

新規殺虫剤ピリダリルの 発明と開発

住友化学(株) 農業化学品研究所
坂本 典保
植田 展仁
国際アグロ事業部
梅田 公利
有機合成研究所
松尾 三四郎
基礎化学品研究所
葉賀 徹
生物環境科学研究所
藤澤 卓生
富ヶ原 祥隆

Research and Development of a Novel Insecticide 'pyridalyl'

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Noriyasu SAKAMOTO
Nobuhito UEDA
Crop Protection Division-International
Kimitoshi UMEDA
Organic Synthesis Research Laboratory
Sanshiro MATSUO
Basic Chemicals Research Laboratory
Toru HAGA
Environmental Health Science Laboratory
Takuo FUJISAWA
Yoshitaka TOMIGAHARA

Pyridalyl was discovered and has been under worldwide development by Sumitomo Chemical Co., Ltd. It was already registered in some Asian countries in 2004, including Japan. This novel insecticide exerts excellent control against various lepidopterous and thysanopterous pests on cotton and vegetables. Many existing insecticide-resistant strains of lepidopterous pests can be adequately controlled by pyridalyl as well as susceptible strains. Since pyridalyl develops quite unique insecticidal symptoms, it is considered that pyridalyl has a different mode of action from any other existing insecticides. Its excellent safety to mammals and various beneficial arthropods would provide us with an important tool in IPM (Integrated Pest Management).

はじめに

農作物を病害虫や雑草から守り、農作業の省力化と農業生産性の向上を図る上で、農薬は必要不可欠な資材である。農薬による防除を実施しなかった場合、水稲で27.5%、リンゴで97.0%、キャベツでは63.4%の減収率になると報告されている¹⁾。一方、薬剤抵抗性害虫や薬剤耐性病原菌の発達による既存農

薬の防除効果の低下が大きな問題となってきた。また近年、農薬の安全性や環境への影響に対する関心が高まってきており、欧米諸国、そして日本においても、環境保全型農業（持続可能農業）に対する政策的取り組みが進められている。環境保全型農業においては、IPM（Integrated Pest Management：総合的有害生物管理）が重要な作物保護の手段であり、その化学的防除法で用いられる薬剤は、標的とする

病害虫のみに効果的であるという高い選択性が求められる。また、より安全で従来の薬剤より施用薬量の少なく、環境に対する負荷の少ない農薬の開発が望まれている。

ピリダリル（一般名）は当社が独自に発明、開発した新規殺虫剤であり、棉、野菜、果樹の鱗翅目及び総翅目害虫に高い防除効果を示す^{2), 3)}。また従来とは異なる新規骨格（Fig. 1）と作用メカニズムを持つことより、既存の殺虫剤に対して感受性が低下した害虫にも効果がある。さらに害虫に対する薬効の選択性が高いため、天敵昆虫や有用生物への影響も少なく、IPMに適合する。当社は、まず2004年に韓国、日本における農薬登録を取得し、商品名「プレオ®フロアブル」として販売を開始し、順次、その他多くの国々で開発・登録・上市を進めている。本稿では、本殺虫剤の発明の経緯、効力、製造法、物理化学的性質、分析法、製剤、哺乳動物や環境に対する安全性について報告する。

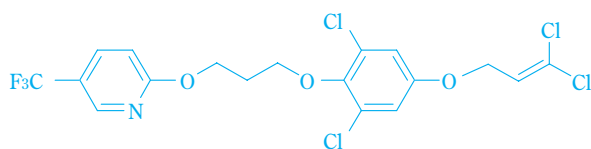


Fig. 1 Structure of pyridalyl

発明の経緯

1. リード化合物の創製

新しい農薬の創製は、最初の出発点となるリード化合物を見出すことから始まり、そのリード化合物に種々の構造展開を行い、ターゲットに対して高い防除効果を有する化合物に最適化していく。リード化合物を見つける手法は種々存在するが、ピリダリルの場合は、ある公知化合物をヒントにリード化合物の創製を試みた。既存殺虫剤に対する効力低下が問題になっていた棉・野菜・果樹分野の鱗翅目害虫

虫をターゲットに据え、生物活性化合物に関する学術文献を精査した。その結果、昆虫の成長を制御すると報告されていたジクロロアリルアルコール誘導体¹および²が注目すべき化学種として浮かび上がってきた^{4), 5)}。これらの化合物は“3,3-ジクロロ-2-プロペニル基”を共通部分構造として有していることより、この特異な化学構造が生物活性に何らかの形で関係しているとの仮説のもと化合物のデザインに着手した。

化合物¹および²は、それぞれこの官能基をアルキルエステルおよびアルキルエーテルという形で有している。これらの化合物が、若干、化学的安定性に欠けることが合成の際にわかっていたので、分子内にフェニルエーテル構造を導入することにより安定化させることを試みた。以前、筆者らが扱っていた昆虫成長制御剤（IGR）関連化合物の合成中間体、4-フェノキシ-2-置換フェノールを用いて種々の誘導体を合成した。その中で4-フェノキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル（3,3-ジクロロ-2-プロペニル）エーテル³がハスモンヨトウ幼虫に対して500ppmにて死虫率60%を示した。さらに食害がほとんど生じないという現象や既存の対照剤とは異なる致死症状が観察される等、興味ある特徴を示したことから、筆者らはあえてこの化合物に注目し、リード化合物として構造最適化を開始した（Fig. 2^{6), 7)}。

