

マンデストロビンの研究開発

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

廣 富 大

植 田 展 仁

木 口 奏

広 田 将 司

生物環境科学研究所

岩 下 勝 将

小 高 理 香

Research and Development of a Novel Fungicide ‘Mandestrobin’

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Dai HIROTOMI

Nobuhito UEDA

So KIGUCHI

Masaji HIROTA

Environmental Health Science Laboratory

Katsumasa IWASHITA

Rika KODAKA

Mandestrobin is a novel fungicide having a methoxyacetamid structure which has been commercially developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd. Mandestrobin has good fungicidal properties, such as a broad antifungal activity spectrum, preventive efficacy, curative efficacy, translaminar ability, long lasting activity, good rainfastness, and low risk of phytotoxicity against major crops. Mandestrobin also shows safer profiles for human health and the environment. In Japan, a formulated product, SCLEA[®] flowable, has been registered since 2015 and was launched in 2016. Mandestrobin is also under commercial development in EU countries, USA, Canada, Brazil, Australia and Korea, with trademarks such as INTUITY[®].

はじめに

ストロビルリン系化合物は植物病原菌の細胞呼吸阻害剤の一種である Quinone outside Inhibitor (以下、QoI) として知られ、同様の作用機作を持つ化合物は現在、FRAC MoA poster¹⁾に収載されているだけでも20を数える。全世界の殺菌剤の売り上げを作用機作別に解析するとQoIは殺菌剤全体の約23%を占め²⁾最大であり、最も主要な農業用殺菌剤系統の一つである。当然、日本国内でも重要な系統であり、1997年の国内初となるQoI剤の農薬登録（クレソキシムメチル、BASF社）から20年目を迎えた現在でも10%程度のシェアを占める³⁾。

このような状況を踏まえ、当社として初めて開発したストロビルリン系化合物がマンデストロビン（2013年4月に一般名を取得）である（Fig. 1）。本化合物は国内では2015年9月に農薬登録を受け、2016年1月に「スクレア[®]フロアブル」（マンデストロビン40%水和剤）とし

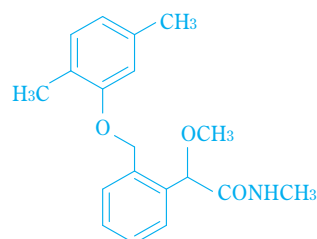


Fig. 1 Chemical structure of mandestrobin

て販売開始した。海外では、2015年10月に韓国において農薬原体としての登録がなされ、現在、製品（製剤）の登録認可を待っている状態である。2015年12月には、EUにおいて農薬有効成分として承認を受けた後、EU域内諸国での登録に向け、当局による評価を受けている段階である。2016年5月にはカナダで原体および製剤の両方での登録が認可された。米国、ブラジル、オーストラリア等でも農薬登録申請を済ませ、登録を待っている状

況であるが、さらなる地域展開を目指し、その他の国でも評価や開発を進めている。商品名は「INTUITY®」を代表に、地域や用途により複数使用する予定である。

本剤の特徴として、被害の大きい菌核病や果樹類黒星病等を中心に幅広い作物病害に有効である点、さらに作物への薬害リスクが低く様々な作物栽培場面で施用可能である点等が挙げられる。本稿ではその効力、製造法、物理化学的性質、製剤、哺乳類や環境に対する安全性について報告する。

開発の経緯

マンデストロビンは塩野義製薬株式会社で見出された、マンデル酸骨格が特徴的な新規メトキシアセトアミド系化合物である。本化合物は2004年から住友商事株式会社の仲介をうけ当社にて導入評価を開始したが、当初はラセミ体（マンデストロビン）およびその光学異性体の同時評価体制を取っていた。最終的に欧州ナタネ菌核病分野での総合的な性能評価から、マンデストロビンを選抜し、当社は本化合物に関する特許（当時は住友商事株式会社が保有）の譲渡を受けた。

製造法

マンデストロビンはマンデル酸誘導体骨格を有する。製造方法については、Fig. 2に示すように、安価原料からマンデル酸誘導体を製造する工程で使用する増炭反応の選択によって多数の選択肢がある。例えば、ハロゲン化アリールからの2炭素増炭、カルボン酸やアルデヒドの1炭素増炭、などが挙げられるが、精力的に検

討を行い、高収率、高効率でマンデストロビンを得る工業的製造方法を確立した。

生物効果

1. 抗菌スペクトラム

マンデストロビンは重要な作物病原性糸状菌の多くに抗菌活性を示し、広スペクトラムを有する。なかでも、*Sclerotinia*属（菌核病菌等）、*Monilinia*属（果樹類灰星病菌等）等のキンカクキン科（Sclerotiniaceae）、

Table 1 Antifungal activity of mandestrobin

Class	Fungal species	EC ₅₀ (ppm)
Ascomycetes	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0.022
	<i>Monilinia fructicola</i>	0.034
	<i>Monilinia laxa</i>	0.016
	<i>Monilinia fructigena</i>	0.075
	<i>Venturia inaequalis</i>	0.0082
	<i>Venturia nashicola</i>	0.065
	<i>Diplocarpon mali</i>	0.062
	<i>Diaporthe citri</i>	0.18
Fungi Imperfecti	<i>Phomopsis</i> sp.	0.019
	<i>Phomopsis vexans</i>	0.014
	<i>Phomopsis fuskii</i>	0.043
	<i>Alternaria alternata</i>	0.55
	<i>Botrytis cinerea</i>	0.024
	<i>Colletotrichum gossypii</i>	0.084
	<i>Colletotrichum phaseolorum</i>	0.13
	<i>Colletotrichum simmondsii</i>	0.061
	<i>Corynespora cassicola</i>	0.073
	<i>Cercospora kikuchii</i>	0.42
	<i>Septoria glycines</i>	0.93
Basidiomycetes	<i>Rhizoctonia solani</i>	0.45
Oomycetes	<i>Pythium graminicola</i>	> 5.0

