

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～(8)

ニテンピラム

住友化学株式会社 アグロ事業部マーケティング部 赤山 敦夫(あかやま あつお)

はじめに

ニテンピラムは住友化学株式会社(当時は武田薬品工業株式会社)が開発したネオニコチノイド系殺虫剤である。1995年11月28日に、ベストガード®の商品名で登録取得して以来20年あまりになる。その間、社内外の事情によってニテンピラムの位置付けが様々に変化してきた。

我が国の水稲面積は年々減少してきているが1985年には233万haもあり、農薬市場として現在以上に魅力的な分野であった。その頃、武田薬品工業株式会社(以下、武田薬品)は、水稲用の病害虫防除剤として鱗翅目防除剤のカルタップ塩酸塩(商品名:パダン®)、紋枯病防除剤バリダマイシンA(商品名:バリダシン®)を既に上市しており、いもち防除剤フェリムゾンを開発中であった。残る課題はウンカ防除剤と水稲用除草剤であった。その水稲用除草剤としてイマズスルフロンを、1993年12月に登録取得していたことから、ウンカ類に卓効を示すニテンピラムの登録取得によって、水稲での品揃えが大いに充実することになった。

ところが、武田薬品はニテンピラムに続いて約1年遅れで合成されたクロチアニジンを開発し、それによって、ウンカ防除剤として開発したニテンピラム粉剤の販売を中止することになるのである。

2016年3月に筆者は還暦を迎え住友化学株式会社を定年退職した。その節目にあたり、入社間もないころの思い出を以下に綴る。創製研究に携わる若い方々の参考になれば望外の喜びである。

I 創製研究

1 化合物合成

1980年代中ごろ、武田薬品は、鱗翅目防除剤カルタップ塩酸塩と組合せる半翅目用殺虫剤の創製を強く望んでいた。水田用除草剤イマズスルフロンの開発に一定の

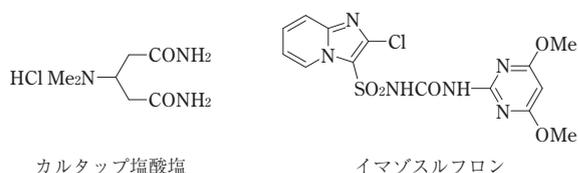


図-1

目処がついたことから、同社では研究陣の主力を半翅目用殺虫剤の探索に投入した(図-1)。

ちょうどそのころ、当時の日本特殊農薬製造株式会社(現在のバイエルクロップサイエンス株式会社)からニトロ基を有する複素環化合物に関する多数の特許が出願・公開された。これらの特許中の化合物には、後にネオニコチノイド系と呼ばれる一連の化合物の草分けとなるイミダクロプリドも含まれていた。その中の比較的初期の化合物1を合成したところ、ウンカ・ヨコバイ類やアブラムシ類に強い活性を示すことがわかった。奇遇にも、ほぼ同時期に武田薬品におけるランダムスクリーニングによって、1と同じくニトロメチレン基を有する化合物2および3が半翅目害虫に活性を示すことが見いだされた。ネオニコチノイドは1970年代後半に発表されたニチアジン(シェル社)がその発端であるが、シェル社は活性の発現にはニトロメチレンの結合部位でのヘテロ環状構造が重要であると報告していた(Soloway et al., 1978)。しかしながら武田薬品での結果はこの結論とは異なっていた。さらに医薬品である抗潰瘍剤ラニチジンがニトロメチレン基を有する鎖状構造であることに、医薬品メーカーでもある武田薬品の合成研究者は気付いていた(図-2)。

これらのことから、日本特殊農薬製造の特許化合物における環状構造は不要ではないかと推測し、環を開いた形の化合物4を合成したところ、思惑通りウンカ類・アブラムシ類に高い効果を示した。次のステップとして4をリード化合物として構造展開がなされ、最適化研究の

