100ppm	"
クルマエビ	"	710ppm	"
タマミジンコ	3hr TLm	>500ppm	"
コイ	48hr TLm	0.75ppm	アセトン溶液を水に分散させた場合
タマミジンコ	3hr TLm	>100ppm	"
ミジンコ	"	>40ppm	"

## 2) DTP (ピラゾレート脱トシル体)

錦鯉	21days TLm	>30ppm	トラガント末を用いて水に分散させた場合
グッピー	"	>30ppm	"
錦鯉	48hr TLm	>10ppm	アセトン溶液を水に分散させた場合
クッピー	"	>10ppm	"
コイ	96hr TLm	>50ppm	そのまま水に溶かした場合
ニジマス	"	>100ppm	"
ヒメダカ	"	>50ppm	"
ドジョウ	"	>50ppm	"
ヒラメ	"	>100ppm	"
ウナギ	"	>100ppm	"
ボラ	"	>50ppm	"
マダイ	"	>50ppm	"
金魚	"	>50ppm	"
クルマエビ	72hr TLm	>50ppm	"
マシジミ	96hr TLm	>50ppm	"
アサリ	"	>50ppm	"
イケチヨウガイ	144hr TLm	>10ppm	"
カワニナ	"	>10ppm	"
ミジンコ	24hr TLm	>100ppm	"

## 3) ピラゾレート10%粒剤

コイ	48hr TLm	>560ppm	そのまま水に分散させた場合
ボラ	96hr TLm	>100ppm	"
ドジョウ	"	>100ppm	"
ニジマス	"	>100ppm	"
ウナギ	"	>100ppm	"
ヒラメ	"	>100ppm	"
マダイ	"	>100ppm	"
ヒメダカ	"	>100ppm	"
金魚	"	>100ppm	"
マシジミ	"	>100ppm	"
アサリ	"	>100ppm	"
ミジンコ	3hr TLm	>40ppm	"

ピラゾレート10%粒剤を10a 当り3kg 散布した水田で30日間飼育しても異常なし。

錦鯉			
フナ			"
タナゴ			"

謝辞：この新除草剤の開発のために、過去10年間研究に携わった人は数多く、その内容は膨大なもので、この総説に含まれた研究成果はその一部である。我々は執筆を分担する名誉を与えられたことに感謝するとともに、この仕事の完成に多大の努力を傾けられた社内外の協同研究者に心から深謝の意を表したい。また原稿の作成に協力していただいた宮田郁子氏にお礼申し上げる。