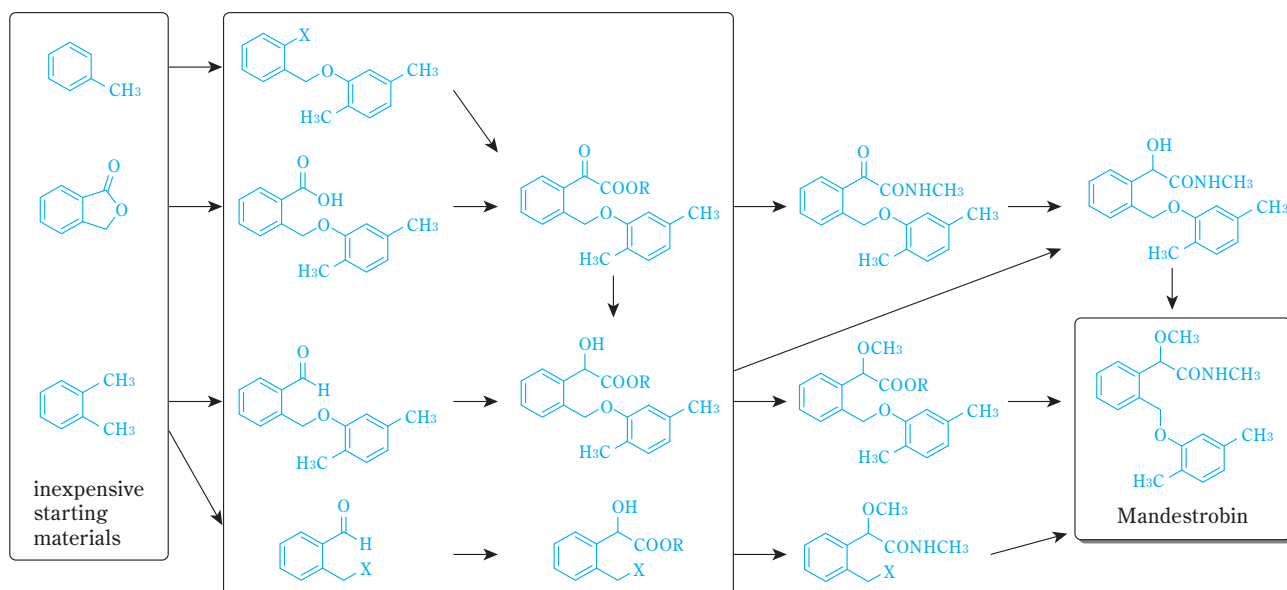


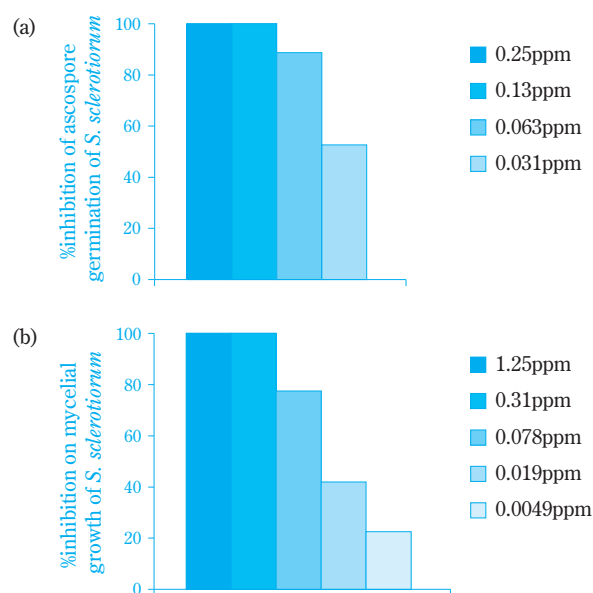
Fig. 2 Synthesis route of mandestrobin

*Venturia*属（果樹類黒星病等）等のベンツリア科（*Venturiaceae*）および不完全菌類である*Phomopsis*属菌等の菌種に高い抗菌活性を示した（Table 1）。

2. 作用特性

(1) 菌核病菌に対する胞子発芽阻害、菌糸生育阻害

マンデストロビンを0.031～0.25ppm含有する素寒天培地に、菌核病菌の子のう胞子を接種し、18℃暗所で24時間培養した後に、顕微鏡を用いて子のう胞子発芽の有無を観察した。その結果、マンデストロビンは高い発芽阻害活性を示し、0.13ppmで完全に発芽を阻害



(a) Medium: water agar, Incubation temperature: 18°C, Incubation time: 24hours

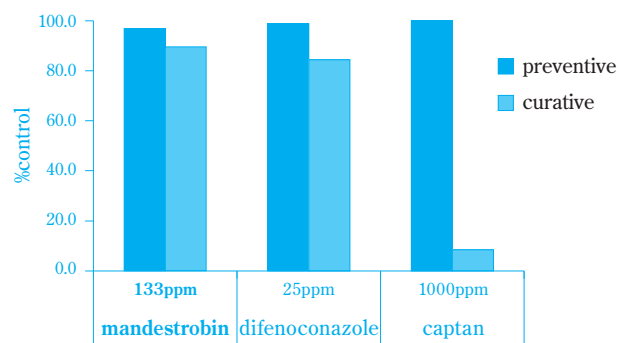
(b) Medium: PDA containing 100ppm of SHAM, Incubation temperature: 18°C, Incubation time: 48hours

Fig. 3 Inhibitory activity of mandestrobin against (a) ascospore germination or (b) mycelial growth of *S. sclerotiorum*

した（Fig. 3 (a)）。また、マンデストロビンを0.0049～1.25ppm含有するPDA培地（サリチルヒドロキシ酸メチル（SHAM）100ppmを含む）に、別途培養した菌核病菌菌糸寒天片を接種し、18℃で48時間培養した後に、菌糸伸長を測定した。その結果、マンデストロビンは高い菌糸伸長阻害効果を示し、0.31ppmで完全に菌糸伸長を阻害した（Fig. 3 (b)）。

(2) 予防効果

マンデストロビンは室内予防試験において、ダイズ菌核病に対して、日本国内の蔬菜分野登録濃度（200ppm）の1/2の濃度でも、防除価90程度の高い効果を有していた（Fig. 4）。またナシ黒星病に対しても、日本国内の果樹での登録下限濃度（133ppm）で防除価97の高い効果を有していた（Fig. 5）。

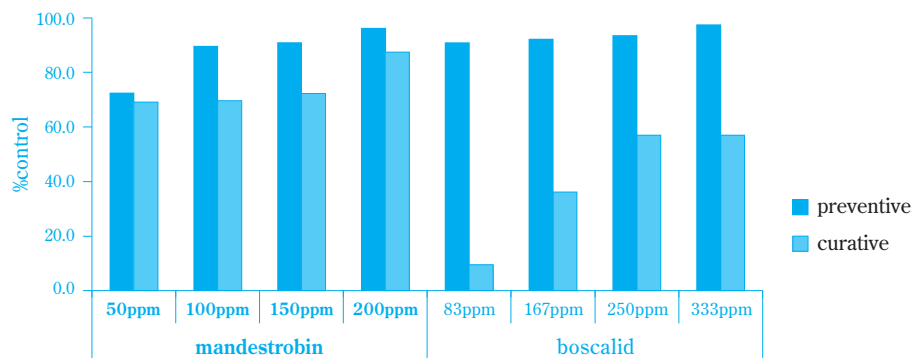


Reference compounds: difenoconazole as commercial standard effective both in preventive and curative condition. captan is the one effective in preventive condition.

Preventive: *V. nashicola* was inoculated 2 days after fungicide application.

Curative: *V. nashicola* was inoculated 6 days before fungicide application.

Fig. 5 Preventive and curative efficacy of mandestrobin against scab on Japanese pear



Reference compound: boscalid as commercial standard

Preventive: *S. sclerotiorum* was inoculated 1 day after fungicide application.

Curative: *S. sclerotiorum* was inoculated 2 days before fungicide application.

Assessment: radius of each lesion was measured (3 replications per treatment).

Fig. 4 Preventive and curative efficacy of mandestrobin against sclerotinia rot on soybean

(3) 治療効果

マンデストロビンは治療効果試験（病原菌の感染後、薬剤処理する試験）において、ダイズ菌核病に対して、日本国内の登録濃度（200ppm）で防除価90以上の高い効力を示し、登録濃度の1/4の低濃度でも、防除価70前後の効力を有していた（Fig. 4）。またナシ黒星病に対しても登録下限濃度（133ppm）で防除価80以上の高い効力を示した（Fig. 5）。これらの結果は、マンデストロビンは、病原菌の感染初期であれば、その発病を抑制できることを示している。本性質を有することは、実用場面において、病害の初発後に本剤を処理しても、高い防除効果が期待できることを示唆している。

(4) 浸達性

マンデストロビンは浸達性試験（葉表に薬剤処理し、葉裏に病原菌を接種する試験）において、ダイズ菌核病に対して、日本国内の登録濃度（200ppm）の1/2の濃度でも、防除価70以上の効果を有していた（Fig. 6）。この結果は、マンデストロビンは処理後速やかに植物体内に吸収され、未処理面にも移行することを示している。本性質を有することは、実用場面において、薬剤の処理面に多少の偏りがあっても、葉全面において防除効果が期待できることを示唆している。