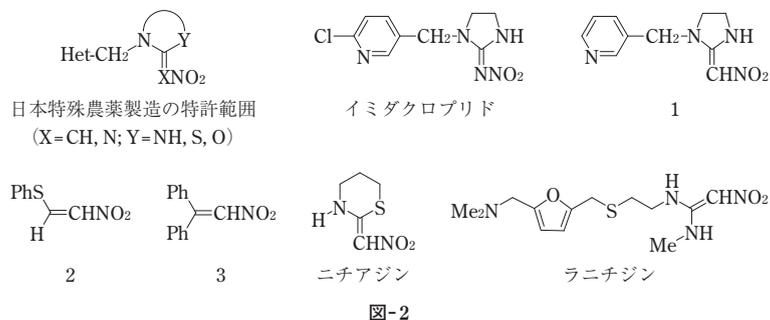


図-2

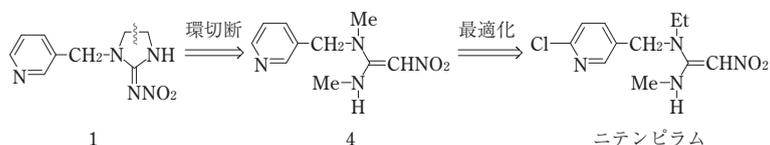


図-3

結果ニテンピラムに到達した (図-3)。

ニテンピラムを含む特許は1987年8月1日に出願され、ヨーロッパ出願が世界で最も早く公開された(1989年2月8日)。ところが同日に公開された他社出願の抄録を見た研究者の顔が一瞬凍りついた。なんとその出願はニテンピラムの特許請求範囲に含んでいたのである。

しかし、優先権主張日は武田薬品のほうが6日早いことや明細書の内容(他社出願にはニテンピラムについての具体的な記載はない)が確認できたので、胸をなでおろしたのであった。実際、やや揉めた国もあったものの、結果として武田薬品は出願したすべての国においてニテンピラムに関する特許権を取得することができた。

特許出願のタイミングの難しさを改めて感じさせる一幕であった。

2 生物評価

筆者は入社以来3年間、京都府福知山市にあった農場で殺虫剤効力評価試験を担当した後、京都市内にあった研究所に移って殺虫剤のスクリーニング試験を担当した。ニトロメチレン系化合物の評価が開始されて間もないころであった。

スクリーニング担当となって間もなく、トビイロウンカの評価システムを改良した。当時のウンカ防除剤は成幼虫の密度を抑制する効力は高くても、植物体組織内に産まれた卵からふ化した幼虫に対する殺虫効果が低く、そのために複数回の防除が必要であった。一方で、トビイロウンカは8月以降は水田に移入してこないため、卵、幼虫、成虫のすべてに有効な薬剤であれば、見かけ上は長い残効期間を得ることができる。そこで、ポットで栽

培した有効分げつ期～最高分げつ期のイネに産卵期のトビイロウンカ雌成虫を放虫して産卵させた後に幼虫を接種したものを用意し、それに検体溶液を散布あるいは水面施用する方法で化合物の効力を評価した。圃場から、その一部を切り取って温室内に再現する、という考え方である。

その評価システムが稼働し始めたとき、ニトロメチレン系化合物の殺虫活性が高まってきたタイミングが一致した。ニトロメチレン系化合物には殺卵活性はなかったが、ふ化直後の幼虫に対する活性が高く、散布や水面施用で処理したときに存在する幼虫は勿論、卵に由来する幼虫にも高い効果を発現した。

同時に、アブラムシ類に対する活性も高まり、茎葉散布ばかりでなく土壌灌注によっても有効性が確認できる化合物が次々と合成された。こうなると場所も労力も不足してくるが、スクリーニング担当者としては忙しくても楽しい毎日を過ごすことになる。

トビイロウンカとアブラムシ類とでは最も高い効力を示した化合物が異なった。欧米での展開を考慮するとアブラムシ剤の重要度が高くなるが、当初からの目的通り、トビイロウンカに対する効力で最終選抜がなされた。こうしてニテンピラムが選ばれることになったのである。

ニコチン性アセチルコリン受容体に作用するカルタップ塩酸塩(采女, 2003)のパートナー化合物として選ばれた化合物が、アンタゴニストとアゴニストという違いがあるものの、カルタップ塩酸塩と同じ受容体を標的部位とする、という不思議な巡り合わせを感じさせる結果

となったのである。

II 順調な開発

ニテンピラムが候補化合物として選抜されてからはトントン拍子で開発が進んでいった。

実は私の知らないところで担当者が苦勞していたのかもしれないが、生物評価、合成法、各種安全性試験等、大きな問題は何かも発生しなかった。これほど順調に進むことは稀有の例であろうと思えるほどであり、登録申請後もスムーズに進み、1994年8月9日の申請からわずか1年4か月足らずで登録されたのである。

