

リレー連載

農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力～ (7)

殺ダニ剤シフルメトフェン

OAT アグリオ株式会社 研究開発本部

笹間 康弘 (ささま やすひろ)

高橋 宣好 (たかはし のぶよし)

はじめに

シフルメトフェンはOAT アグリオ (株) が創製・開発したベンゾイルアセトニトリル骨格を有する新規殺ダニ剤で、果樹、野菜、茶等の農作物および花き類を加害するハダニ類に対して優れた防除効果を示す。また、既存の殺ダニ剤とは異なる作用性を示すことから、他の作用点を阻害する殺ダニ剤が効きにくくなったハダニ類に対して高い効果を示す。

日本においては、2001年からの日本植物防疫協会における公的委託試験を経て、八洲化学工業 (株) (現協友アグリオ (株)) 並びに全国農業協同組合連合会の協力を得ながら開発を進め、2007年にダニサラバ®フロアブルとして上市した。また、海外においては、南北米国および東アジア諸国を含む世界15か国で農薬登録を取得しており、Danisaraba®のほか、Scelta®, Powershot®, Okay®の商品名で既に販売されている。また、北中米市場においては、BASF社との共同開発により農薬登録を取得し、Nealta® (BASF社登録商標) の商品名で販売している。そのほかにも、海外パートナーとの共同開発も含め、今後さらに、EU、東南・中央アジア、アフリカ、オセアニアの各国での開発展開を計画している。

このたび、シフルメトフェンの上市から来年で10年

目の節目を迎えるにあたり、日本植物防疫協会からシフルメトフェンにまつわる開発ものがたりについて本誌掲載の機会を得たので、開発上市に至るエピソードについていくつか述べたいと思う。創薬研究は無論のこと農薬開発にかかわっている方々に何かしらの参考になれば幸いである。なお、シフルメトフェン (ダニサラバフロアブル) の特性と使い方については、拙著 (笹間・宮田, 2008) を参考にしていただきたい。

I 創薬研究

シフルメトフェンの最初のリード化合物の発見は1999年晩秋のころで、その発見には紆余曲折を経て辿り着いたのであった。90年代初頭、当社は宇部興産 (株) が創製したSBI剤オキシポコナゾールの共同開発を進めていたが、合成グループに所属していた筆者 (高橋) は、入社後間もなくして、幅広い殺菌活性を有するストロビルリン系化合物に着目し、アナログ合成を展開していた。その中で、デュポン社や住友化学 (株) が出願した活性部位であるメトキシアクリレート部位をトリアゾール基に変換した化合物に関する特許を基に化合物Aをデザインし、4-(2-メチルフェニル)-1,2-ジメチルピラゾール-3,5-ジオン (図-1, 化合物1) の臭素化反応から化合物Aを合成しようと計画した。実際に反応

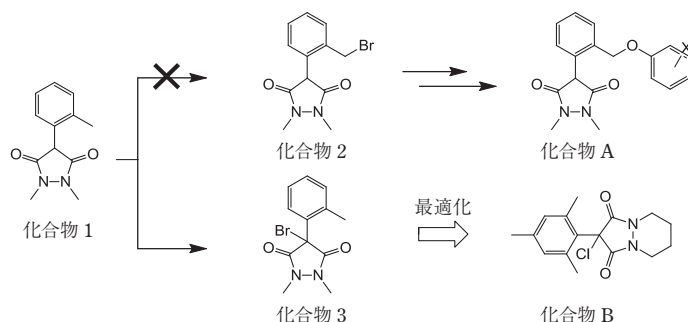


図-1 リード化合物の発見 (その1)

を行ったところ、全く意図していなかった化合物、すなわち、ピラゾール環4位に臭素原子が導入された化合物3が得られた。目的物は得られなかったものの、折角だからという軽い気持ちで副産物である化合物3を社内スクリーニングに供したところ、ナミハダニに対して高い殺ダニ活性を有することが判明した。特許調査や新規性調査の結果、化合物3は、Ciba-Gaigy 社（現シンジェンタ社）や Bayer 社が精力的に合成展開を進めていたケト-エノール骨格が特徴的なアリアルジオン系化合物に類似していたが、ハロゲン置換アリアルジオン化合物の新規性は高いと判明したことから、殺菌剤から新規殺虫殺ダニ剤への合成展開に方針を転換することとなった。

