

新殺菌剤カルプロパミド(ウィン®)について —— 安全性評価 ——

星野敏明・伊藤博敏

I 開発の経緯

カルプロパミド(ウィン®)は日本バイエルアグロケム(株)とドイツのバイエル社により共同で発見、開発された新規殺菌剤で、浸透移行性の稲いもち病防除薬剤である。

カルプロパミドは、シクロプロパン基及びクロロフェニル基を分子内に有するアミド構造で、光学活性炭素を3個有する化合物である。8個の光学活性体の中でいもち病に活性を有するシクロプロパンのRS配位体を分離合成し、有効成分とした。

いもち病は水稻栽培において最も重要な病害の一つである一方、農業の省力化、化学物質の環境負荷の削減が要望されている中でいもち病防除薬剤のあり方が問われている。このような状況を考慮して、カルプロパミドの浸透移行性を利用して箱処理剤他を開発した。

いもち病用のウィン箱粒剤やいもち病・ウンカ・ヨコバイ等同時防除用の

ウィンアドマイヤー箱粒剤、その他の剤を1991年から全国の公的試験機関において0301の試験番号で試験を実施し、優れた防除効果と高い実用性が実証された。特に、箱処理において葉いもちのみならず穂いもちにまで効果が確認され、箱処理の1回施用によりいもち病の通年防除の可能性が示唆される安定した持続効果を示した。

本剤のいもち病に対する効果・作用機構¹⁻¹¹⁾、作物など土壌残留分析法¹²⁾、吸収移行性¹³⁻¹⁵⁾、代謝¹⁶⁻¹⁷⁾について学会及び「農薬研究」中にて報告した。また、本剤は日本では1997年12月22日に農薬登録を取得し、1998年より上市された。

さらに、カルプロパミドの特性を生かした新しい剤型、使用方法が開発中である他、海外においても登録作業が進行中である。

II 有効成分の特性と生理活性

1. 名称及び化学構造

一般名：カルプロパミド
(carpropamid)

商品名：ウィン (Win)

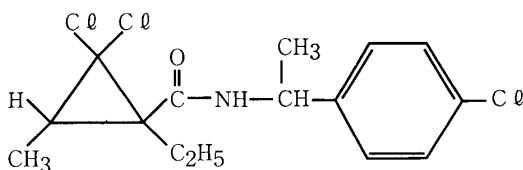
試験名：KTU3616、0301

化学名：(1*RS*, 3*SR*)-2, 2-ジクロロ-N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-エチル-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド
(1*RS*, 3*SR*)-2, 2-Dichloro-N-[1-(4-chlorophenyl) ethyl]-1-ethyl-3-methylcyclopropanecarboxamide

分子式：C₁₅H₁₈Cl₃NO

分子量：334.7g/mol

構造式：



2. 物理化学的性状

外観：無色結晶

比重：1.17g/cm³ (20°C)

蒸気圧：2.7x 10⁻⁷Pa (20°C)

融点：147-149°C

分配係数 (n-オクタノール/水)：

logPow4.23

溶解度 (g/L、20°C)：

水；0.0036

n-ヘキサン；0.9

アセトン；153

トルエン；39

アセトニトリル；65

ジクロロメタン；350

メタノール；106

4. 安定性

熱：安定

酸、アルカリ：安定

5. 作用機構

カルプロパミドは、例えば育苗箱施用した後、その浸透移行性により速やかに植物体全体に移行し、いもち病菌の植物体への侵入を阻止するものである。カルプロパミドは従来の殺菌剤のように菌を殺すことで効力を示すタイプではなく、菌の酵素や毒素の産生、分泌を抑制したり、植物体への感染を防止したりして植物体を病害から守るタイプの殺菌剤である。

いもち病菌は稲体上に付着した後、付着器を稲体中へ侵入させていもち病を感染、発病させるものであるが、カルプロパミドはその付着器のメラニン生合成を阻害することにより、付着器の植物体への侵入が抑制されて感染が阻害されるものである。

カルプロパミドのメラニン生合成過程上の作用点は従来のメラニン生合成阻害剤の作用点（還元酵素反応阻害）とは異なり、シタロン及びバーメロンの脱水酵素反応を阻害するものである（図1）。

