

農薬企業の新製品研究開発動向

ゼネカ株式会社農薬事業部 さか い みち ひこ
坂 井 道 彦

はじめに

農薬は、食糧生産に欠かせない資材であるが、一方ではその安全性に対する要求はますます高くなってきている。また、農薬そのものには、短期的、長期的な変化があり、農薬市場にも様々な影響を及ぼす。農薬企業では、常にこれらの要求や変化に対応するための技術的、経営的な努力が続けられている（安東，1994）。

将来はバイオテクノロジーによる植物保護技術も実用化されてくると考えられるが、合成農薬は、①大量生産が可能、②品質が一定、③経済性が高い、④目的に合った品目がそろそろ、⑤使用法が簡便、⑥効果が的確、⑦気象による効果変動が少ない、⑧高性能な新規製品が期待できる、⑨安全性を保つことができる、など多くの長所があるので、今後とも植物防疫の主役の座を果たしてゆくものと考えられる。ここでは、最近の企業の植物保護技術開発の背景と動向について、概要を述べてみたい。

I 農 薬 市 場

世界農薬市場の総売上高は、1980年代に毎年5～10%の増加があったが、1990年をピークにして伸長がなくなってきた。1992年の総額（末端価格）は前年を6%下回る約252億ドル、1993年はわずかに回復して約253億ドルと推定されるが、インフレーション要因などを考慮すると実質成長率は若干下がってきている（Anon., 1994a；安東，1994）。低迷の原因は、EC圏内の農業補助金の削減、最近のドイツなどでみられるような環境問題の圧力などである。発展途上国で需要伸長があるものの、絶対額は大きくない。日本の農薬市場（1993農薬年度で約4千億円）も、市場伸長率はここ5年間は1980年代を大きく下回って、年平均約2%となっている。

これらを総合すると、農薬市場全体が上向くことは当面期待できそうにない。しかし、将来は発展途上国と東欧の経済成長、世界人口の急増などによる食糧増産の必要性から、農薬の需要は増えるものと予測されている。

日本での売上増分には高価格の新製品が寄与しているものと分析されている。世界的にみても、新製品を持つ会社は悪環境のなかでも業績を伸ばすか、少なくとも業績の悪化に歯止めをかけている。中期的には縮小気味の市場での企業間競争に生きぬくために、また長期的には将来の需要に対応する農薬供給を図るために、企業にと

って農薬創製活動はますます重要になってきている。

II 創製研究の戦略

合成農薬の創製研究開発では、化合物構造式の着想から始まり、生物スクリーニング試験を経て選ばれた候補化合物について、安全性、経済性、圃場での効果などが検討されて製品化される（図-1）。これを進めるには、化学、生物学、生理・生化学、分子生物学、毒物学、環境科学など、さらに市場予測のような経済学的な分野の専門家も加えたチームワークがなければならない。

現在、一つの新製品を出すためには10,000種以上の試作化合物が必要であり、開発候補化合物決定後も、商品化までに7～8年の期間と50～100億円の経費がかかる。一方、新しい登録要求事項に対応した既製品維持のための技術経費も大きい。主要企業の研究開発費は、1983年から1993年で年平均3.2%上昇したが、市場伸長率は1.5%にすぎないと推定される（Anon., 1994b）。この経費増は、この期間の新製品数がそれ以前より上回った（後述）ことにもよるが、主に安全性評価試験の複雑