ニテンピラムは植物体への浸透性と移行性に優れた化合物である。土壤処理など植物体内に取り込ませた場合は長期の残効を示す。光分解を受けやすいニトロメチレン骨格をもっているが、茎葉散布でも適度な残効がある。

根部から植物体内に吸収されやすい化合物でありながら、ニテンピラムは植物安全性が非常に高いという、土壤処理剤にとって好ましい特性を有している。そのため、各種の食用作物に土壤処理による登録を拡大していったが、花き類・観葉植物というグループ化作物への登録拡大も安心して進めることができた。

III 上市後の状況変化

1 トビイロウンカの発生量変動

1970年代にはIRRI（国際稲研究所）が開発した多収米品種の栽培が盛んになったが、その栽培には肥料の多投入が必要であった。そしてトビイロウンカ感受性イネであったため、東南アジアでトビイロウンカが猛威を振るうことになった。肥料と同時に農薬の多投入も必要になったが、有機リン剤やカーバメイト剤に抵抗性を発達させたトビイロウンカによる被害が大きな問題となった。国内でも中国大陸から飛来するトビイロウンカによって毎年のように坪枯れが発生する状況が続き、ウンカ類防除剤は大きな市場になっていた。

ところが、皮肉なことに、ニテンピラムを登録申請したところから2004年までの約10年間は、中国大陸からの飛来数が減少し、またイミダクロプリドによる育苗箱処理の登場によってトビイロウンカの発生面積は激減したのである（松村，2014）。

2 クロチアニジンの開発決心とニテンピラム

ニテンピラムが合成された翌年にはクロチアニジンが合成されていた（采女ら，2006）。

カルタップ塩酸塩の育苗箱処理を普及させていたこともあり、浸透移行性があるニテンピラムにも育苗箱処理によるウンカ防除が期待された。処理したイネ苗を水田

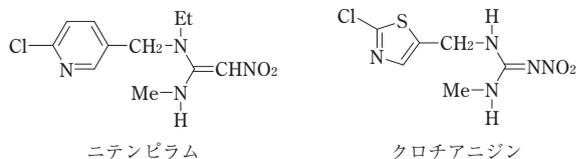


図-4

に定植し、トビイロウンカを放虫したところ、見事に効かず、箱処理によるウンカ防除はやはり夢かと思っていた。ところがその後、イミダクロプリドが箱処理でウンカ類に有効というデータが日種防委託試験で得られているのを知って衝撃を受けることになる。

クロチアニジンは初期の段階では、ニテンピラムと差別化がなかなか進まないなどの問題もあって、会社上層部の開発決心を引き出すのに苦勞していた。

クロチアニジンであれば箱処理剤として開発可能であり、また、クロチアニジンはニテンピラムより殺虫スペクトラムが広く、その後の試験によって米国トウモロコシの重要害虫 Corn rootworm に大きな市場が期待できることがわかり、バイエルクロップサイエンス社と共同で開発することがようやく決まった（図-4）。

そうすると、会社としてはクロチアニジンに注力することとなり、水稻の茎葉散布分野においてもトビイロウンカに対する効力でやや勝るクロチアニジンでニテンピラムの水稻用粉剤を置き換えることになった。こうしてニテンピラムのウンカ剤としての寿命を閉じることになり、粉剤は販売中止となった。

3 ネオニコチノイド抵抗性害虫の出現

2005年に日本の各地でトビイロウンカによる坪枯れが発生した。飛来源となっている中国南部やベトナム北部での防除薬剤多使用による抵抗性発達が原因であった。

ニテンピラムはIRACによる作用機構分類で、グループ4A（ネオニコチノイド系）に分類されている。

2010年に長崎県で採集したトビイロウンカの感受性をグループ4Aに属する4種類の化合物について調べたところ、抵抗性比（R/S）は化合物によって大きく変動し、ニテンピラムに対する感受性低下は認められなかった（図-5）。

トビイロウンカの場合、抵抗性発達の要因は薬剤代謝酵素活性の増大によるとされている（PUINEAN et al, 2010）。標的部位の変異による抵抗性の場合、同じ作用機構をもつ薬剤が交差抵抗性を示す場合が多いが、代謝酵素活性の増大による抵抗性では必ずしも作用機構の相同性と交差抵抗性は一致しない。それにしても、ネオニコチノイド系A剤の509倍に対して、ニテンピラムで