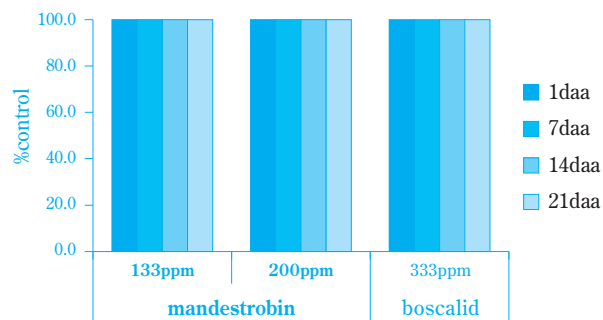
(5) 残効性

マンデストロビンは室内21日間残効性試験において、ダイズ菌核病に対して、日本国内の登録濃度（200ppm）の2/3の濃度でも、防除価100の高い効果を有していた（Fig. 7）。

(6) 耐雨性

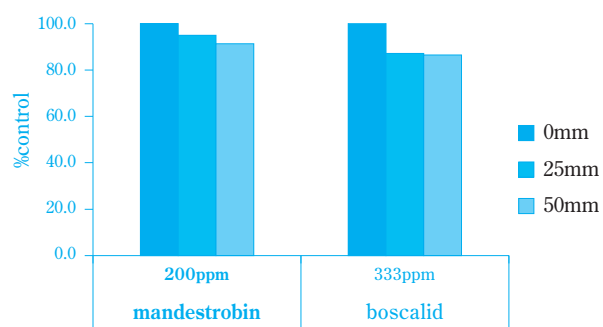
マンデストロビンは、耐雨性試験において、ダイズ菌核病に対して、散布1日後に合計50mm（25mm/時間）の人工降雨処理を実施した条件においても、日本

国内の登録濃度（200ppm）で防除価80以上の高い効果を示した（Fig. 8）。またナシ黒星病に対しては、散布2日後に合計25mm（25mm/時間）の人工降雨を実



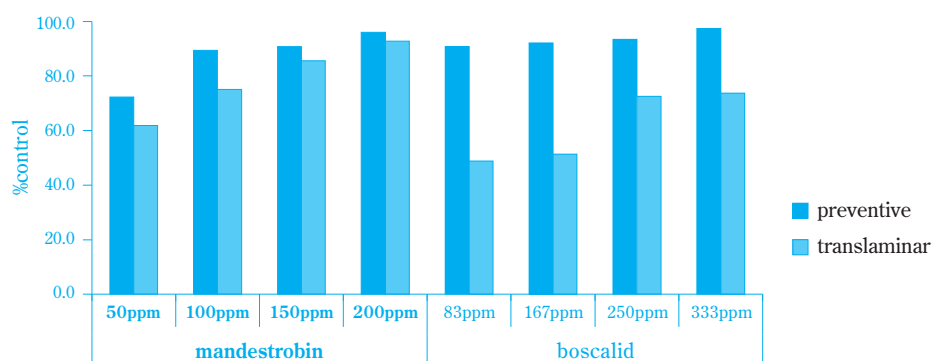
Reference compound: boscalid as commercial standard
S. sclerotiorum was inoculated 1,7,14 and 21 day(s) after application (daa).

Fig. 7 Residual activity of mandestrobin against sclerotinia rot on soybean



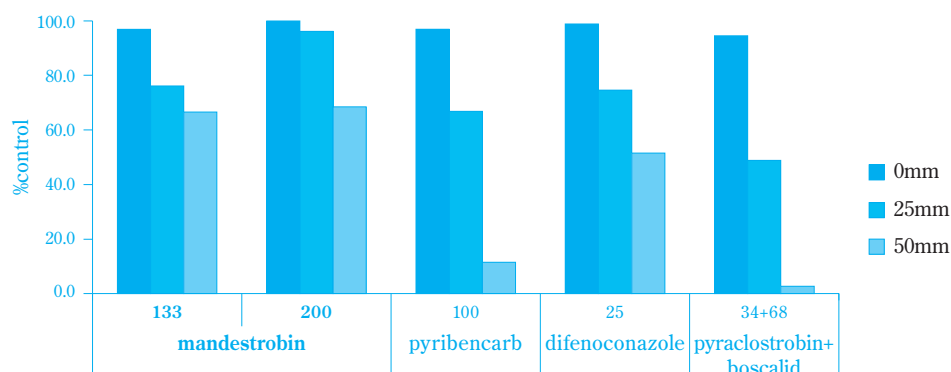
Reference compound: boscalid as commercial standard
 Rainfall: artificial rainfall was conducted at 1 day after fungicide application. The amount of the rainfall adjusted to 25mm/hour to 50mm/2hours.
 Inoculation: *S. sclerotiorum* was inoculated after the droplet on the leaf dried.

Fig. 8 Rainfastness of mandestrobin against sclerotinia rot on soybean



Reference compound: boscalid as commercial standard
 Application: foliar application against adaxial side of leaves was conducted.
 Inoculation: *S. sclerotiorum* was inoculated on adaxial side (preventive) or abaxial side (translaminar) of leaves 1 day after the application.

Fig. 6 Translaminar activity of mandestrobin against sclerotinia rot on soybean



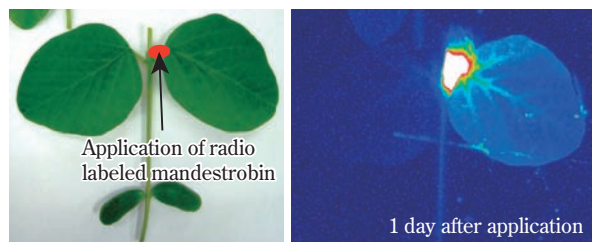
Reference compounds: pyribencarb, difenoconazole and pyraclostrobin+boscalid as commercial standards
 Rainfall: artificial rainfall was conducted at 2 days after application. The amount of the rainfall adjusted to 25mm/hour to 50mm/2hours.
 Inoculation: *V. nashicola* was inoculated 1 day after artificial rainfall.

Fig. 9 Rainfastness of mandestrobin against scab on Japanese pear

施した条件において、登録下限濃度（133ppm）でも70%以上、また登録上限（200ppm）では90%以上の高い効果を示した（Fig. 9）。

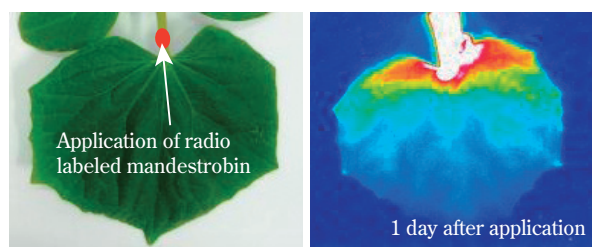
(7) 浸透移行性

¹⁴C標識マンデストロビンをダイズ初生葉及びキュウリ本葉の基部に塗り付け処理し、オートラジオグラフにてマンデストロビンの植物体における動態を調査し



Application: radio labeled mandestrobin suspension was applied on the petiole.
 Assessment: 1 day after application, radioactivity was visualized by imaging analyzer.