その後、本系統化合物の最適化検討を行い、化合物Bを開発候補化合物として選抜し、開発に向けたアクションを進めていた。翌年、日本植物防疫協会の公的委託試験に供したところ、極めて高い殺ダニ効果を示すことが認められた。ところが、化合物Bは、本系列剤の作用機構であるアセチル Co-A カルボキシラーゼ（ACCCase）阻害に基づく薬害を回避できなかったことと、製造プロセスにおいて他社特許化合物を経由しないで製造する合成ルートを見いだすことができなかったことから、最終的に開発上市を断念することになった。

化合物Bの開発中止を受けて新たなリード探索を模索している中、アリアルジオン系化合物と同様、ケト-エノール互変異性部分構造を有するアクリロニトリル系殺虫殺ダニ剤に関する特許が目止まった。この系統に関する化合物は、70年代にシェーリング社が thiapronil を発表して以来すでに日産化学工業(株)、日本曹達(株)および石原産業(株)が数多くの特許を出願していた(図-2)。そこで、アリアルジオン系化合物の探索研究で行った手法に基づいて活性発現骨格であるアクリロニトリル部位の変換、すなわち、ハロゲン原子の導入を試みた。

その結果、塩素置換ベンゾイルアセトニトリル化合物（化合物C）は殺虫殺ダニ活性を有していることが判明し、最初のリード化合物となった。しかし、アーリーステージでの合成展開において特許化合物を経由して最終化合物を合成するのはよいとしても、化合物Bの製造プロセス検討と同様に後々のプロセス検討で壁にぶち当たることが容易に予想できたことから、他社特許に抵触しない別ルートによる合成法を早急に探索する必要があった。そこで、製造プロセスの観点からベンゾイルアセトニトリル化合物の合成デザインを再度見直し、ハロゲン原子以外の置換基の導入を試みた。その中で、エステル基を導入した化合物Dは1stリード化合物より優れた殺ダニ活性を有することが判明し、他社特許に抵触することなく化学構造上全く新規なリード化合物を見いだすことができたのであった。なお、2ndリード化合物は、低次スクリーニングにおいて他害虫に対する活性は消失しハダニ類のみに活性を示したことから、殺虫剤への合成展開はあえて行わず殺ダニ活性の向上と殺ダニスペクトラムの拡大に焦点を絞りさらなる合成展開を進めていき、リード化合物の発見からおよそ一年後にシフルメトフェンを開発候補化合物として選抜するのである(高橋, 2006; 高橋・笹間, 2012)。

II 開 発 研 究

シフルメトフェンの開発が決まった当時は、いくつかの殺ダニ剤が既に上市された後ですぐにはそれに続く新剤の上市予定がなく、抵抗性発達の速い殺ダニ剤においては早晩有効な防除剤が不足すると予想されていた。一方で、数社が有望な殺ダニ活性を持つ化合物の開発に着手したとの情報もあり、一刻も早い開発・上市が至上命題となった。

農薬の新剤開発には、一般に10年かかると言われる。それを短縮する開発スケジュールが何度も企画され、

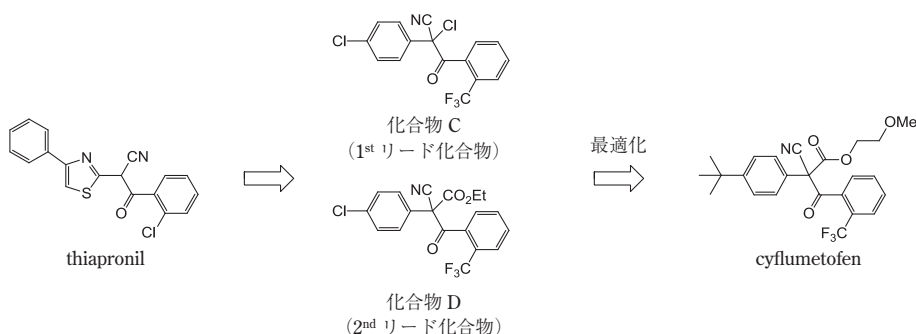


図-2 リード化合物の発見(その2)