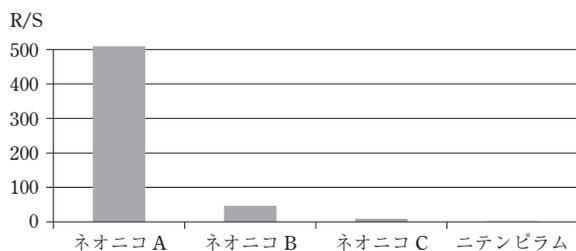


図-5 トビイロウンカ (2010年, 長崎県産) に対する抵抗性比 (R/S)

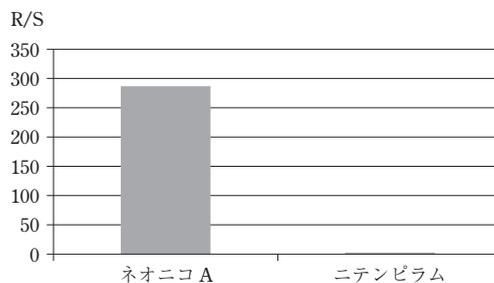


図-6 タバココナジラミ (2005年, 熊本県産) に対する抵抗性比 (R/S)

は1.2倍というR/S比の差には驚かされた。そして、クロチアニジンに置き換えられ、製造中止していたニテンピラムの水稲用粉剤が抵抗性ウンカの防除剤として復活したのである。

2005年ころからタバココナジラミ・バイオタイプQの国内発生が明らかになり、その分布は急速に拡大していった(樋口, 2014)。タバココナジラミ感受性系統と比較したR/Sは、トビイロウンカの場合と似た傾向を示し、ネオニコチノイド系薬剤の中でもニテンピラムのR/Sは低い値であった。この害虫は有効な薬剤がごく限られた難防除害虫であったため、ニテンピラムは各地で活用いただくことができた。こうしてニテンピラムはその強い生命力を見せてくれたのである(図-6)。

おわりに

かつて日本の水稲の最大の害虫はニカメチュウであった。武田薬品が1962年に上市したカルタップ塩酸塩はニカメイチュウ防除剤として開発された化合物であった。そのニカメイチュウが急速に害虫としての地位を低下させたが、代わりに重要害虫となったコブノメイガによってカルタップ塩酸塩の販売は維持された。そして、侵入害虫イネミズゾウムシ、近年では東日本の重要害虫となったイネドロオイムシに対する防除剤として、時代とともに役割を変えながら、発売から50年以上に亘って愛顧いただいている。

ニテンピラムはカルタップ塩酸塩と組合せるウンカ防除剤として開発されたが、ウンカ防除用粉剤の販売を中

止したこともあって、アブラムシ類などの吸汁性畑作害虫の防除剤として販売を維持している。順調すぎる開発の後に試練があったが、不思議な幸運に恵まれた化合物である。

新規化合物の創製研究では、明確なターゲットが設定される場合が多い。しかし、時代が変われば害虫も変わる。そこで、上市後の柔軟性を考慮すると、ある程度の殺虫スペクトラムの広さが必要となる。殺虫スペクトラムの広さは一方で天敵など非標的昆虫への影響リスクに結びつく。筆者は、種子処理や土壌処理によって長期の残効を発現し、茎葉散布では、植物体表面、土壌表面、表層水中で速やかに分解・消失しながらも、標的生物の密度を長期に亘って抑制する、そういう化合物が理想的と考えている。ニテンピラムは、その優れた浸透移行性などによって、筆者が理想とする化合物に近い性質をもった化合物である。この薬剤が、今後もその役割を変えていくかもしれないが、我が国の農作物の生産に役立ち続けてくれることを期待している。

引用文献

- 1) 樋口聡志 (2014): 日本応用動物昆虫学会誌 58(4): 333 ~ 341.
- 2) 松村正哉 (2014): 日本農薬学会誌 39(1): 41 ~ 47.
- 3) PUINEANA A. M. et al. (2010): Pesticide Biochemistry and Physiology 97(2): 129 ~ 132.
- 4) SOLOWAY S. B. et al. (1978): Advances in Pesticide Science, Part 2, Pergamon Press, Oxford, p.206 ~ 217.
- 5) 采女英樹 (2003): 日本の農薬開発, 日本農薬学会 21世紀記念事業出版編集委員編, ソフトサイエンス社, 東京, p.117 ~ 130.
- 6) ———ら (2006): 住友化学 2006-II: 20 ~ 33.