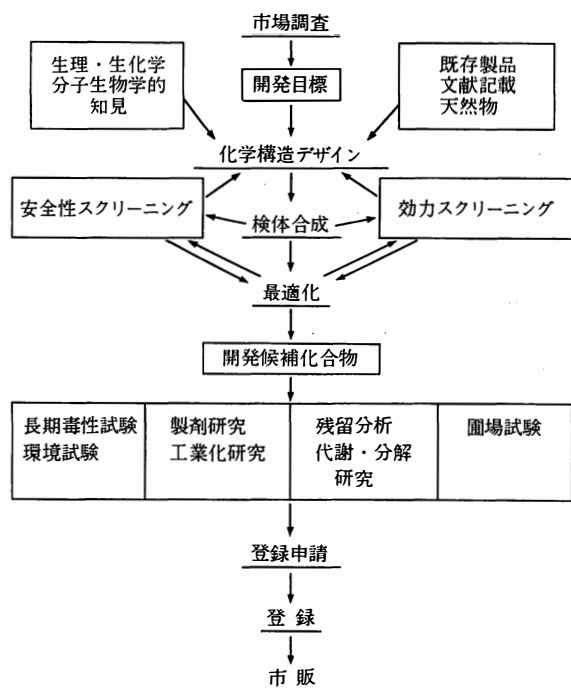


図-1 農薬の研究開発過程の概要

化によるものと考えられ、この傾向は今後も続くであろう。このような状況を踏まえて、いかに効率よく創製研究を進めるかが、これからの農薬企業の課題といえる。

1 目標設定

現在は主な市場は飽和に達し、以前のように新製品ならどの市場でも成功するという時代ではなくなった。競合のなかで市場を得るには、製品が既存剤より利点がなければならない。一方、限られた人的資源と資金は効率的に運用しなければならない。そのためには目標を決めて研究を重点思考的に進める必要がある。

まず、今後目標とすべき農薬は、以下のような性質を持たなければならないであろう。

①効力が的確、②非標的生物に選択性、③低薬量、④残留物が無害、⑤使用法が簡便・省力的、⑥製造時の省エネと少廃棄、⑦総合防除に適合、⑧抵抗性発達がない。

一方、開発の対象となる作物と有害生物は、企業の事業戦略によって異なってくる。一般的には、自社の製品構成のなかで欠けている部分の補強や、あまり強力でない他社品が使われている市場への参入をねらうことになる。ただし、研究投資の早期回収のために、主要作物市場(表-1)や、各種の作物で問題となる有害生物を対象として開発が進められることが多い。

このような目標を決めるには、製品化が予定される10年以上先の市場を予測しなければならない難しさがある。常に市場動向をさぐり、研究開発の各段階で目標を修正することも必要で、研究者にもいわゆるコマーシャル・マインドが要求される。

2 効力スクリーニング試験

生物活性評価試験は、研究開発の成否の鍵の一つを握っているといっても過言ではない。

生物の生理活性物質に対する反応には種選択性があるので、初期の試験から開発目標の有害生物種を組み込んだスクリーニング体系が必要となる。また、全く新規な

形の活性を見いだそうとするならば、それなりの試験法を編み出す必要があるが、そのような活性は初めから予見されるとは限らないので、試験担当者の鋭い観察力と洞察力が要求されるところである。

なお、一部の会社では、経費の節減、作業の省力化・安全性確保のために、供試植物の栽培作業や試験化合物の処理を自動化するようになってきた。

3 安全性スクリーニング

農薬の安全性に関する基準が厳しくなり、それに合わないために開発を断念した例は少なくない。このようなリスクを減らすために、最近の開発研究の早い段階で安全性評価が行われるようになってきている。

哺乳動物などに対する急性毒性や変異原性は、かなり以前から初期段階の化合物選別基準となっているが、現在は初期の効力試験とほとんど平行して環境安全性によって化合物を選別するために、残留、代謝、土壌・水中での挙動などについての指標値が簡単に得られるような試験が、常法として採用されるようになってきた。

4 候補化合物の探索

研究開発計画の成否は先導化合物にゆだねられており、ひいては事業の存続にもかかわってくることもある。

新農薬創製には、まず対象生物に活性をもつ化合物の母核構造を見いだし、これを先導(リード)化合物として化学的修飾を加え、その中から最適化合物を選ぶ。この過程は最も困難がつきまとう。研究者の創意、観察力、洞察力、異なった分野の密接な協力が求められる。

独創的な農薬を得るためには、今まで農薬としての活性が未知のリードを見つける必要がある。従来から、先導化合物として、ランダムに合成した化合物のスクリーニング試験での活性化合物、既存農薬、天然生理活性物質、特許も含む文献情報などが手掛かりとされてきた。これらのうち、既存農薬や文献情報は既知製品に類似した化学構造を与えることが多いが、より改善された性質の化合物を生み出した事例もかなり多い。