2. リード化合物からの展開

リード化合物³を3つのパートに分け、まずプロペニル側鎖および右側ベンゼン環部分の構造変換を行った結果、側鎖に関しては“3,3-ジクロロ-2-プロペニル基”が必要であり、右側ベンゼン環では“3,5位に置換基を有するベンゼン環”がもっとも好ましいことが判明した。このベンゼン環上3,5位への置換基導入の効果は、活性が分子の立体配座と相関している可能性を示唆していた。次に左側ベンゼン環部分の変換並びに分子の立体配座に最も影響を与えと思われるリンカー部分を中心に構造改変を行った。そ

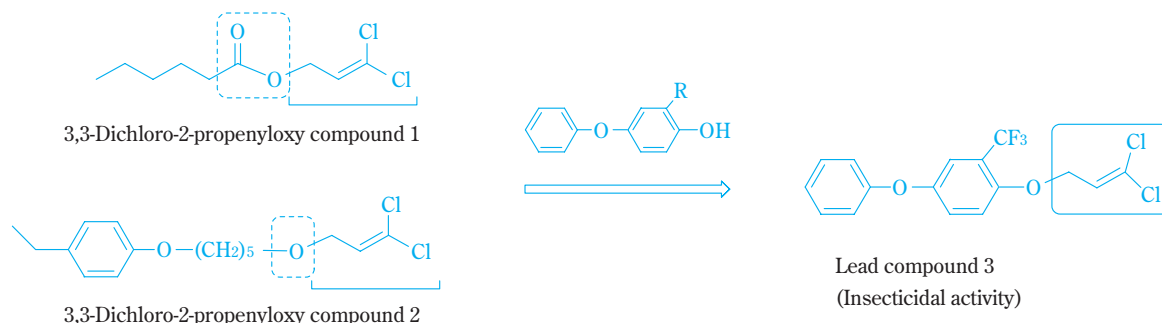


Fig. 2 Discovery of the lead compound 3

の結果、左側にはピリジン環またはベンゼン環を、さらにはリンカーとして1,3-もしくは1,4-アルキレンジオキシ基を用いることが高い殺虫活性につながることを見出した^{6), 7)}。

こうして得られたいくつかの高活性化合物の中から、効力面、安全性面、環境面および製造コスト面を考慮に入れ、最終的にピリダリルが開発化合物として選抜された (Fig. 3)。

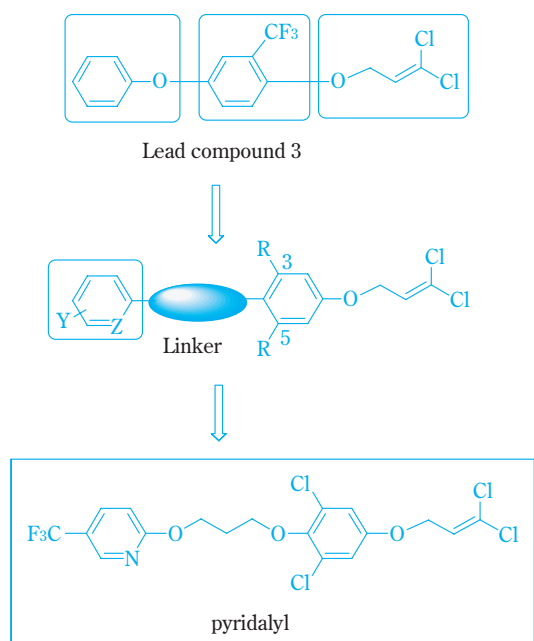


Fig. 3 Optimization of the lead compound 3

効力

1. 殺虫活性

ピリダリルはTable 1に示すように、多くの鱗翅目害虫に対し高い殺虫活性を有する。特に、野菜の重要害虫であるオオタバコガやシロイチモジヨトウ、

Table 1 Insecticidal activity of pyridalyl against lepidopterous pests

Scientific name	Stage*1	Test method	DAT*2	LC ₅₀ (mg a.i./litre)
<i>Cnaphalocrosis medinalis</i>	L3	Foliar spray	5	1.55
<i>Helicoverpa armigera</i>	L3	Leaf dip	5	1.36
<i>Helicoverpa zea</i>	L2	Leaf dip	5	3.23
<i>Heliothis virescens</i>	L2	Leaf dip	5	4.29
<i>Mamestra brassicae</i>	L3	Foliar spray	5	1.98
<i>Spodoptera exigua</i>	L3	Leaf dip	5	0.93
<i>Spodoptera litura</i>	L3	Foliar spray	5	0.77
<i>Pieris rapae</i>	L2	Foliar spray	5	3.02
<i>Plutella xylostella</i>	L3	Leaf dip	3	4.48

*1 L2 and L3 means 2nd and 3rd instar larva, respectively.

*2 Days after treatment

ハスモンヨトウなどに対して高い殺虫活性を示す。また、鱗翅目害虫以外では、ミナミキロアザミウマなどの総翅目、トマトハモグリバエなどの双翅目害虫にも高い殺虫活性を有する⁸⁾。

2. 作用特性

(1) 交差抵抗性

多くの鱗翅目害虫は、有機リン剤やピレスロイド剤のように比較的長い期間使用されてきた殺虫剤に対して、抵抗性を発達させてきた。このような現象は、比較的世代期間の短い昆虫種に顕著であり、特にコナガは、ほぼ日本全国で有機リン剤、ピレスロイド剤、ベイズイルフェニルウレア剤、クロルフェナピルなどに対して、高度な抵抗性を発達させている。このような既存殺虫剤に対して高度な抵抗性を獲得したコナガに対して、ピリダリルは感受性系統と同様に高い殺虫活性を示した (Table 2)。また、米国でも棉の重要鱗翅目害虫である *Heliothis virescens* は有機リン剤やピレスロイド剤に対して高い抵抗性を示し、重大な問題となっているが、ピリダリルは抵抗性系統に対しても高い殺虫活性を示すことが確認された⁸⁾。このようにピリダリルは既存剤に対して高度に抵抗性を発達させた鱗翅目害虫に対しても高い殺虫活性を有することから、殺虫剤抵抗性管理の有効な防除手段として期待されている。