「加速案」「音速案」「光速案」「超光速案」と銘打たれては書き直された。結果、考えうる限りの試験を同時並行で行う「超光速案」が採用となり、関係者全員が実現に向けて奔走することとなった。

毒性試験においては、あらかじめ検討した適用予定の作物から適正な ADI を想定し、すべての試験においてその ADI が得られる NOAEL 値を外さない設計を組んだ。また短期の試験を実施して標的臓器をいち早く明らかにし、その標的臓器への影響を指標としてすべての毒性試験を実施した。

生物効果試験においては、まず本剤の殺ダニスペクトルの「狭さ」が検討課題となった。シフルメトフェンは、ハダニ科、ヒメハダニ科に対しては高い効果を示す一方でフシダニ科、ホコリダニ科、コナダニ科、マダニ科など他のダニ類に対する効果は十分ではない。折しもカンキツでミカンサビダニの被害が拡大しつつあった時期であり、新規ダニ剤の性能としては物足りない、という意見もあったが、スペクトルの狭さが逆に天敵・標的外生物に対する安全性を担保しているといった面もあり、ハダニ類に特化すると割り切って開発を急ぐこととなった。その後、総合的病害虫管理 (IPM) が大きく広がりを見せて天敵に対する安全性がずっと重要性を増し、本剤の大きな特長の一つとなったのである。

製剤の検討と並行、あるいは先行して積極的に圃場試験を行った。製剤化未検討の中、簡易な水和剤を作成して圃場に供試したところ想定以上に効果が低い結果となった。簡易乳剤との比較試験などを経て、原体結晶の粒子径に効果発現が左右され、より小粒径のほうがより高い効果を示すことがわかったが、製剤化の検討を進めるにつれて粒径をあまり小さくしすぎると残効が確保できず、また製剤も不安定化することが判明した。現行フロアブル製剤の規格策定においては、効果と製剤安定性の最適なバランスについて、生物試験担当と製剤担当が何度も試験と議論を重ねた。また、弊社研究所は徳島県鳴門市にあり、茶やカンキツといった暖地の作物については比較的容易に試験可能であったが、リンゴなど寒冷地果樹については所内では難しく、長野県や青森県、岩手県の公的機関の圃場、時には一般農家のリンゴ園を借りて試験を実施した。もちろん茶やカンキツについても所外で試験を実施したことも多く、ハダニの被害が多発する季節には、今日は愛媛、明日は青森、長野、静岡、また青森…と、試験担当者が主要産地を何度も飛び回った。

やがて、全国農業協同組合連合会、八洲化学工業 (株) (現協友アグリ (株)) の協力を得られることとなり、開

発をよりいっそう加速させることとなった。殺ダニ剤の開発経験がない弊社にとって、優れた殺ダニ剤の開発経験を持つ両社は心強いパートナーとなり、試験研究のみならず開発手法や普及の考え方等、大いに参考にさせていただいた。

こうして研究、開発、普及、製造グループ各部署が密に連携をとり事業部一丸となって取り組んだことにより、開発研究のスピードはますます加速し、通常 10 年のはかかるといふ開発期間を開発化合物の選抜からわずか 7 年で上市することができた。