また、植物は病原菌の感染やその他

の種々環境要因の変動に対して適応しようとする抵抗性（抗菌性物質ファイトアレキシンの産生）を有しているが、カルプロバミドは、それら抗菌性物質の産生を高め、抵抗性を誘導する作用をも有している。

III 安全性

1. 急性、刺激、感作性等の毒性試験

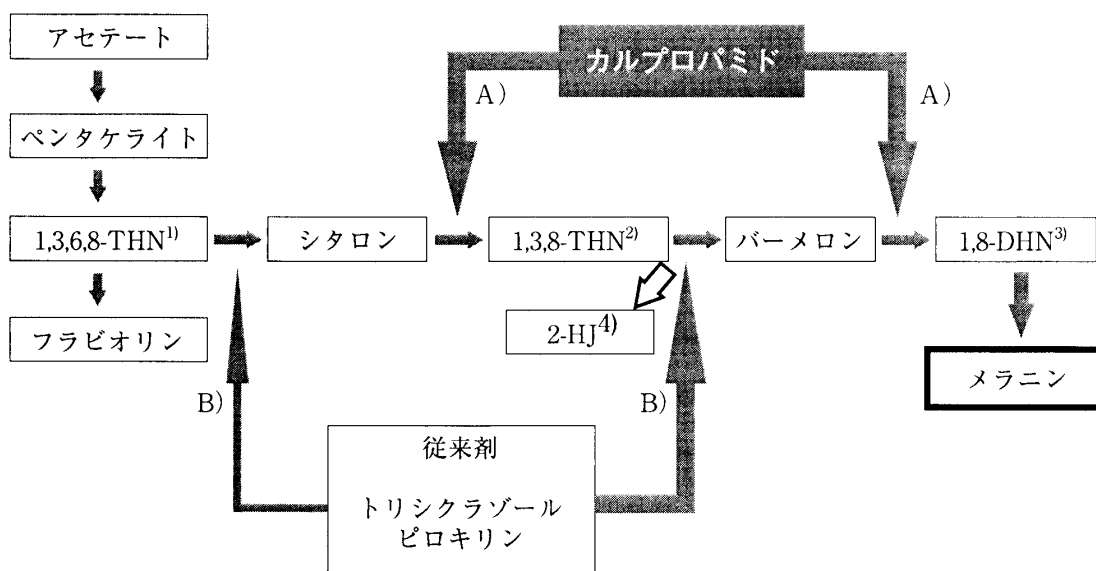
カルプロバミドの各種動物に対する毒性試験の結果を表1に要約した。

哺乳動物に対する経口、経皮、吸入経路による毒性は極めて弱く、また性差も認められず、経口 (LD₅₀) > 5000 mg/kg、経皮 (LD₅₀) > 5000mg/kg、吸入 (LC₅₀) > 5000mg/m³であった。

中毒症状は原体の5000mg/kg経口投与群においてのみ、歩行異常や振せんとして認められたが、その後回復した。

原体を用いた眼、皮膚、一時刺激性及び皮膚感作性試験では、何ら反応を示すことはなかった。一方、4%粒剤では軽度の眼刺激性が認められ、また15%フロアブル剤では原液で軽度の刺激性が認められたものの1500倍希釈液では刺激性は示さなかった。

カルプロバミドの原体及び製剤はその毒性値 (LD₅₀値) から、共に普通物である。以上、カルプロバミドは経口、経皮、吸入の経路いずれにおいても毒性は非常に弱く、また、原体には刺激性、感作性は認められず、粒剤の眼刺



- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1) 1,3,6,8-テトラヒドロキシナフトレン | 3) 1,8-ジヒドロキシナフトレン |
| 2) 1,3,8-トリヒドロキシナフトレン | 4) 2-ヒドロキシジユグロン |
| A) 脱水酵素反応阻害 | B) 還元酵素反応阻害 |