Fig. 10 Autoradiograph of soybean treated with radio labeled mandestrobin



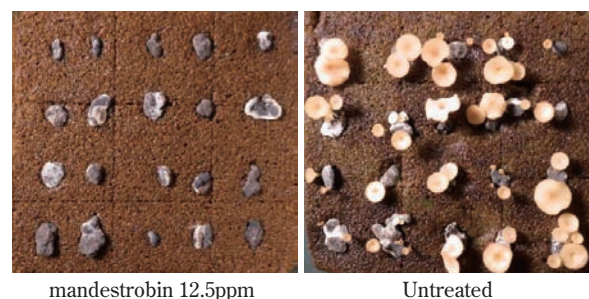
Application: radio labeled mandestrobin suspension was applied on the petiole.
 Assessment: 1 day after application, radioactivity was visualized by imaging analyzer.

Fig. 11 Autoradiograph of cucumber treated with radio labeled mandestrobin

た。処理1日後には葉内において葉先端への移行が確認され、マンデストロビンは浸透移行性を有することが明らかとなった（Fig. 10, 11）。実場面では、植物が繁茂し散布むらが生じやすい為、未処理部位への浸透移行性が求められる条件や、適切なタイミングで散布ができず治療効果が求められる条件があるが、マンデストロビンの浸透移行性は、このような条件においても優れた効果の発揮に寄与すると推察される。

(8) 菌核病菌の子のう盤形成阻害活性

菌核病菌は発病に好適な条件になると、菌核から子のう盤を形成し、更に子のう盤上に第一次感染源となる子のう胞子を形成する。マンデストロビンを12.5～200ppm含む希釈液に、菌核を1分間浸漬し、その後の子のう盤形成を評価した。その結果、マンデストロビンは12.5ppmで子のう盤形成を完全に阻害した（Fig. 12）。マンデストロビンの子のう盤形成阻害効果は、初期感染源量の低減に繋がると推察される。



Treatment: sclerotia of *S. sclerotiorum* were immersed into mandestrobin suspension for 1 minute.
 Incubation: 1month at 15°C.
 Assessment: the apothecial development on sclerotia (20 sclerotia/treatment) was evaluated. (UTC: 100%).

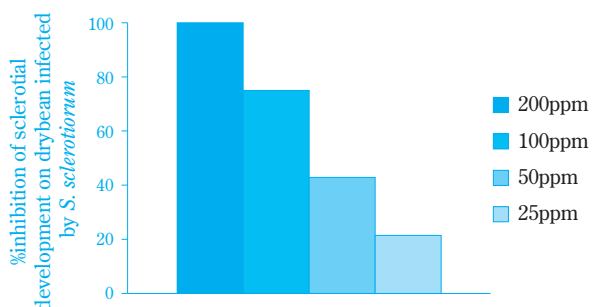
Fig. 12 Rate of apothecial development on sclerotia in treated and untreated with mandestrobin

(9) 菌核形成阻止

菌核病菌は罹病植物上で菌核を形成し、この菌核が越冬し翌年の感染源となる。インゲンに菌核病菌子のう胞子を接種し、発病が十分に確認された接種5日後にマンデストロビンを散布処理し、菌核形成阻害効果を評価した。その結果、マンデストロビンは濃度依存的に菌核形成阻害効果を示し、登録濃度である200ppmで完全に菌核形成を阻害した (Fig. 13)。マンデストロビンの菌核形成阻害効果は、越冬感染源を減らし、翌年の発病圧低下に寄与し得ると推察される。

(10) 菌核病菌生活環への影響

マンデストロビンは、胞子発芽、菌糸伸長、菌核形成、及び子のう盤形成といった菌核病菌の生活環にお



Inoculation: ascospore suspension was inoculated to drybean.
Application: 5 days after inoculation, mandestrobin suspension was applied to drybean.
Assessment: 16 days after incubation, the number of sclerotia on infected drybean was counted. (UTC average: 9.3 sclerotia/plant)

Fig. 13 Inhibitory activity of mandestrobin against sclerotia production on drybean infected by *S. sclerotiorum*

けるほぼ全てのステージに対して阻害効果を有し、実場面の様々なタイミングで菌核病菌に対する効果が期待された (Fig. 14)。

(11) 作用機作

マンデストロビンのその構造やスペクトラムから、主たる作用機作として植物病原菌のミトコンドリア Complex-III 阻害活性を有すると推察された。これを証明するために、マンデストロビンのミトコンドリア電子伝達系阻害活性を評価した。菌核病菌のミトコンドリア粗分画を用いて、①NADHを基質とした Complex-I から Complex-III への電子伝達系阻害活性、及び②Cytochrome C還元活性を用いた Complex-II から Complex-III への電子伝達系阻害活性を評価したところ、マンデストロビンはいずれに対しても高い阻害活性 (EC₅₀: ①99nM, ②50nM) を示した (Fig. 15 (a), Fig. 15 (b))。以上の結果から、マンデストロビンの作用機作が Complex-III 阻害であることが明らかとなった。

なお、Complex-III 阻害剤には、主に QoI と QiI (Quinone inside Inhibitor) が知られているが、マンデストロビンは QoI 殺菌剤と共通の部分構造を有しているため、QoI 剤であると推察している。

(12) 作物への安全性

既存ストロビルリン系殺菌剤は、過剰に投与した場合や、樹勢が弱い場合、または薬剤感受性の高い生育ステージで処理した場合などに、葉の黄化や生育抑制などの薬害症状を引き起こすことが知られている。一方、

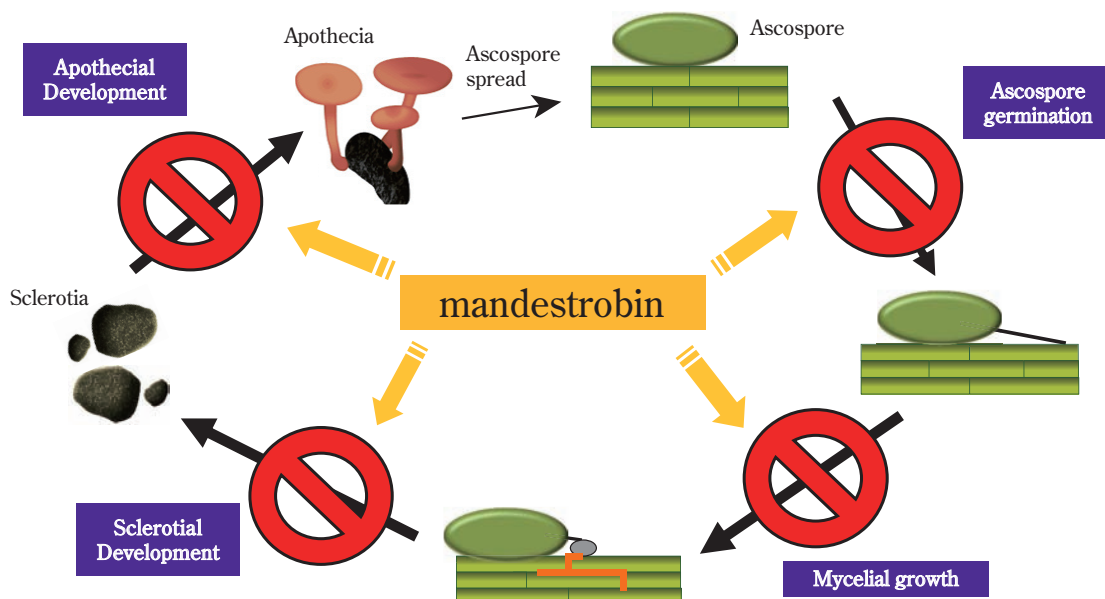
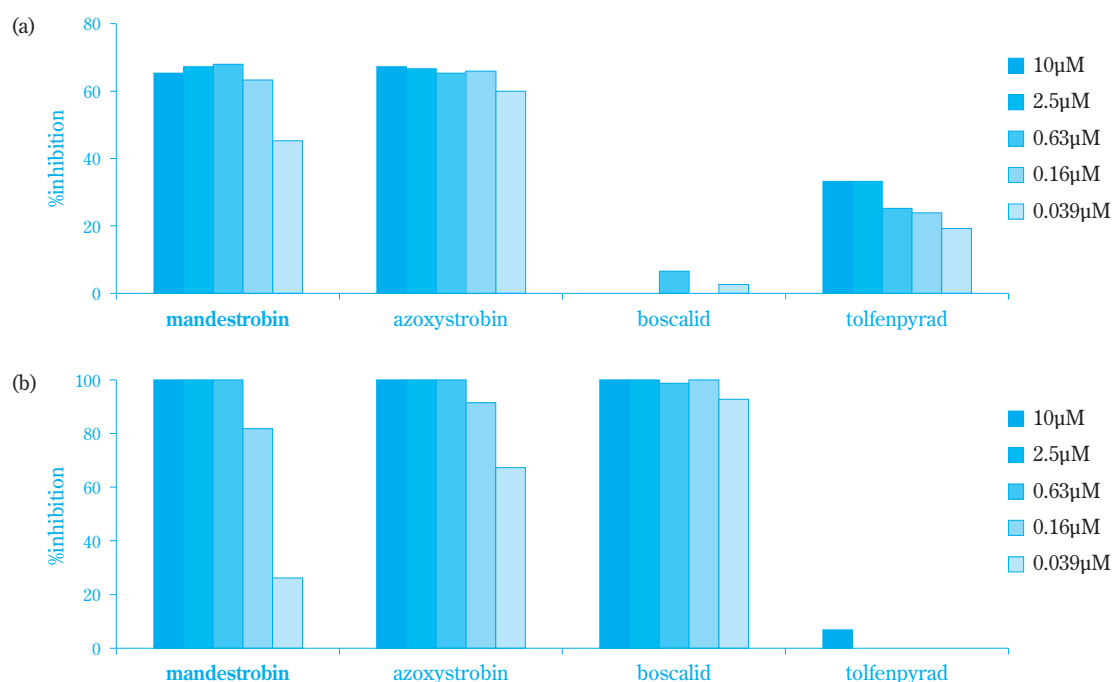