Table 2 Insecticidal activity of pyridalyl against insecticide resistant strain of *P. xylostella*

Insecticide	Class	LC ₅₀ (mg a.i./litre)	
		resistant strain	susceptible strain
pyridalyl		2.6	4.5
cyfluthrin	synthetic pyrethroid	> 500	3.7
pyrimifos methyl	organic phosphate	> 450	12
chlorfluazuron	benzoyl phenylurea	> 25	3.4

(2) 耐雨性と残効性

Fig. 4はピリダリルの耐雨性と残効性を示している。ポット植えのキャベツにピリダリル (100ppm) を散布し、直後に人工降雨装置による1時間強制降雨 (20mm/h) を施し、その後温室内に放置した。処理当日及び7, 14日後にそれらのポットにハスモンヨトウを放飼し、4日後の死虫率を求めた。ピリダリルは処理当日にはもちろん、14日後でも死虫率100%を示した⁹⁾。このことから、ピリダリルは散布直後に降雨があっても高い防除効果を示し、十分な耐雨性と適切な残効性を有することが明らかとなった。したがって、ピリダリルは降雨を心配せず散布処理できること、また、適度な残効性から、農家の作業の利便性や散布回数の軽減に貢献すると考えられる。

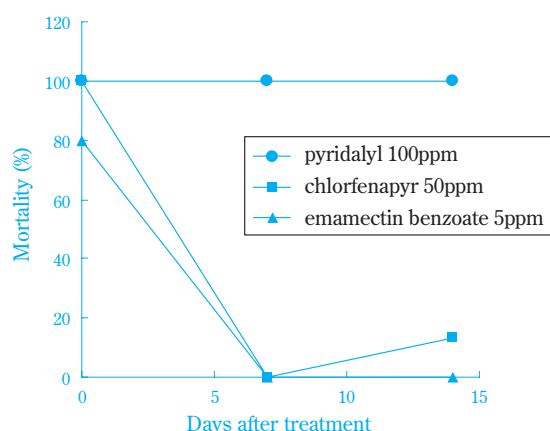


Fig. 4 Residual activity and rain fastness of pyridalyl

(3) 有用昆虫に対する影響

近年、環境保全型農業の重要性が認識される中、害虫を防除し、作物を保護するために、化学農業のみならずいくつかの手段を組み合わせたIPMの考え方が普及してきた。このIPMを実践するためには、害虫に対する天敵の活動を妨げずに、化学農業を適切に使用することがもっとも重要である。そのためには、化学農業自体に天敵に対する安全性が求められる。ピリダリルは実用濃度（100ppm）でTable 3に示す捕食性昆虫や寄生蜂などに対して影響が少ないことが確認された⁸⁾。また、作物の受粉作業に使用されるマルハナバチやミツバチなどの有用昆虫に対しても影響が少ない。さらにピリダリル10%フロアブルの桑樹散布処理（1000倍希釈液、十分量散布）におけるカイコ4齢幼虫に対する残毒期間は処理から15日前後と推察された。このような天敵を含む有用昆虫に対し影響が少ないことから、ピリダリルはIPMを実践するために非常に有効な防除手段であるといえる。

Table 3 Beneficial arthropods not affected by pyridalyl at 100 mg a.i./litre

Scientific name	beneficials	Stage*1	Test method
<i>Trichogramma japonicum</i>	Egg parasitic wasp of lepidoptera	Adult	Foliar spray
<i>Chrysoperla carnea</i>	Predatory Chrysopidae	L2-3	Insect dip
<i>Harmonia axyridis</i>	Predatory Coleoptera	L2-3	Foliar spray
<i>Orius sauteri</i>	Predatory Hymenoptera	Adult/Nymph	Foliar spray
<i>Phytoseiulus persimilis</i>	Predatory Acarina	Adult	Foliar spray
<i>Apis mellifera</i>	Pollinator	Worker	Direct spray
<i>Bombus terrestris</i>	Pollinator	Worker	Direct spray

*1 L2 -3 means 2nd to 3rd instar larvae.

3. 圃場試験結果

これまで、ピリダリルの基本的な活性や特徴を示

してきた。次に実際の圃場における効果を示す。まず、Fig. 5に兵庫県においてキャベツに寄生したコナガに対し実施した試験結果を示した。本試験を実施した地域では、多くの既存殺虫剤に対して、抵抗性を発達させたコナガが息息している。Fig. 5に示すように、ピレスロイド剤（ペルメトリン剤）はこのコナガに対して十分な防除効果を示さなかったが、ピリダリルは100ppm処理で高い防除効果を示し、広く使用されているクロルフェナピルに比べてより優れた残効性を示した。このことからピリダリルは既存殺虫剤に対して抵抗性を発達させた多くの鱗翅目害虫に対して、実用的な防除効果を有し、抵抗性管理防除資材として期待されている。実際、これまで抵抗性が大きな問題となっている地域の農家から好評を得ている。