## 参考文献

- 1) L. Knorr: Chem. Ber. 17, 546 (1884); 28, 701 (1895).
- 2) B.S. Jensen: Acta Chem. Scand. 13, 1668 (1959).
- 3) A.S. Sarenko, I.Ya Kvitko and L.S. Efros: Khim. Geterotsikl. Soedin. No. 6, 799 (1972).
- 4) W. Muller, U. Kraatz and F. Korte: Chem. Ber. 106, 332 (1973).
- 5) 城島輝臣, 竹柴英雄, 富田和男, 此常卓男: 特開昭51-146464.
- 6) T. Konotsune, K. Kawakubo and T. Yanai: "Advances in Pesticide Sciences", Zurich 1978, part2, Geissbuler, Ed., Pergamon Press, p. 94 (1979).
- 7) 松井孝司, 飛塚淳三, 此常卓男: 特開昭51-138672.
- 8) G. Klopman: J. Am. Chem. Soc. 90, 223 (1968).
- 9) a) R.G. Pearson: J. Am. Chem. Soc. 85, 3533 (1963).  
b) R.G. Pearson and J. Songstad: J. Am. Chem. Soc. 89, 1827 (1967).
- 10) 此常卓男, 松井孝司, 高日幸義: 特開昭52-23075.
- 11) 松井孝司, 飛塚淳三, 矢内利明, 此常卓男: 特開昭55-47659.
- 12) 松井孝司, 飛塚淳三, 此常卓男: 特開昭52-266.
- 13) A. Michaelis and F. Engelhart: Chem. Ber. 41, 2668 (1908).
- 14) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R.N. Muller: J. Heterocycl. Chem. 12, 85 (1975).
- 15) G.A. Newman and P.J.S. Pawwels: Tetrahedron 25, 4605 (1969).
- 16) H. Wamhoff, D. Schramm and F. Korte: Synthesis 216 (1971).
- 17) 佐藤定男, 川添香代子: 未発表.
- 18) 畠 忠, 田村千尋: 未発表.
- 19) 此常卓男, 川久保克彦: 植物の化学調節 13, 98 (1978).
- 20) T. Matsui, T. Konotsune, K. Kawakubo and M. Ishida: "IUPAC Pesticide Chemistry" Human Welfare and the Environment Vol. 1, J. Miyamoto et al., Ed., Pergamon Press, p. 327, (1983).
- 21) a) I. Moriguchi and K. Komatsu: Chem. Pharm. Bull. 25, 2800, 3440 (errata)(1977).  
b) I. Moriguchi, K. Komatsu and Y. Matsushita: J. Med. Chem. 23, 20 (1980).
- 22) B.R. Kowalski ed.: "Chemometrics: Theory and Application", Am. Chem. Soc. Symp. Ser. No. 52, ACS, Washington, D.C. (1977).
- 23) ARTHUR Version 1-9-77 distributed by A. M. Harper, Laboratory for Chemometrics, Department of Chemistry, University of Georgia.
- 24) I. Moriguchi, Y. Kanada and K. Komatsu: Chem. Pharm. Bull. 24, 1799 (1976).
- 25) C. Hansch, A. Leo, S.H. Unger, K.H. Kim, D. Nikaitani and E.J. Lien: J. Med. Chem. 16, 1207 (1973).
- 26) C.G. Swain and E.C. Lupton, Jr.: J. Am. Chem. Soc. 90, 4328 (1968).
- 27) T. Matsui and M. Nagano: Chem. Pharm. Bull. 22, 2123 (1974).
- 28) 川久保克彦, 本間豊邦, 新藤正宏, 寺村正弘, 小井 清: 雑草研究 投稿予定.
- 29) 千坂英雄: 雑草研究 15, 16 (1973).
- 30) 本間豊邦, 新藤正宏, 川久保克彦: 雑草研究 投稿予定.
- 31) 川久保克彦, 本間豊邦, 新藤正宏, 寺村正弘, 小井 清, 石田三雄: 雑草研究 投稿予定.
- 32) C. Fedtke: "Biochemistry and Physiology of Herbicide Action", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p. 99 (1982).
- 33) 竹松哲夫, 近内誠登, 竹内安智, 磯部和正: 雑草研究 27, 別号, 第21回講演会講演要旨, 93 (1982).
- 34) K. Kawakubo, M. Shindo and T. Konotsune: Plant Physiol. 64, 774 (1979).
- 35) G. Sandmann, H. Reck and P. Boger: J. Agric. Food Chem. 32, 868 (1984).
- 36) 前田英三, 前田和子, 小川正巳, 石田三雄: 雑草研究 29 別号, 第23回講演会講演要旨,