図1 ウィンによるいもち病菌メラニン生合成阻害の作用点

表1 カルプロバミドの毒性試験の要約

種 類	動 物 種	投 与 法	LD ₅₀ 値あるいは無毒性量 (mg/kg)
〈原体〉			
急性毒性	ラット マウス ラット ラット	経口 経口 経皮 吸入(粉体)	♂, ♀ > 5000 ♂, ♀ > 5000 ♂, ♀ > 5000 ♂, ♀ > 5000mg/m ³
刺激性	ウサギ ウサギ	眼 皮膚	刺激性なし 刺激性なし
皮膚感作性	モルモット	Maximisation法	感作性なし
催奇形性	ラット ウサギ	経口 経口	催奇形成なし 催奇形成なし
変異原性		復帰変異 DNA修復 小核試験	変異原性なし 変異原性なし 変異原性なし
亜急性毒性	ラット イヌ	混餌投与 混餌投与	♂ : 28.3, ♀ : 35.6mg/kg ♂ : 3.55, ♀ : 3.51mg/kg
慢性毒性	ラット イヌ	混餌投与 混餌投与	♂ : 24.7, ♀ : 34.0mg/kg ♂ : 5.90, ♀ : 1.43mg/kg
発癌性	マウス	混餌投与	♂ : 13.6, ♀ : 20.8mg/kg
繁殖性	ラット	混餌投与	♂ : 3.4, ♀ : 4.0 mg/kg
〈4%粒剤〉			
急性毒性	ラット マウス	経口 経口	♂, ♀ > 5000 ♂, ♀ > 5000
刺激性	ウサギ ウサギ	眼 皮膚	軽度の刺激性 刺激性なし
皮膚感作性	モルモット	皮膚	感作性なし
〈15%フロアブル剤〉			
急性毒性	ラット マウス	経口 経口	♂, ♀ > 5000 ♂, ♀ > 5000
刺激性	ウサギ ウサギ	原液/眼 1500倍希釈液/眼 原液/皮膚 1500倍希釈液/皮膚	軽度刺激性 刺激性なし 軽度刺激性 刺激性なし
皮膚感作性	モルモット	皮膚	感作性あり

激性は洗眼により回復し、さらに、フロアブル剤では実用希釈液で刺激性はない等、作業員に対して安全性の高い薬剤と考えられる。

2. 催奇形性、繁殖性、慢性毒性試験

ラットとウサギの妊娠期間中にカルプロパミドを経口投与した催奇形性試験では、催奇形成作用は認められなかった。

繁殖性試験において、カルプロパミドを混合した飼料をラットの親、第1世代の交配前、交配、妊娠、哺育期間に与えて飼育した結果、親及び第1世代とも妊娠率、分娩率、出産率等繁殖に関わる要因に影響は認められず、毒性徴候に対する無影響量は3.4~4.0 mg/kg/日であった。

カルプロパミドを混合した飼料によるラット、マウス、イヌを用いた慢性毒性、発癌性試験では、一過性で軽度の肝薬物代謝酵素誘導が認められたが、肝臓重量の増加や肝臓組織学的変化は伴われていなかった。また、ラット、マウスともに催腫瘍性は認められなかった。

3. 有用生物に対する影響

(1) 魚介類に対する影響

カルプロパミド及びその製剤の魚毒性試験結果を表2に示す。

原体を用いたコイ、ミジンコの魚毒性試験結果から、カルプロパ

ミドはB類に分類される。4%粒剤を用いた水田の実使用条件下における魚毒性、濃縮性試験では、コイへの影響は認められず、魚体への濃縮性は濃縮係数が約2-25と小さかった。4%粒剤、15%フロアブル剤の魚毒性と合わせて考察すると、環境中における魚介類に対する安全性の問題は少ないと考えられる。

(2) 土壤微生物に対する影響

カルプロパミドをシルト質砂土とシルト土壌に0.4kg/haの割合で添加し、4週間にわたり影響を調べた結果、土壤呼吸量や炭素源の無機化に影響は認められなかった。

(3) 蚕に対する影響

カルプロパミド15%フロアブル剤の1500倍希釈液を散布した葉を4令起蚕に給餌し薬剤の蚕に対する症状や死亡

表2 魚介類に対する影響

薬 剤	供試生物	LC ₅₀ (mg/L)(時間)
原体	コイ	5.6 (72)
	ミジンコ	>20.0 (3)
	ニジマス	10.0 (96)
	アユ	2.9 (96)
	ヌカエビ	2.0 (96)
4%粒剤	コイ	>1000 (72) (40)*
	ミジンコ	>1000 (24) (40)*
15%フロアブル	コイ	>400 (96) (60)*
	ミジンコ	>340 (24) (51)*