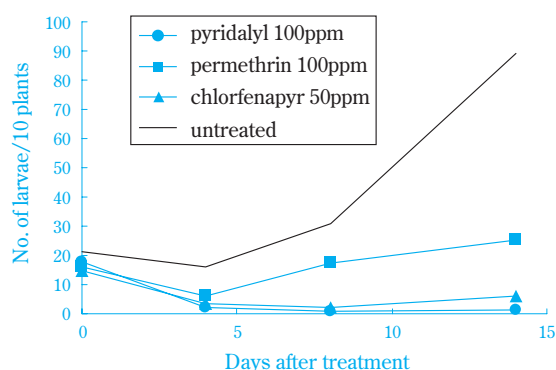


Fig. 5 Field trial against Diamondback moth, *Plutella xylostella* on cabbage

ピーマンに寄生するハスモンヨトウやアザミウマ類に対する圃場試験結果をFig. 6に示す。この圃場試験においては、ピリダリルの防除対象害虫であるハスモンヨトウやアザミウマ類に加えて、ミナミキイロアザミウマの天敵（捕食性害虫）であるタイリクヒメハナカメムシに対する影響も調査した。Fig. 6に示すようにピリダリルはハスモンヨトウに対して、対照薬剤であるクロルフルアズロン剤と同様に高い防除効果を示し、アザミウマ類に対しても高い防除効果を示した。また、ピリダリル処理区では無処理区と同等以上にタイリクヒメハナカメムシの密度が維持されていた。この結果から、ピリダリルは防除対象としている鱗翅目や総翅目の害虫に対して高い防除効果を示し、あわせてそれらの天敵に対する影響が少ないことが証明された。したがって、ピリダリルは土着の天敵の活動を保護しながら、鱗翅目害虫を防除する優れたIPM資材であると言える。また、人為的に使用した天敵農薬とピリダリルを組み合わせた防除が可能である。

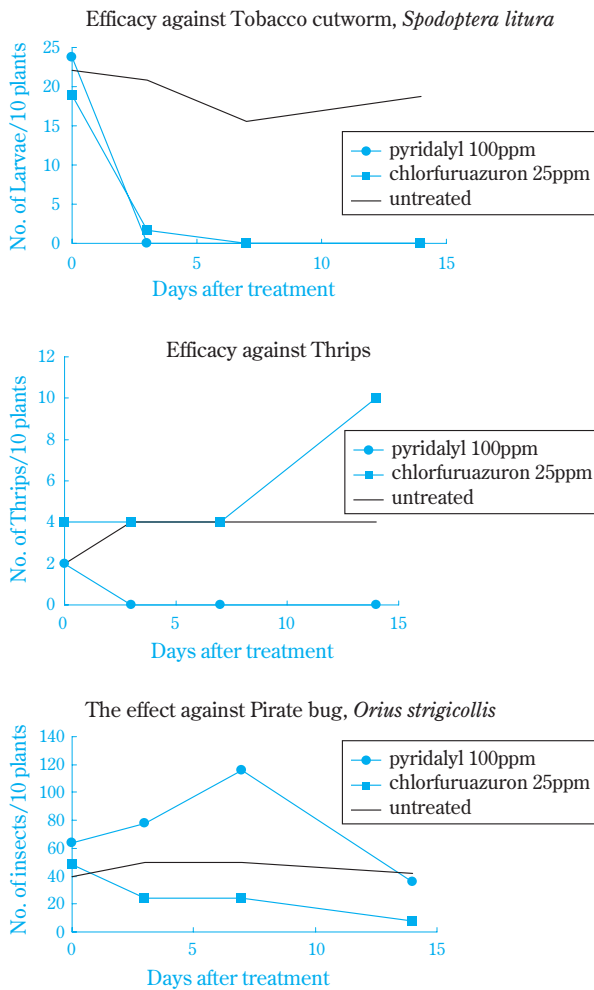


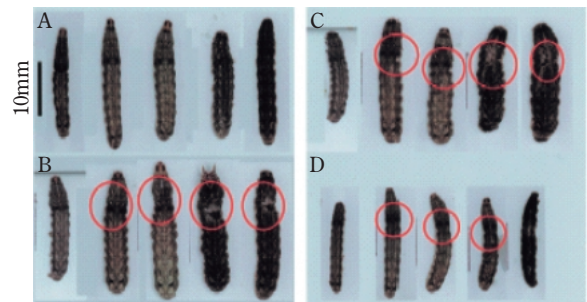
Fig. 6 The efficacy against Tobacco cutworm, *Spodoptera litura*, and Thrips with effect against the population of Pirate bug, *Orius strigicollis* of pyridalyl

4. 作用機作

ピリダリルの作用メカニズムを既存殺虫剤と比較した結果、有機リン剤や合成ピレスロイド剤に見られる神経系に対する作用やIGR剤のように昆虫の成長を阻害する活性や、呼吸系を阻害する活性を示さないことを確認している。

ピリダリルを100ngハスモンヨトウの体表に局所施用すると幼虫は数時間で死亡するが、吐液や痙攣などの症状は示さず、体全体が弛緩する。さらに致死薬量以下のピリダリルを局所施用すると処理された皮膚は全体的に黒ずみ、壊死が認められる(Fig. 7)。このような現象から、ピリダリルは昆虫細胞に対して何らかの毒性を有すると推定された¹⁰⁾。そこで、昆虫の培養細胞に対する作用を調査した結果、昆虫の培養細胞(Sf9)に対して、ピリダリルは増殖抑制作用を有することがわかった。この作用は、種々のタンパク質の合成阻害に起因することが予想された。そこで³H]ロイシンの取り込みを指標にして検討し

た結果、ピリダリルは濃度依存的に阻害作用を示し、0.1 μ M以下の低濃度でも顕著なタンパク質合成阻害作用を短時間で示した。その活性は哺乳動物の培養細胞に対してタンパク質合成を阻害するシクロヘキシミドの活性と比べて有意に高かった。一方、哺乳動物細胞に対しても同様に実験を行ったところ、ピリダリルはシクロヘキシミドと比較し、増殖抑制作用もタンパク質合成阻害作用も顕著に低いことがわかった¹¹⁾。これらの結果より、ピリダリルは昆虫の細胞におけるタンパク質の合成を選択的に阻害し、殺虫活性を示すものと考えられた。



Development of *S. litura* larvae in the control (A) and sub-lethal symptoms caused by lower dosages of pyridalyl (B, C, D). Each larva was photographed 1 to 5 days after treatment (left to right). The larvae in the control group (A) developed normally. B, C and D shows symptoms (circled area) occurring in larvae treated with pyridalyl at 1.56, 6.25 and 25ng, respectively. The larvae treated with 25ng of pyridalyl turned black and died 5 days after treatment (D).