最近の作用機構研究、分子生物学やバイオテクノロジーの発達によって、生合理的アプローチ(biorational approach)の重要性が増してきている。バイオテクノロジーによって微量の生体構成分子を大量に入手し、X線回析などで分子構造を観察して、生物の生存に欠かせない酵素や受容体の分子構造を明らかにし、これら標的の活性部位を阻害するような化合物をデザインする。これら化合物は生物試験によって作用特性が調べられ、また生理・生化学的レベルでの活性も検討される。さらに安全性の検討もされる。これらの結果に基づいて先導化合物の化学構造はより望ましい性質を持つように修飾(最適化)されてゆく。この過程では、これらの情報に基づいて、量的構造活性相関(QSAR)の手法、コンピュータによるドラッグデザインなどを活用することにより、効

表-1 世界の主要作物栽培面積と農薬売上高(1992)

作物	作付面積 (100万ha)	売上高(億ドル)			
		全売上	殺虫剤	殺菌剤	除草剤
果樹・野菜	—	59.98	20.18	21.48	15.12
ムギ類	408.5	39.56	3.62	12.47	21.24
イネ	146.5	33.01	12.77	8.34	10.40
ワタ	33.4	26.96	17.70	—	5.00
トウモロコシ	132.5	25.96	5.30	—	19.40
ダイズ	56.1	19.91	2.07	—	19.40
ビート	8.5	7.81	1.65	—	5.30
ナタネ	2.0	4.03	—	—	2.75
その他	—	34.78	10.65	6.71	18.42
合計		252.00	74.00	49.00	114.40

Anon. (1993b) より作成

率的な構造デザインが行われるようになってきている。

5 圃場試験

最適化が進み、所定の効力が認められた化合物は、野外圃場試験で実用性が検討される。この段階でも候補品の市場価値をなるべく早く評価し、開発計画を確定するための方策がとられる。

欧米の農薬企業の多くは、圃場施設を自国外にも設け、異なった農業・気象条件下での効果を試験している。日本の一部の企業も独自でこのような組織を作りつつある。また、他国の会社との提携で試験を行う会社も多く、製品化されたときは提携先が得意とする地域でその製品を販売するといった施策がとられることが多い。

海外には農薬の受託試験を行うコンサルタント機関があり、国外に試験施設を持たない日本の会社などが海外開発のためにこれら機関を利用することが多い。これら機関は試験を行うだけでなく、市場情報、他国での登録要件や規制の状況など、開発の方向づけに必要な様々な情報も提供している。

III 新規農薬の現況

日本で1976年から1994年に登録された農薬有効成分の登録件数は、1980年以降ほぼ一定の割合で増えてきている(図-2)。殺虫剤と除草剤は外国企業のものが、一方殺菌剤は日本企業のものが多くなっている。両者の新製品創製力はあまり変わらないものと考えてよいであろう。事実、世界の1983～93年に上市された新規化合物の数で上位15社をみると、アメリカン・サイアナミド、BASF、バイエル、チバ、ダウエランコ、デュポン、ヘキスト、ローヌ・プーラン、サンド、シェル及びゼネカの11社が79種を製品化したが、石原産業、三共、住友化学及び武田が22種の製品化に成功している(Anon., 1994b)。

これら外国企業の年間売上高は10～28億ドルで、その10%を研究開発費に当てていると推察されている。上記の日本企業の年間売上高は3～4億ドルであり、その10%が研究開発費に当てられているとしても、絶対額は外国企業と比較してかなり少ない。小規模な研究体制で、日本企業がかなり高い効率でユニークな化合物の製品化に成功している理由を検証してみたいところである。