* 製剤のLC₅₀値は製剤濃度、()内数値は有効成分換算濃度

率について調査した結果、蚕に対する安全日数は1日であった。

(4) ミツバチに対する影響

カルプロパミド原体のアセトン希釈液をミツバチの背部に処理した結果、LD₅₀値は72時間で>100mg/ハチであり、中毒症状も認められなかった。また、15%フロアブル剤の希釈液をミツバチに散布した場合、200ppm(実用濃度の2倍)の死亡率は72時間で約2%で、他の影響は認められなかった。マメコバチ、ツチマルハナバチを用いて同様の試験を行ったが、ミツバチと同様影響を示さなかった。

(5) 鳥類に対する影響

カルプロパミドの鳥類に対する急性毒性(LD₅₀値)は、ウズラで>2000mg/kgで、中毒症状、死亡例は認められなかった。

4. 作物残留

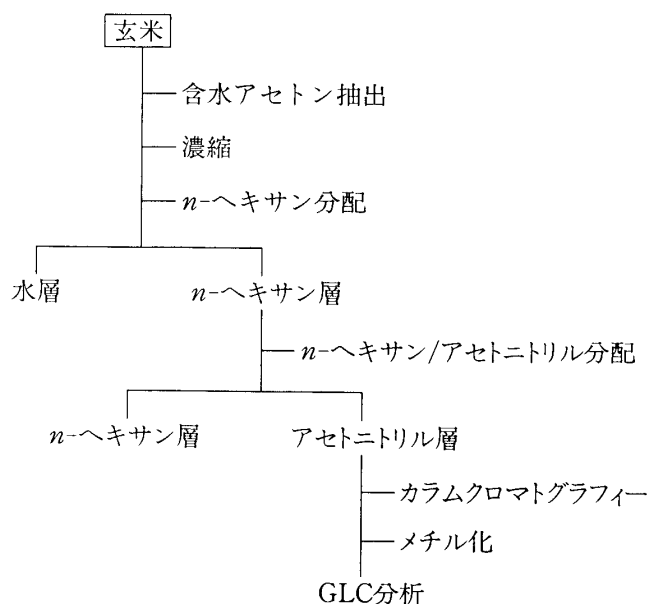
水稻に対して4%箱粒剤(50g/箱)の1回処理、及び15%フロアブル剤(1500倍、2回散布、使用時期、収穫21日前まで)との体系処理で作物残留分析試験を実施した。分析対象化合物は親化合物のみであり、残留分析法の概要を図2に示した。作物残留分析試験の結果に基づき、カルプロパミドの作物残留に係

わる登録保留基準値として米に対して1ppmが設定された。

5. 土壌残留

カルプロパミドを分析対象として作物残留分析と同様の分析法により土壌中の消長を調査した。

壤土(火山灰)及び砂壤土(沖積)の水田において、4%粒剤(1kg/10a、水面施用)と0.5%粉剤DL(4kg/10a、2回散布)で体系処理し、最終処理後経時的に土壌試料を採取し分析した。その結果、半減期は約60-100日であった。



GLC条件

検出器：NPD

カラム：熔融シリカ製、内径0.2~0.7mm、長さ10~30m
50%フェニルメチルポリシロキサン

カラム温度：60℃(1分)→260℃(2~20℃/分)

官報(号外第254号、平成9年12月22日)

図2 作物残留分析法

6. 水田水中残留

4%粒剤の箱粒剤(50g/箱)と0.5%粉剤DL(4kg/10a)を別々に人工水田に処理した後、田面水中のカルプロパミドの濃度を分析した。水田水中残留分析試験の結果に基づき、カルプロパミドの田面水の登録保留基準は0.4mg/Lと設定された。

7. 代謝

(1) 動物

カルプロパミドを1及び20mg/kgの割合でラットに1回経口あるいは十二指腸内投与した後、72時間にわたり血漿中濃度と吸収、分布、排泄、代謝について試験した。本剤の血漿中の濃度は、経口投与後約3-9時間で最大に達し、時間経過に伴い放射能は速やかに減少した。投与した放射能は速やかに消化管から吸収され、72時間以内にほとんどが排泄された。主排泄経路は糞で約70-94%、尿の排泄割合は10-21%であった。