Fig. 7 The effect of topical application of pyridalyl on Tobacco cutworm, *Spodoptera litura*

製造法

ピリダリルは三つのエーテル結合を有しており、各々のエーテル結合で分断した四つのユニットをどのような順序で縮合していくかで多くの製造ルートが考えられる。その代表的なものをFig. 8に示した。即ち、ピリジン骨格部を最後に結合させる方法や、ジクロロプロペニル基を最後に結合させる方法や、ピリダリルの中央部のエーテル結合を最後に形成させる方法である。これら各種方法について精力的に検討を行い、高収率で高純度のピリダリルを得る工業的製造法を確立した^{12)~15)}。

物性および製剤

1. 物理化学的性質

ピリダリル原体の物理化学的性質をTable 4に示した。ピリダリル原体は無臭の液体であり、蒸気圧は

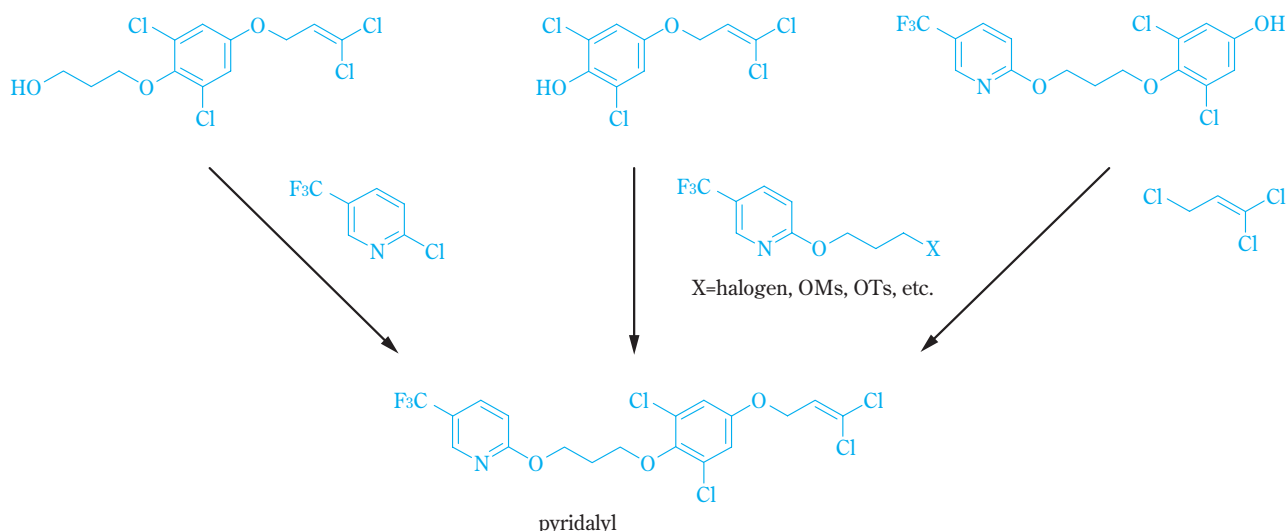


Fig. 8 Synthetic routes to pyridalyl

Table 4 Physical and chemical properties of pyridalyl

ISO Name	pyridalyl
Code Number	S-1812
Chemical Name	2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyloxy)phenyl 3-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]propyl ether
Trade Name	Pleo
CAS RN	179101-81-6
Molecular Formula	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₄ F ₃ NO ₃
Molecular Weight	491.1
Physical Form	Liquid (20°C)
Odor	Odorless (20°C)
Density	1.445 g/cc (20°C)
Melting Point	< -17°C
Vapor Pressure	6.24×10 ⁻⁸ Pa (25°C)
Solubility	Water : 0.15 ppb (20°C) Organic solvents: soluble in most

6.24 × 10⁻⁸ Pa (25 °C) である。ほとんどの有機溶媒に可溶であるが、水には難溶である。

2. 安定性

ピリダリル原体の安定性試験結果を Table 5 に示す。ピリダリル原体は 54 °C 2 週間、40 °C 3 ヶ月、室温 3 年間のいずれの保存条件でも安定であった。

3. 製剤

日本では蔬菜分野向けに開発が進みプレオ®フロアブル(ピリダリル：10%)として2004年8月に登録・上市された。本製剤は、刺激性及び臭いが少なく、安全性が高いのが特徴であり、環境面にも配慮した製剤である。

また、本製剤は、従来のフロアブルに比べ、製剤の粘度が低く、容器排出性に優れている。さらには、

Table 5 Stability of pyridalyl technical grade

Storage conditions	Storage period	Remaining content (%)
Ambient temperature	6 months	100.1
	12 months	99.6
	18 months	99.9
	24 months	99.7
	36 months	99.6
40°C	1 month	100.8
	2 months	100.0
	3 months	100.4
54°C	1 week	100.0
	2 weeks	100.1