Fig. 14 Inhibitory sites of mandestrobin in the life cycle of *S. sclerotiorum*



Reference compounds : azoxystrobin as Complex-III inhibitor, boscalid as Complex-II inhibitor and tolfenpyrad as Complex-I inhibitor.
Test condition: (a) NADH was added into crude mitochondrial fraction of *S. sclerotiorum* with tested fungicides, and incubated for 35minutes in 25°C.
(b) cytochrome C was added into crude mitochondrial fraction of *S. sclerotiorum* with tested fungicides, and incubated for 35minutes in 25°C.

Fig. 15 Inhibitory activity of mandestrobin against electron transport chain on mitochondria extracted from *S. sclerotiorum*

Table 2 Phytotoxicity of mandestrobin on crops

Crop	Phytotoxicity
Apple	—
Japanese pear	—
Vine	—
Tea	—
Cherry	—
Peach	—
Persimmon	—
Japanese apricot	—
Soybean	—
Drybean	—
Azuki bean	—
Lettuce	—
Cabbage	—
Tomato	—
Eggplant	—
Cucumber	—
Rice	—
Water melone	—
Melone	—

Foliar application of mandestrobin 400ppm to the plant in field.
—: No phytotoxicity

マンデストロビンは、過去の倍量薬害試験では実用上問題となる薬害症状は認められていない (Table 2)。特に、薬害リスクの高いナシの開花期においても、マンデストロビンは適用が可能である (Table 3)。

Table 3 Phytotoxicity of mandestrobin on Japanese pear

Product	Conc.	Growth stage of Japanese pear		
		Before flowering	Petal fall	10 days after end of flowering
mandestrobin	200ppm	—	—	—

Location: Ibaraki prefecture, Japan

Application: Foliar application, 1 time at each growth stage.

Variety: Kosui

—: No phytotoxicity

また、トマトのミトコンドリア粗分画を用いて、マンデストロビンの電子伝達阻害活性を評価したところ、トマトミトコンドリアに対する阻害活性 (EC₅₀ 12000nM) は菌核病菌ミトコンドリアに対するそれ (EC₅₀ 50nM) に大きく劣った (Table 4)。即ち、マンデストロビンの植物ミトコンドリアに対する阻害活性は低く、この高い選択性が、マンデストロビンの低薬害リスクの一要因であると考えられた。

3. 実用性評価

(1) インゲン菌核病

インゲン菌核病は開花期以降にインゲン花および莢部分で発生し、収量に大きな被害をもたらす。開花期間中は常に感染リスクがあり、最大産地の北海道では開花初期から2回～3回の防除が実施される。本試験で

Table 4 Inhibitory activity of mandestrobin and other QoIs against electron transport chain from Complex-II to Complex-III of mitochondria extracted from Tomato and *S. sclerotiorum*

Compound	IC ₅₀ (nM)		L/S*
	<i>Lycopersicon esculentum</i> (Tomato)	<i>S. sclerotiorum</i>	
mandestrobin	12000	50	240
azoxystrobin	1400	30	47
kresoxim-methyl	440	10	44

*L: IC₅₀ against mitochondria extracted from *Lycopersicon esculentum*

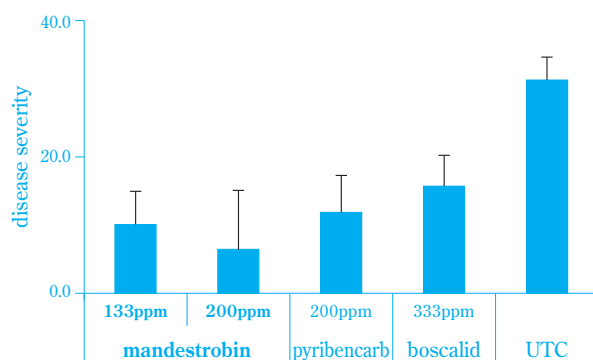
S: IC₅₀ against mitochondria extracted *S. sclerotiorum*

は開花期後期に1回のみ処理を行い、予防効果、治療効果および残効性が要求されると推測される条件での試験を実施した。

その結果、マンデストロビンは、無処理の発病株率85%、発病度31の中発生条件のインゲン菌核病の圃場試験において、高い防除効果を示し、本病害防除に対し高い実用性を有していると考えられた (Fig. 16)。

(2) ナシ黒星病

国内ではナシ黒星病は生育初期、特に開花期前後の



Location: Hyogo prefecture, Japan

Application: single foliar application was conducted at the end of flowering.