世界全体では1983～93年に年平均約14種、合計148種の新規有効成分が発売された。1970年代前期は年平均9種であった(Anon., 1994b)ので、前述の重点思考的アプローチが成功していることを示しているものと考えられる。低薬量(数10g/ha以下)で使用できる薬剤が増えてきているのもここ数年の特徴である。また、既知化学構造の発展によって生まれたものも多い。すなわち、殺虫剤(合計40種)は11種がピレスロイド、殺菌剤(同37種)は14種がトリアゾール、除草剤(同63種)は

16種がスルホニルウレアであった(Anon., 1994b)。最近上市されたか、製品化が近いと考えられる化合物のうち、特異的な構造のものとしては、殺虫剤のクロロニコチニル系(イミダクロプリド、ニテンピラム、NI25)、フィプロニル及びAC303630(ピロール系)、殺菌剤ではメトキシアクリレート系(ICIA5504, BAS490F, SSF126)をあげることができよう。

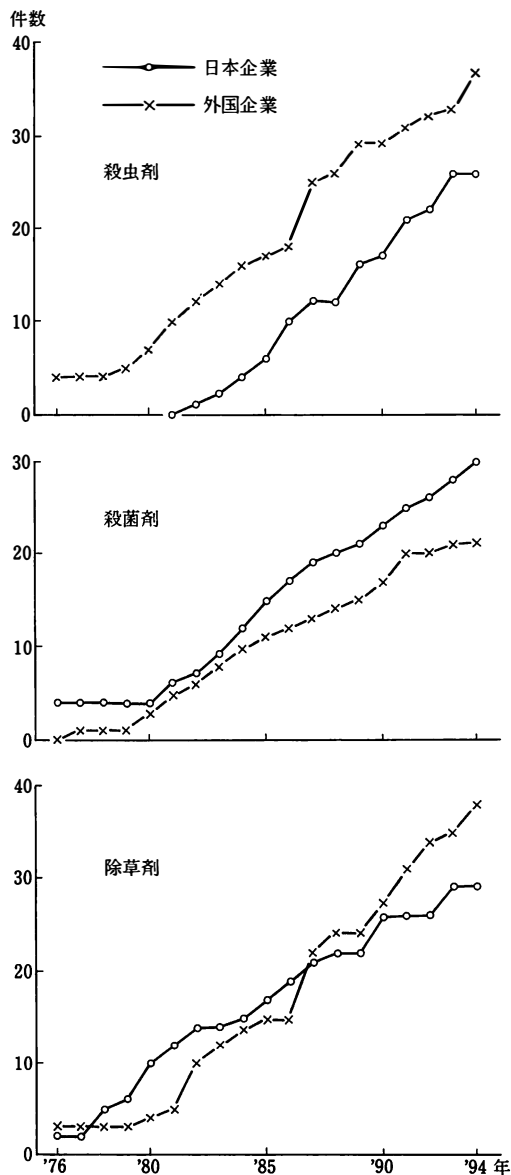


図-2 日本での農薬有効成分登録件数の推移(殺虫, 殺菌, 除草剤のみ表示。1994年は7月末現在)(杉本, 1993より作図)

IV バイオテクノロジー

ここ数年バイオテクノロジーによって開発が進んでいる作物保護技術として、生物農薬ならびに耐虫・耐病性作物及び除草剤耐性作物がある。これら技術は、環境問題にも対処できる技術としてだけではなく、農薬との組み合わせで新しい防除体系を構成する現実的なアプローチとして期待されている。ここでは生物農薬については他の資料(日経バイオテック, 1994)に譲り、多くの大手企業が力を入れている耐性作物開発の現況について述べる。

欧米の大手化学企業は、農薬以外の農業生産資材も多角的ビジネスの一環としてとらえ、種苗会社を積極的に買収するなど、事業の拡大を図りつつある。農薬事業とともに分子育種による耐性作物開発にも活発なのは、チバガイギー、デュポン、ヘキスト、モンサント、ローヌ・プーラン、サンド、ゼネカなどである。