Table 6 Physical and chemical properties of Pleo®flowable

Items	Typical value (Methods)
Appearance	Whitish viscous liquid (Visual observation)
Density	1.0 g/cc (CIPAC MT3.3.2)
pH	6.2 (Electric pH meter, without dilution)
Viscosity	1070 mPa·S (Brookfield viscometer, Spindle No.2, 6 rpm, 25°C)
Suspensibility	98 % (CIPAC MT41, 1000 times, 20°C, 15 min)
Stability	Physical and chemical properties after storage at ambient temperature for 4 years were very stable

水希釈時の分散性にも優れ、泡立ちも少ないため、散布液の調製が容易で取り扱い性に優れた製剤設計となっている。加えて、対象害虫に対する防除効果を最大限発揮させるための工夫がなされている。Table 6 にプレオ®フロアブルの代表的な製剤物性を示す。本製剤の物性ならびに貯蔵安定性は極めて良好である。

一方、海外においては、2004年に韓国で10%フロアブル剤、2005年に東南アジアを中心に10%乳剤が

上市され、同年に中近東諸国、2006年にオーストラリアで50%乳剤が上市される予定である。また、米国で35%水和剤、欧州で10%フロアブル剤を早期上市を目指し開発中である。

4. 分析法

ピリダリル原体及びピリダリル製剤中の有効成分は、カラムにL-column ODS、移動相に水・アセトニトリル(20:80)を用いる液体クロマトグラフ-内標準法で正確に精度よく分析できる。また、原体中の不純物は、同じカラムを用いる液体クロマトグラフ法等により分析が可能である。

哺乳動物や環境に対する安全性

1. 哺乳動物に対する安全性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感受性

① ピリダリル(原体)

ピリダリルのラットにおける経口、経皮および吸入毒性はいずれも弱かった(Table 7)。ピリダリルの皮膚感受性はMaximization法で陽性であったが、皮膚刺激性はなく、眼刺激性はごく軽度であった。

② プレオ®フロアブル(ピリダリル10%製剤)

プレオ®フロアブルの経口および経皮毒性はいず

れも弱かった(Table 7)。皮膚感受性はBuehler法で陽性であったが、皮膚刺激性は軽度、眼刺激性はごく軽度であった。

(2) 変異原性

変異原性については、Table 8に示す試験を実施した。チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞(CHL/IU)を用いた*in vitro*染色体異常試験において薬物代謝酵素(S9mix)存在下で軽度の陽性となったが、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、マウスを用いた小核試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた*in vivo* / *in vitro*不定期DNA合成(UDS)試験のいずれにおいても陰性であった。以上の結果から、ピリダリルの変異原性に問題は無いと考えられた。

(3) 亜急性毒性、慢性毒性および発癌性

ラット、マウスおよびイヌを用いて、Table 9に示す亜急性毒性、慢性毒性および発癌性試験を実施した。無毒性量は、Table 9に示す通りであった。各種毒性試験の結果、標的器官は、肝臓、腎臓、肺、副腎および卵巣と考えられた。以下、各器官への影響について簡潔にまとめた。

肝臓: イヌでは80mg/kg/day以上で肝臓小葉中間帯の肝細胞空胞化、肝重量の増加を伴う肝細胞肥大、肝臓に関連する酵素活性の上昇が、ラットでは1000ppm以上で肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死の増加、総コレステロールの増加、 γ -グルタミルペプチダーゼの増加が、マウスでは2500ppmで肝重量の増加が認められた。

卵巣: ラットの1000ppm以上で卵巣間質腺細胞の細胞質空胞化が認められた。

肺: イヌでは100mg/kg/day以上で肺重量の増加、動脈および細動脈壁の肥厚、血管周囲部でのリンパ球の細胞浸潤が、ラットでは1000ppm以上で泡沫細胞集簇が認められた。

Table 7 Acute toxicity studies with pyridalyl and Pleo®flowable

Compound	Administration route	LD ₅₀ (mg/kg) Rat (SD)	
		Male	Female
pyridalyl	Oral	>5000	>5000
	Dermal	>5000	>5000
	Inhalation ^{a)}	>2010	>2010
Pleo®flowable (10% pyridalyl formulation)	Oral	>2000	>2000
	Dermal	>2000	>2000

a) LC₅₀ (mg/m³), 4 hours inhalation from nose

Table 8 Mutagenicity studies with pyridalyl

Study	Test System	Study Condition	Result
Reverse mutation (Ames test)	<i>S.typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535, TA1537 <i>E.coli</i> : WP2uvrA	-S9mix: 9.77 ~ 313 μ g/plate +S9mix: 39.1 ~ 1250 μ g/plate	Negative
<i>In vitro</i> gene mutation	Chinese hamster ovary cells (CHO-K1-BH4)	-S9mix: 9.4 ~ 300 μ g/mL +S9mix: 2.0 ~ 10.0 μ g/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster lung cells (CHL/IU)	-S9mix: 20 ~ 1250 μ g/mL +S9mix: 15 ~ 25 μ g/mL	Weakly positive (+S9mix)
Micronucleus	Mouse (CD-1), 5 males/group	500, 1000, 2000mg/kg (single oral administration), 24hr (all doses) & 48h (2000mg/kg)	Negative
<i>In vivo/in vitro</i> unscheduled DNA synthesis	Rat (SD), 3 males/group	500, 1000, 2000mg/kg (single oral administration), 2 ~ 4hr & 15 ~ 16hr	Negative