- 131 (1984).
- 37) 谷沢欽次, 藤本昌彦, 川久保克彦, 河西史人, 本間豊邦, 中村利家: 未発表.
- 38) “粒度測定技術” 粉体工学研究会編, 日刊工業新聞社, 143頁 (1975).
- 39) 井伊谷綱一: “粉体工学ハンドブック”, 朝倉書店, 44頁 (1965).
- 40) 谷沢欽次, 河西史人, 中村利家: 未発表.
- 41) “粒度測定技術” 粉体工学研究会編, 日刊工業新聞社, 69頁 (1975).
- 42) “粒度測定技術” 粉体工学研究会編, 日刊工業新聞社, 237頁 (1975).
- 43) “粒度測定技術” 粉体工学研究会編, 日刊工業新聞社, 242頁 (1975).
- 44) 谷沢欽次, 河西史人, 本間豊邦, 中村利家: 未発表.
- 45) 谷沢欽次, 河西史人, 川久保克彦, 中村利家: 未発表.
- 46) T. Yanai: 三共研年報 36, 174 (1984).
- 47) 藤本昌彦: 未発表.
- 48) “The Merck Index”, 10th Ed., Merck and Co. Inc., p. 1364 (1983).
- 49) 山岡 剛, 石田三雄: 未発表.
- 50) Federal Register 40, No. 123, 26880 (1975).
- 51) “OECD 化学品テストガイドライン”, 化学品検査協会編, 第一法規出版, 281頁 (1981).
- 52) 上田隆之, 安藤 満, 中川昌之: 未発表.
- 53) “農薬残留対策調査に係る農薬の物理化学的特性調査—*n*-オクタノール/水分配係数の測定”, 三菱化成安全科学研究所, 昭和59年3月.
- 54) 安藤 満: 未発表.
- 55) 松井孝司, 磯部かよ子: 未発表.
- 56) 山岡 剛, 当寺ヶ盛学: 未発表.
- 57) 安藤 満, 矢内利明, 中川昌之, 石田三雄: 未発表.
- 58) 山岡 剛, 当寺ヶ盛学, 辻野泰宏, 斉戸 猛, 石田三雄: 未発表.
- 59) 長谷川賢, 石田三雄他: 未発表.
- 60) 山岡 剛, 安藤 満, 重松由夫, 中川昌之: 未発表.
- 61) 山岡 剛, 安藤 満, 辻野泰宏, 中川昌之: 未発表.
- 62) R.D. Ross and D.G. Crosby: J. Agric. Food Chem. 21, 335 (1973).
- 63) R.G. Zepp, N.L. Wolfe, J.A. Gordon and R. G. Fincher: J. Agric. Food Chem. 24, 727 (1976).
- 64) T. Mill, D. Hendry and H. Richardson: Science 207, 886 (1980).
- 65) 安藤 満, 山岡 剛, 当寺ヶ盛学, 重松由夫, 大塚猛夫, 中川昌之: 未発表.
- 66) Y. Nakamura, K. Ishikawa and S. Kuwatsuka: J. Pestic Sci. 2, 7 (1977).
- 67) R.B. Cain and D.R. Farr: Biochem. J. 106, 859 (1968).
- 68) 加藤重博, 中神和人, 中西逸朗, 高日幸義: 未発表.
- 69) 上田隆之, 山岡 剛, 中川昌之, 石田三雄: 未発表.
- 70) G.D. Veith, D.L. DeFoe and B.V. Bergstedt: J. Fish. Res. Board Can. 36, 1040 (1979).
- 71) G.D. Veith, K.T. Macek, S.R. Petrocelli and J. Carrol: “Aquatic Toxicology”, ASTM STP 707, p. 116 (1980).
- 72) E.E. Kenaga and C. A. I. Goring: “Aquatic Toxicology”, ASTM STP 707, p. 78 (1980).
- 73) 星川欣孝, 藤本敏雄, 深井堅次, 篠原好幸: 生態化学 6, No. 3, 45 (1983).
- 74) P.-Y. Lu and R.L. Metcalf: Environ. Health Perspect. 10, 269 (1975).
- 75) 貞包真吾, 安藤 満, 中川昌之: 未発表.
- 76) 山岡 剛, 当寺ヶ盛学, 辻野泰宏, 斉戸 猛: 未発表.
- 77) 鈴木隆之, 山田忠男: 日本農薬学会第9回大会講演要旨集, 97頁 (1984).
- 78) 辻野泰宏, 矢内利明, 中川昌之: 未発表.
- 79) 矢内利明, 此常卓男: 未発表.
- 80) 三共(株)分析代謝研究所による測定.
- 81) 官報第15848号, 5頁, 昭和54年11月15日.
- 82) “サンバード土壤残留分析法”, 三共(株)農薬研究所技術資料, 昭和56年4月.
- 83) 山岡 剛, 当寺ヶ盛学, 石田三雄: 未発表.
- 84) 当寺ヶ盛学, 辻野泰宏, 本間豊邦, 山岡 剛, 中川昌之, 石田三雄: 未発表.
- 85) 高日幸義, 中西逸朗, 中神和人, 本間豊邦, 川久保克彦: 未発表.