世界の形質転換作物の野外試験認可件数は、1986 年の最初の認可から 1992 年までに 864 件に達し、1,185 圃場で試験が行われた。試験品種に導入された形質としては、除草剤耐性が最も多かった(表-2)。なお日本では、認可件数は 1992 年で 1 件、現在でも 8 件である。現在、世界全体ではダイズ、トウモロコシ、ナタネ及びワタの除草剤耐性、ジャガイモとトウモロコシのウイルス耐性、トウモロコシとジャガイモの耐虫性が主な開発目標になっているものとみられ、ここでも主要作物市場が開発目標になっていることをうかがわせる。

除草剤耐性品種は、主に非選択性除草剤を対象として開発されている。耐性品種作付により、雑草が実害を及ぼす時期まで除草剤施用を遅らせることができ、総薬量を低減できる。また、マイナー作物に適用できる選択性除草剤はほとんどないので、これら作物の除草剤耐性化によって除草が容易になるものと期待される。

耐病性については、各種ウイルスの外被タンパク質遺伝子導入によるウイルス病耐性品種が最もよく検討されている。現在ウイルス病防除剤はほとんどないので、きわめて有用な技術といえる。最近のモーゲン社(オランダ)による実用可能とみられる糸状菌耐性トマトの作出や、カトリック大学(ベルギー)とゼネカの抗糸状菌タンパク質遺伝子の利用計画など、今後、ウイルス以外に対する耐病性品種作出でも進展がみられるであろう。

耐虫性は現状ではほとんどの場合 *Bacillus thuringiensis* (Bt) の毒素遺伝子の導入によっている。Bt を農薬的に使用すると抵抗性害虫が現れる場合があるので、Bt 遺伝子導入作物でも同様のことが懸念される。今後は Bt 以外の遺伝子を求めることも必要であろう。

アメリカでは、既に除草剤耐性作物としてイミダゾリノン系除草剤耐性トウモロコシ、プロモキシニル耐性ワタなどが、さらに遺伝子操作で保存性を改良した生食用

表-2 1986~92 年の世界の形質転換作物野外試験件数中に占める形質転換の種類比率

形 質	比率 (%)
除草剤耐性	57.1
ウイルス耐性	13.3
耐虫性	10.4
糸状菌耐性	4.1
品質	8.4
雄性不稔	4.6
その他	2.0

Anon. (1993a)

トマトも認可された。USDA は、1993 年 4 月にトウモロコシ、ダイズなどの 6 種作物については組換え植物の野外試験を許可制から届出制に緩和したので、形質転換作物の開発には一層の拍車がかかっている。残念ながら日本での遺伝子組換え技術の植物保護への応用は、欧米より遅れているといわざるをえない。今後規制面にも配慮して、研究開発を促進する必要がある。

お わ り に

さる 8 月、バイエルとモンサントが新製品共同開発・販売を計画していると報じられた。大企業でも増大する研究開発費負担が財政を圧迫し、コスト削減のための合理化の動きが、一層本格化してきたことを示している。このところ頻繁な農薬企業の合併・再編成は、日本も含め世界的にさらに促進されるものと予測される。

さる 7 月にワシントン市で開かれた第 8 回 IUPAC 国際農薬化学会議の標語は“Options 2000”であった。2000 年代に向かって農業科学の選択すべき重要課題は、近い将来の人口増加に対処するための食糧の確保である。企業も植物保護技術の発展に努力するであろうが、そのためには科学技術の充実はもちろん、事業環境に適合するための経営的努力もしなければならなくなってきた。

引 用 文 献

- 1) 安東和彦 (1994) : 化学経済 1994. 3 月臨時増刊号 : 197~200.
- 2) Anon. (1993a) : Field Release of Transgenic Plants, OECD, Paris, 39pp.
- 3) Anon. (1993b) : Wood Mackenzie, Agrichemical Service, May 1993, Part 2.
- 4) Anon. (1994a) : Wood Mackenzie, Agrochemical Monitor No. 103 : 3~11.
- 5) Anon. (1994b) : Wood Mackenzie, Agrochemical Service Apr. 1994 : 1~36.
- 6) 日経バイオテック(編) (1994) : 日経バイオ年鑑 94, 日経 BP 社, 東京, 904pp.
- 7) 杉本良雄 (1993) : 農薬ビジネス No. 1074 : 2~3.