Reference compounds: pyribencarb and boscalid as commercial standard

Assessment: assessment was conducted on 19 days after fungicide application.

disease criteria of each plant was assessed according to following disease index. (26 plants/replication, 3 to 4 replications/treatment).

disease index

- 0; no symptom. 1; 25% of plant was infected,
- 2; 50% of plant was infected, 3; 75% of plant was infected.
- 4; whole parts of plant was infected.

disease severity index was calculated according to formula (I).

formula (I) = $100 \times \sum (k \times n) / (4 \times N)$

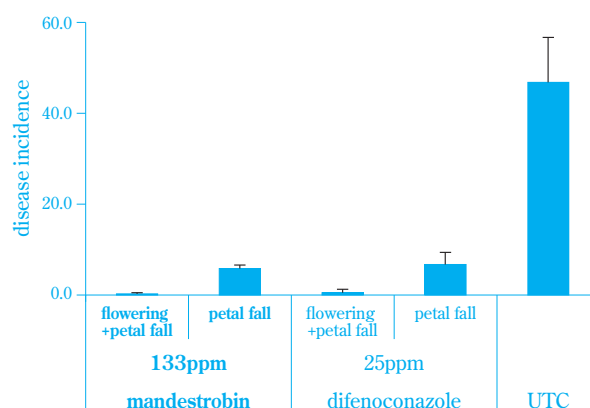
k; disease index, n; number of plant of each disease index, N; total number of plant of each replication

Error bar: standard deviation

Fig. 16 Efficacy against sclerotinia rot on drybean in field condition

防除が最重要とされている^{4),5)}。一方、一般にナシ黒星病は感染から発病までの潜伏期間が比較的長い⁶⁾とされ、開花期の防除は予防効果のみならず潜伏初期への治療効果が求められている。この為、本病害への治療効果に優れるマンデストロビンにとってはその性能が反映されやすい分野であると考えられた。そこで本試験では、初発確認 (初めて病徴がみられるタイミング) の3日前に処理を行い、本剤の治療性能評価を実施した。

その結果、マンデストロビンは、無処理の発病果率が47%強の多発生条件下、ナシ黒星病に対して高い防除効果を示した (Fig. 17)。以上より、本剤は高い実用性を有していると考えられた。



Location: Hyogo prefecture, Japan

Application: foliar application. 1 time in flowering, or 2 times at flowering and petal fall period.

Reference compound: difenoconazole as commercial standard

Assessment: incidence on flower was assessed 13 days after final fungicide application (124-166 flowers/replication, 3replications/treatment).

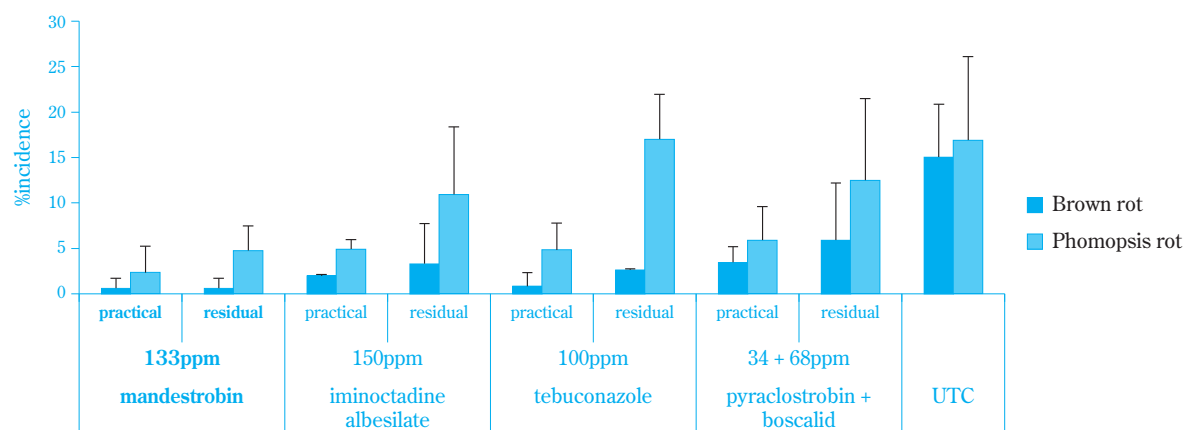
Error bar: standard deviation

Fig. 17 Efficacy against scab on Japanese pear in field condition

(3) モモ灰星病、モモホモプシス腐敗病

モモ灰星病およびモモホモプシス腐敗病は、栽培中のみならず出荷・搬送および消費者による購入後に発生し、モモにおける最重要病害のひとつと考えられている。近年、果樹分野では農家の省力化等を目的として、散布回数を減らす減農薬の考え方が強まってきており、慣行の2倍の散布間隔 (ダブルインターバル) でも効果を示すかどうか効力特性として重要になってきている。そこでダブルインターバル条件でのマンデストロビンのモモ灰星病およびモモホモプシス腐敗病に対する効力評価を実施した。

その結果、マンデストロビンは、いずれの病害についても無処理の発病果率が15%強の少発生条件下ではあったが、慣行散布間隔とダブルインターバルの両散布間隔の条件で、ともに高い防除効果を示した (Fig. 18)。



Location: Hyogo prefecture, Japan

Application: foliar applications was started when fruits became about half final size.

–practical; number of application was 6 time (6/11, 6/19, 6/27, 7/4, 7/11, 7/23)

–residual; number of application was 3 time (6/11, 6/27, 7/11)

Reference compounds: iminoctadine albesilate, tebuconazole and pyraclostrobin+boscalid as commercial standard

Assessment: disease incidence of harvested fruits was assessed after 7 days storage at 25°C (assesses 35-68fruits/replications, 3replications/treatment).

Error bar: standard deviation

Fig. 18 Efficacy against brown rot and Phomopsis rot on peach in field condition

このことから本剤はモモ灰星病・モモホブシ腐敗病防除において、高い実用性に加え、ダブルインターバル処理にも対応可能な残効性を有していると考えられた。

製剤

日本では果樹・蔬菜分野向けに開発が進みスクレア®フロアブル（マンデストロビン：40%，**Fig. 19**）として、2015年9月に登録、2016年1月に上市された。本製剤は、さまざまな菌に作用し、とくに菌核病に優れた効果を発揮する当社初のストロビルリン系殺菌剤であり、刺激性ならびに臭いも少なく、安全性が高い製剤である。また、本製剤は、当社の多くの



Fig. 19 SCLEA® flowable (250mL)

フロアブル剤同様、製剤の粘度も低く、容器排出性に優れている。

果樹・蔬菜分野で使用される農薬は、そのほとんどが水に希釈して散布する製剤となる。本剤は、水希釈時の分散性に優れ、また、従来のフロアブル剤に比べ、水希釈時において泡の発生（起泡）が極めて少ないことから、薬液調製時の水量がわかり、散布作業中の残液確認も容易である等、取り扱い性に優れた製剤設計となっている。加えて、起泡が少ないため、作業後のタンク洗浄が容易となる点も、本剤の特長と言える。助剤（分散剤ならびに消泡剤）として最適な併用系を選別することを目的としたスクリーニング結果（**Table 5**）ならびに競合他社製剤との起泡性比較結果（**Table 6**）を示す。

一方、製剤中に配合された水不溶性の補助成分等が散布後に作物の表面に付着し、それが汚れとして残存する場合には商品価値が低下するという課題があり、散布後の作物表面に残存する汚れが少ない製剤の開発が求められている。本剤においては、作物表面汚染の程度を評価するため、作物を使用する代わりに作物表面のワックス層を想定したパラフィンフィルムを使用したモデル試験を実施し、処方への制定に至った（**Table 7**）。

上述のとおり、本剤は、水希釈時に発生する泡が少なく取り扱いが容易であり、散布後の作物表面の汚染が軽減された、優れたフロアブル製剤となっている。

Table 8にスクレア®フロアブルの代表的な物理化学的性質を示す。本製剤の物化性ならびに貯蔵安定性は極めて良好である。

Table 5 Screening study to find an optimum combination system of dispersant and antifoamer

Formulations* ¹	SCLEA® flowable (with combination system A)	Mandestrobin flowable with combination system B	Mandestrobin flowable with combination system C	Mandestrobin flowable with combination system D
Persistent foam* ² (mL)	0	13	13	22

*1 Each mandestrobin formulation is used in different combination systems of dispersant and antifoamer.