動物体内の代謝経路はシクロプロパン環メチル基やフェニル基の酸化及びそれら代謝物に対する抱合化であった。

経口投与後のオートラジオグラムより蓄積性を示す標的臓器は認められなかった。

(2) 植物

水田状態の水稻の根圏及び水耕栽培水稻の水耕液に¹⁴C-カルプロパミドを処理した後、植物体中の吸収移行、代

謝、残留性を試験した。

水耕栽培の稲を用いたオートラジオグラムで¹⁴C-カルプロパミドは速やかに地上部全体に移行した。

カルプロパミドを稲の幼苗根圏に通常使用量の0.4kg有効成分/ha(50g/苗箱相当)を処理すると、収穫時において地上部へ約7%が移行し、そのうち、玄米に約1%、稲わらに約99%が分布していた。玄米中の残留量は極くわずかで0.012ppmであった。玄米中も稲わら中も代謝物の種類と相対的な存在割合は同様に、主成分はカルプロパミドがほとんどを占め、動物の場合と同じ代謝物のシクロプロパン環メチル基の酸化体がわずかに認められた。

(3) 土壌代謝

¹⁴C-カルプロパミドを水田状態の火山灰及び沖積土壌に0.4mg/kgの割合(4%粒剤、50g/苗箱相当)で処理し、その後の消長、代謝、分解を研究した。半減期は120-220日で、カルプロパミドはシクロプロパン環メチル基が酸化され、最終的にCO₂にまで代謝分解を受け、32週後においては、主成分はカルプロパミド及びCO₂である他、酸化体や土壌成分に取り込まれた結合性残留物が認められた。

土壌の吸着試験から、吸着は強く、その他水溶解度、オクタノール・水分配係数から、カルプロパミドは土壌中の下方移行性は小さいと判断された。

(4) 加水分解及び光分解

カルプロパミドはpH4、7、9では安定で分解は認められなかった。

一方、河川や水田水中では容易に光分解を受け、半減期が約20-40日で分解した。分解経路は親骨格の分子が分解し、最終的にはCO₂となるものであった。

以上より、カルプロパミドは加水分解を受けにくく安定であるが、環境中の水系では光分解を受けて分解し、環境中には残留、蓄積しないと考えられた。

まとめ

カルプロパミドはシクロプロパン環とフェニル基の骨格を有するいもち病防除を目的とした殺菌剤で従来の殺菌剤の作用点とは異なる部位に作用を示す新しいタイプの薬剤である。また、本剤は浸透移行性を有し、育苗箱に処理しても長期にいもち病を防除する手法が開発された。

カルプロパミドの哺乳動物に対する急性、長期毒性は弱く、また、刺激性、感作性もない～軽度であること、動物体内では速やかに代謝、排泄され、蓄積する標的臓器もないこと、単位面積当たりの投下量が少ないことから、農業従事者の安全性、農業の省力化、環境負荷の軽減など、現代の農業に望まれる性質を満たしている。さらに、魚介類に対する毒性は弱く、水田状態における生物濃縮性はないと考えられることから、人畜、魚介、環境に対して安全性の高い薬剤である。

文献

- 1) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、B101 (1995)
- 2) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、B102 (1995)
- 3) 日本農薬学会第21回大会講演要旨集、C102 (1996)
- 4) 日本農薬学会第22回大会講演要旨集、D201 (1997)
- 5) 日本農薬学会第22回大会講演要旨集、D202 (1997)
- 6) 日本農薬学会第22回大会講演要旨集、D202 (1997)
- 7) 日本農薬学会第22回大会講演要旨集、B109 (1998)
- 8) 農薬研究、41、43、No.1 (1996)
- 9) 農薬研究、32、43、No.2 (1996)
- 10) 農薬研究、37、43、No.3 (1996)
- 11) 農薬研究、60、43、No.4 (1996)
- 12) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、D107 (1996)
- 13) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、D111 (1995)
- 14) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、D108 (1996)
- 15) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、C112 (1998)
- 16) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、B112 (1997)
- 17) 日本農薬学会第20回大会講演要旨集、C113 (1998)

(Toshiaki Hoshino
Hirotohi Itoh
日本バイエルアグロケム(株))