Table 9 Short term, long term and carcinogenicity studies with pyridalyl

Species	Administration period	Administration route	Dose	NOAEL
Dog (Beagle)	13 weeks	Oral (capsule)	10, 100, 1000 (300)mg/kg/day	10mg/kg/day
Dog (Beagle)	52 weeks	Oral (capsule)	1.5, 5, 20, 80mg/kg/day	20mg/kg/day
Rat (SD)	13 weeks	Oral (dietary)	100, 1000, 2000ppm	Male: 5.56mg/kg/day (100ppm), Female: 6.45mg/kg/day (100ppm)
Rat (SD)	104 weeks	Oral (dietary)	30, 100, 500, 1000ppm	Male: 3.40mg/kg/day (100ppm), Female: 4.10mg/kg/day (100ppm)
Mouse (CD-1)	78 weeks	Oral (dietary)	15, 50, 1000, 2500ppm	Male: 5.04mg/kg/day (50ppm), Female: 4.78mg/kg/day (50ppm)

Table 10 Developmental and reproductive toxicity studies with pyridalyl

Study	Species	Administration period	Administration route	Dose	NOAEL
Developmental Toxicity	Rat (SD)	Organogenesis (GD 6-19)	Oral (gavage)	10, 50, 250 mg/kg/day	No teratogenicity P: 10mg/kg/day F1: 250mg/kg/day
Developmental Toxicity	Rabbit (JW)	Organogenesis (GD 6-27)	Oral (gavage)	15, 50, 150 mg/kg/day	No teratogenicity P: 50mg/kg/day F1: 50mg/kg/day
2-Generation Reproductive Toxicity	Rat (SD)	10 weeks pre-mating, 2 weeks mating, 3 weeks gestation and 3 weeks lactation (P and F1), 5 weeks (F2)	Oral (dietary)	40, 200, 1000ppm	P: 40ppm (Male: 3.10mg/kg/day) (Female: 3.37mg/kg/day) F1: 40ppm Reproduction: 40ppm

副腎：イヌでは、300mg/kg/dayで副腎皮質束状帯細胞の空胞化が、ラットでは2000ppmで副腎網状帯の細胞質空胞化の増加が認められた。

腎臓：イヌでは100mg/kg/day以上で腎臓近位尿管への褐色色素沈着、腎重量の増加が認められたが、関連するパラメータに異常はなく、毒性学的意義は低いものと考えられた。マウスでは2500ppmで腎重量の増加が認められた。

ラット慢性毒性発癌性試験における行動毒性検査で自発運動量の増加が最高用量で認められたが、脳・神経系の病理組織学的検査で何ら影響がなかったこと、他試験でも神経系への影響が認められなかったこと等から、ピリダリルが特異的な神経毒性を有するとは考えられなかった。イヌおよびラットで肝臓、卵巣および副腎の細胞内空胞化、肺の泡沫細胞集簇の増加が認められ、またラットでは総コレステロールの増加が認められたことから、ピリダリルは脂質代謝に対して影響を及ぼすことが明らかになった。ピリダリルについて発癌性は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関しては、Table 10に示す試験を

実施した。ラットおよびウサギにおける催奇形性試験では、母動物に体重増加抑制等が認められた用量においても、胚・胎児致死作用および催奇形作用は認められなかった。ラット2世代繁殖性試験において、P世代では200ppm以上で体重増加抑制、摂餌抑制、哺育児体重の低値、器官重量（甲状腺、肺、精巣、卵巣）の高値および病理組織学的変化（甲状腺および卵巣）が、F1世代では、200ppm以上で膈開口の遅延、体重増加抑制、摂餌抑制、哺育児体重の低値、器官重量（精巣、卵巣、甲状腺）の高値および病理組織学的変化（甲状腺および卵巣）が認められた。F2世代（雌のみ）では、1000ppm群で膈開口の遅延が認められたが背景データの範囲内であったことから非常に軽微な変化であった。膈開口の遅延を除き、ピリダリルは繁殖性に何ら影響を及ぼさなかった。以上の結果から、親動物の一般毒性学的影響、繁殖能力および次世代に対する無毒性量はいずれも40ppm（雄：3.10mg/kg/day、雌：3.37mg/kg/day）であった。

(5) 一般薬理試験

生体機能への影響に関する試験として、一般症状お

よび行動、呼吸・循環器系に及ぼす影響について検討した。ラットにピリダリルを600および2000mg/kg経口投与したが、一般症状および行動に影響は認められなかった。麻酔イヌにピリダリルを80、400および2000mg/kg十二指腸内投与したところ、400mg/kg以上の群で呼吸数の増加傾向、2000mg/kg群で最高血圧、最低血圧および平均血圧の低下傾向が認められた。心拍数および心電図（PR間隔、QRS時間、QT間隔、QTc）の異常は認められなかった。以上の結果から、ピリダリルの薬理作用として、400mg/kg以上の十二指腸内投与で呼吸数増加および血圧低下を及ぼすが、心拍数、心電図、一般症状および行動に影響を及ぼさないことが明らかになった。

(6) 内分泌系への影響に関して

上記試験等において、内分泌系への影響を示唆する変化（卵巣、副腎の相対重量増加、腔開口の軽微な遅延、等）が認められたため、*in vitro*および*in vivo*でホルモン生合成に対する影響を調べた。初代培養精巣および卵巣細胞を用いた実験において、ピリダリルは軽度であるがステロイドホルモン生合成系酵素の1種である17β-HSDを阻害することが明らかとなった。しかしながら、ピリダリルを雌雄ラットに4週間反復投与して内分泌系への影響を検討したところ（投与量：100、500、1000、2000ppm）、軽度