*2 250 mL cylinder, 53.6 ppm water, 500 times, 20°C, 1 min.

Table 6 Comparison study on persistent foam with competitor's products

Formulations	SCLEA® flowable	Commercial standard-1	Commercial standard-2
Persistent foam* (mL)	0	20	22

* 250 mL cylinder, 53.6 ppm water, 500 times, 20°C, 1 min.

Table 7 Comparative study of pollution level on a surface of paraffin film

Formulations* ¹	SCLEA® flowable (with combination system A)	Mandestrobin flowable with combination system E	Mandestrobin flowable with combination system F	Mandestrobin flowable with combination system G
Pollution level* ²	--	-	+	+

*1 Each mandestrobin formulation is used in different combination systems of dispersant and antifoamer.

*2 -- : nearly pollution-free, - : essentially non polluted, + : polluted

Table 8 Physical and chemical properties of SCLEA® flowable

Items	Typical value (Methods)
Appearance	Whitish viscous liquid (Visual observation)
Density	1.08 g/mL (20°C)
pH	7.4 (Electric pH meter, neat)
Viscosity	1515 mPa · s (Brookfield viscometer, Spindle No.2, 6 rpm, 25°C)
Suspensibility	99 % (250 mL cylinder, 53.6 ppm water, 500 times, 20°C, 15 min.)
Persistent foam	0 mL (250 mL cylinder, 53.6 ppm water, 500 times, 20°C, 1 min.)
Stability	Physical and chemical properties after storage at ambient temperature for 4 years were very stable

海外においても、各国分野のニーズに見合ったマンデストロビン製剤の早期上市を目指し、現在、鋭意開発中である。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

マンデストロビン原体および40%水和剤（40%SC）の急性経口、経皮、吸入毒性試験において、高用量でも死亡あるいは重篤な毒性症状の発現はなく、いずれの投与経路でも急性毒性は弱かった。マンデストロビン原体は眼に対する軽度な刺激性が認められたが、40%水和剤は實際上刺激性なしに分類される非常に軽微なものであった。皮膚に対する刺激性はマンデスト

Table 9 Acute toxicity summary of mandestrobin

Test type	mandestrobin	mandestrobin 40%SC
Rat acute oral (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat acute dermal (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat inhalation (LC ₅₀)	> 4964 mg/m ³ of air (4-hour, nose only exposure)	—
Eye irritation (Rabbit)	Mild irritant	Practically non-irritant
Skin irritation (Rabbit)	Non-irritant	Non-irritant
Skin sensitization (Guinea pig)	Non-sensitizer	Non-sensitizer

ロビン原体および40%水和剤ともに認められなかった。皮膚感作性は、マンデストロビン原体ではMaximization法で、40%水和剤ではBuehler法でいずれも陰性であった (Table 9)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

ラット、マウス、イヌを用いた亜急性、慢性毒性および発癌性試験の結果、マンデストロビン原体を反復投与すると、体重増加抑制および摂餌量低下を認め、肝臓においては、臓器重量の増加および肝細胞肥大が肝機能の変化を示唆する血液生化学的検査項目の変動を伴って認められたことから、毒性影響と考えられた (Table 10)。ラットおよびマウスにおいて、発癌性は認められなかった。

(3) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、胎

児に対して催奇形性は認められなかった。ラットを用いた2世代繁殖性試験では、繁殖能および哺育能に影響は認められなかった。児動物については性成熟の軽度な遅れが認められたが、母動物の一般毒性学的影響による児動物の発育遅延に関連した二次的な影響と考えられた (Table 11)。

(4) 神経毒性および免疫毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験および亜急性神経毒性試験では、いずれにも特異的な神経毒性作用は認められなかった。また、ラットを用いた免疫毒性試験において、免疫機能に対する影響は認められなかった (Table 12)。

(5) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来V79細胞を用いた遺

Table 10 Subacute and chronic toxicity summary of mandestrobin

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/day)
Rat	Dermal, 28 days	100, 300, 1000 mg/kg/day	Male: 1000 Female: 1000
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	800, 4000, 10000, 20000 ppm	Male: 743 (10000 ppm) Female: 789 (10000 ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	400, 2000, 7000, 15000 ppm	Male: 105 (2000 ppm) Female: 26.7 (400 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 13 weeks	1750, 3500, 7000 ppm	Male: 807 (7000 ppm) Female: 1110 (7000 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	700, 2000, 7000 ppm	Male: 824 (7000 ppm) Female: 994 (7000 ppm)
Dog	Oral (in diet), 13 weeks	4000, 12000, 40000 ppm	Male: 90.0 (4000 ppm) Female: 103 (4000 ppm)
Dog	Oral (in diet), 12 months	200, 800, 4000, 8000 ppm	Male: 19.2 (800 ppm) Female: 92.0 (4000 ppm)

Table 11 Developmental and reproductive toxicity summary of mandestrobin

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/day)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage)	100, 300, 1000	Maternal	300
		Days 6-19 of gestation	mg/kg/day	Fetal	1000
	Rabbit	Oral (gavage)	100, 300, 1000	Maternal	1000
		Days 7-28 of gestation	mg/kg/day	Fetal	1000
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	1000, 3000, 10000 ppm	Parental	Systemic Male: 56.15 (1000 ppm) Female: 62.48 (1000 ppm)
					Reproductive Male: 559.1 (10000 ppm) Female: 628.5 (10000 ppm)
				Offsprings	Systemic Male: 56.15 (1000 ppm) Female: 62.48 (1000 ppm)

Table 12 Neurotoxicity and immunotoxicity summary of mandestrobin

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/day)
Neurotoxicity	Rat	Acute oral (gavage)	500, 1000, 2000 mg/kg/day	Male: 1000 Female: 1000
	Rat	Oral (in diet), 13 weeks	1500, 5000, 15000 ppm	Male: 338 (5000 ppm) Female: 1223 (15000 ppm)
Immunotoxicity	Rat (female)	Oral (in diet), 4 weeks	1500, 5000, 15000 ppm	1419 (15000 ppm)

Table 13 Mutagenicity summary of mandestrobin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 and TA1537 +S9 mix: 39.1-1250 µg/plate -S9 mix: 9.77-313 µg/plate <i>E. coli</i> WP2uvrA -/ +S9 mix: 156-5000 µg/plate	Negative
Gene mutation	Chinese hamster V79 +S9 mix: 8.0-144 µg/mL (4 hours), 16.0-144 µg/mL (24 hours) -S9 mix: 1.0-10 µg/mL (4 hours), 7.5-50 µg/mL (24 hours)	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster CHL/IU +S9 mix: 100-150 µg/mL (6 hours) -S9 mix: 40-80 µg/mL (6 hours), 3.91-15.6 µg/mL (24 hours)	Negative
Micronucleus	CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg (gavage)	Negative

伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 13)。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