III 上 市 後

シフルメトフェンはミトコンドリア電子伝達系複合体 II を阻害する世界初の殺ダニ剤である (IRAC code 25A)。数年ぶりの新剤、かつ新規の作用点であったため、主要な果樹、茶、イチゴ等多くの作物でハダニ類の基幹防除剤としてご採用いただいたが、必ずしもすべてが順調というわけではなかった。初回登録時から本剤の使用回数を「2 回以内」としていたことについて、「複数回散布を薦めるのか」「抵抗性発達を助長するのではないか」といったご意見をいただくことが多々あった。もちろんあくまで年 1 回散布が原則である。しかし不意の降雨などで散布を完了できなかった場合でも安心して再散布ができるよう、使い勝手を高めるための方策ですとご説明して、納得していただいたものであった。また作用特性面でも、成虫に対する効果発現がやや遅いこと、顕著な症状を示さず静止しなかなか作物上から脱落しないため、効果発現後も一見すると生きているように見えてしまうことなど、現場での普及を進める中で、本剤には徹底すべき注意点が数多くあることに気付かされた。研究開発者として自信を持って上市した剤ではあったが、実際に農家の方々が使われてどう感じるか、長所だけでなく短所もきちんとご説明したうえで最適な使い方をご提案する、場合によっては一緒に考えていただくという姿勢が大切だとの教訓となっている。

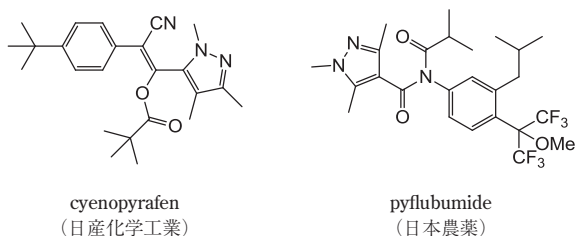


図-3 ミトコンドリア電子伝達系複合体 II を阻害する殺ダニ剤

その後、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害する殺ダニ剤としてシエノピラフェン（2009年上市）が日産化学工業（株）から、ピフルブミド（2015年上市）が日本農薬（株）から相次いで開発された（図-3）。作用するターゲットが共通するとはいえ化学構造、作用特性が相異なる3剤であり、ローテーション防除にうまく組み入れて3剤とも永く使われるよう願うばかりである。

おわりに

シフルメトフェンは、思いがけない偶然の生成物から端を発し、アリアルジオン系化合物の開発中止という憂き目にあいながらも最終的にシフルメトフェンに到達したのではあるが、今にしてみれば、明確な方針の下に次々に骨格デザインとターゲット病害虫の変更を行ったことが、功を奏したと思っている。一つのテーマをとことん突き詰めて探索研究するのも大変重要なことではあ

るが、種々の生物活性を持つアリアルジオン系化合物の合成展開にもっとこだわっていたら、もっと違う結末になっていたかもしれない。

近年、ハダニ類は薬剤に対する抵抗性を発達させやすいことから薬剤抵抗性を回避する目的で、作用性の異なる殺ダニ剤をローテーションで使用したり、天敵などを利用するなどIPMについての検討が積極的に進められている。シフルメトフェンは人畜や環境に対する安全性が高く、天敵および有用昆虫に対する安全性も高いことから、IPM防除体系に適した薬剤の一つであり、今後、国内はもとより海外においてよりいっそう作物保護並びに農作物生産に貢献していくものと考えている。

引用文献

- 1) 笹間康弘・宮田哲至（2008）：植物防疫 62（1）：43～46.
- 2) 高橋宣好（2006）：月刊ファインケミカル 35（7）：16～24.
- 3) 高橋宣好・笹間康弘ら（2012）：Journal of Pesticide Science 37（3）：275～282.

農林水産省プレスリリース（27.12.16～28.1.15）

農林水産省プレスリリースから、病害虫関連の情報を紹介します。

<http://www.maff.go.jp/j/press/syouan> の後にそれぞれ該当のアドレスを追加してご覧下さい。

- ◆「平成26年度農薬の使用に伴う事故及び被害の発生状況について」（12/18）[/nouyaku/151218.html](http://nouyaku/151218.html)
- ◆「農林水産省が優先的にリスク管理を行うべき有害化学物

質のリストの見直し及び食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイランス・モニタリング中期計画の作成について」（1/8）[/seisaku/160108.html](http://seisaku/160108.html)