¹⁴Cで標識したマンデストロビンをラットに経口投与したところ、速やかに体内に吸収されて全身に分布した。その後、速やかに代謝されて主に糞に排泄され、組織への残留性および蓄積性はなかった。マンデストロビンの主要な代謝反応は、メチル基およびフェニル基の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、N-脱メチル化とそれに続く酸化によるものだった。胆汁排泄試験の結果から、経口投与されたマンデストロビンのラットにおける体内吸収率は90%以上と推定された。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を用いて3種類の異なる作物（小麦、レタスおよびなたね）で代謝試験を行ったところ、いずれの作物においてもマンデストロビンの代謝経路はほぼ同様で、フェノキシ基の4位もしくは2位または5位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、5位メチル基のカルボキシル基への酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂であり、その一部は植物構成成分に取り込まれると考えられた。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴C標識体を用いた加水分解試験で、マンデストロビンはpH 4、7および9の緩衝液中で安定であったが、緩衝液 (pH 7) および自然水 (pH 7~8) 中での分解は光照射により著しく促進され、光分解半減期（東京における春の太陽光換算値）は、それぞれ11.0~17.8日および12.1~20.5日であり、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴Cで標識したマンデストロビンは好氣的土壌において半減期 (20℃) 50.6~323日で減少し、フェノキシ基の2または5位のメチル基の酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化を経て、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、土壌に強固に吸着された。また、土壌表面上での分解は光照射にやや促進され、その半減期 (20℃) は光照射区および暗対照区でそれぞれ63.9~75.7日（東京、春季の自然太陽光下）および71.7~82.9日であった。

(3) 土壌残留

茨城、熊本、鹿児島、埼玉、高知および宮崎の畑地圃場にマンデストロビン40%フロアブル剤の2000倍希

积液を300 L/10 aの割合で6～7日間隔で計3回散布したところ、最高残留濃度は0.99～3.79 mg/kgであり、消失半減期は13.5～90.7日であった。

(4) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたマンデストロビンの有機炭素含有量で補正した吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ および脱着係数 $K_{\text{Foc(des)}}$ は287～797および340～1003であった。

(5) 作物残留

マンデストロビン40%フロアブル剤を2000倍希釈し、150～460 L/10 aの割合で、下記に示した27作物に7日間隔で3回処理したところ、平均残留濃度の最高値は定量限界未満～29.6 ppmであった。

作物残留試験実施作物：だいず、キャベツ、レタス、なす、きゅうり、いんげんまめ、すいか、メロン、もも、うめ、こまつな、みずな、たかな、リーフレタス、サラダ菜、ミニトマト、さやえんどう、さやいんげん、えだまめ、ネクタリン、すもも、おうとう、茶、りんご、日本なし、ぶどう、かき

(6) 後作物残留

マンデストロビン40%フロアブル剤の2000倍希釈液を300 L/10 aの割合で、7日間隔で3回処理したトマト施設栽培圃場の後作物としてかぶおよびピーマンを栽培したところ、マンデストロビンの残留濃度は両作物においていずれも定量限界（0.01 ppm）未満であった。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、蚕、天敵昆虫等および鳥類における試験結果をTable 14に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

マンデストロビン原体のコイ、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値（ $\text{LC}_{50}/\text{EC}_{50}/\text{ErC}_{50}$ ）は、それぞれ1.4、1.2および3.4 mg/Lであった。また、マンデストロビン40%水和剤での各毒性値はそれぞれ3.2、3.0および12.0 mg/Lであった。これらの値は実施用から予想される環境水中の濃度よりも十分に高く、マンデストロビンの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられる。

(2) ミツバチ、蚕および天敵昆虫等に対する影響

マンデストロビン原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での急性毒性値（ LD_{50} ）はそれぞれ>100.71、>100 $\mu\text{g}/\text{頭}$ であった。マンデストロビン40%水和剤の蚕における経口投与での死虫率は2.0%で、発育に対しても影響は認められなかった。天敵生物に関しては、スワルスキーカブリダニ、タイリクヒメハナカメムシおよびチャバラアブラコバチの接触投与での苦死虫率は2.0～4.0%であった。これらのことから、実施用でのマンデストロビンのミツバチ、蚕および天敵昆虫等に及ぼす影響は低いと考えられる。

(3) 鳥類に対する影響

マンデストロビン原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く経口投与での LD_{50} 値は>2250 mg/kgであった。このことから、実施用でのマンデストロビンの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられる。

以上より、マンデストロビンは哺乳動物に対する急性毒性は低く、長期にわたって摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられる。また、環境中での挙動、非標的生物に対する影響評価に基づいて安全な使用が可能であると考えられる。

Table 14 Ecotoxicological summary of mandestrobin on non-target organisms

Test substance	Test species		Test type	Results
mandestrobin	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hrs)	$\text{LC}_{50} = 1.4 \text{ mg/L}$
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hrs)	$\text{EC}_{50} = 1.2 \text{ mg/L}$
		Green alga*	Acute (72 hrs)	$\text{ErC}_{50} = 3.4 \text{ mg/L}$
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute oral (48 hrs)	$\text{LD}_{50} > 110.71 \mu\text{g}/\text{bee}$
		<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (48 hrs)	$\text{LD}_{50} > 100 \mu\text{g}/\text{bee}$
mandestrobin 40%WG	Bird	Bobwhite quail	Acute oral	$\text{LD}_{50} > 2250 \text{ mg/kg}$
	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hrs)	$\text{LC}_{50} = 3.2 \text{ mg/L}$
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hrs)	$\text{EC}_{50} = 3.0 \text{ mg/L}$
		Green alga*	Acute (72 hrs)	$\text{ErC}_{50} = 12.0 \text{ mg/L}$
	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	Acute oral (7 days)	mortality 2.0% (at 200 mg a.i./L)
	Natural enemy	<i>Amblyseius swirskii</i> (adult)	Acute contact (72 hrs)	mortality 2.0% (at 200 mg a.i./L)
		<i>Orius strigicollis</i> (adult)	Acute contact (72 hrs)	mortality 2.0% (at 200 mg a.i./L)
		<i>Aphelinus asychis</i> (adult)	Acute contact (72 hrs)	mortality 4.0% (at 200 mg a.i./L)

* *Pseudokirchneriella subcapitata*

おわりに

マンデストロビンは菌核病菌の生活環のほとんどの場面において阻害活性効果を示す。また圃場試験においては、インゲン菌核病、ナシ黒星病やその他果樹病害に対しても高い実用性を示す。さらに薬害リスクの高い場面（ナシ開花期等）でも施用が可能である等、優れた性能を有する新規殺菌剤である。

今後の検討にあたり、マンデストロビンを用いた防除体系の事例集積をさらに行う等、耐性菌リスクマネジメントを考えながら、現場において本剤を有効に活用頂けるように普及推進を図っていく。

謝辞

マンデストロビンの開発に当たっては、一般社団法人日本植物防疫協会、各都道府県の独立行政法人および植物防疫協会、大学などの試験研究機関の方々により実用性評価試験や多くのご助言をいただいたことに深く感謝するとともに、今後も引き続きご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

引用文献

- 1) FUNGICIDE RESISTANCE ACTION COMMITTEE, “Mode of Action of Fungicides - FRAC classification on mode of action 2016”, <http://www.frac.info/docs/default-source/publications/frac-mode-of-action-poster/frac-moa-poster-2016.pdf?sfvrsn=6> (参照 2016/4/25).
- 2) “Phillips McDougall-AgriService Products section-2014 market”, Phillips McDougall Ltd. (2015), p.267.
- 3) i-map SIGMAデータベース (version 3.9.3), Gfk Kynetec., Ltd.
- 4) 梅本 清作, 日本植物病理学会報, **56**, 658 (1990).
- 5) 小笠原 孝司, 富田 恭範, 廣澤 勇, 関東東山病害虫研究会報, **48**, 57 (2001).
- 6) “作物病害事典 (第一刷)”, 岸 国平 編, 全国農村教育協会 (1988), p.673.

PROFILE



廣富 大
Dai HIROTOMI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員



広田 将司
Masaji HIROTA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



植田 展仁
Nobuhito UEDA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



岩下 勝将
Katsumasa IWASHITA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
医学博士



木口 奏
So KIGUCHI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員



小高 理香
Rika KODAKA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
農学博士