な影響が前立腺（背側葉の重量）および卵巣（卵巣間質腺細胞の空胞化）に認められたものの、血中ホルモンやその他の関連器官の重量には影響が認められず、本化合物が内分泌系へ重篤な影響を及ぼさないことが判明した。また、これらの変化には明確な無毒性量が存在した。また、各種ホルモンレセプター（ERα、ARおよびTRα）を用いたレポータージーンアッセイにおいて、ピリダリルは10nM～1mMの濃度でアゴニスト作用もアンタゴニスト作用も示さなかったことから、これらのレセプターを介した内分泌攪乱作用もないと考えられた。

2. 動物・植物代謝

(1) 哺乳動物における代謝

ラットにフェニル環、ピリジル基およびプロペニル基を¹⁴C標識したピリダリル（それぞれPh-, Py-, Pr-¹⁴C標識体と略す）を5または500mg/kgの割合で単回経口投与し、ピリダリルの吸収、分布、代謝、排泄を調べた。経口投与したピリダリルは速やかに吸収され、全身に分布し、代謝・排泄された。投与後7日目の組織に残留する¹⁴C量は、Ph-およびPy-¹⁴C標識体で投与量の1.1%～5.2%、Pr-¹⁴C標識体で5.4～10.0%であった。脂肪、副腎および卵巣に比較的高濃度の残留が認められたが、未変化のピリダリルがこれらの組織に比較的高濃度分布したことによる

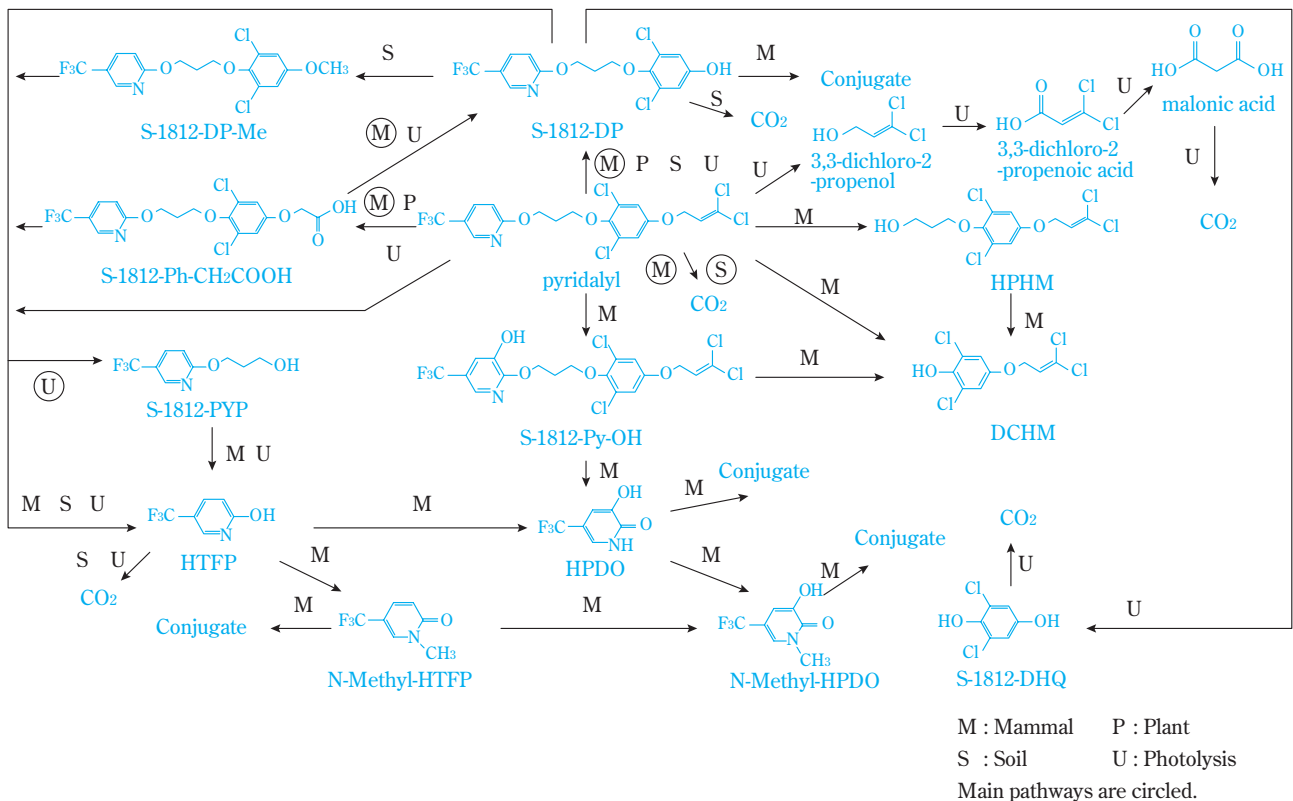


Fig. 9 Proposed metabolic and degradation pathways of pyridalyl

ことが明らかとなった。また、Pr-¹⁴C 標識体では、¹⁴C がトリグリセリドやアミノ酸として生体高分子に取り込まれるため、¹⁴C 残留濃度が Ph-および Py-¹⁴C 標識体に比べ高くなったものと考えられた。

Ph-¹⁴C 標識体を 14 日間連続経口投与して、その蓄積性を調べた結果、脂肪中 ¹⁴C 濃度は比較的高濃度となるが 14 日間ではほぼ定常濃度となり、投与終了後は半減期 10 ~ 15 日で消失することがわかった。他の器官・組織においては投与開始後 10 日以内に低濃度で定常濃度になり、投与終了後は速やかに消失した。以上の結果から蓄積性が問題になることはないと考えられた。

ピリダリルはラット体内で、(1)ベンゼン環とプロベニル基間のエーテル結合の開裂、(2)プロベニル基の酸化、(3)ピリジン環 3 位の水酸化、(4)ピリジン環とトリメチレン鎖間エーテル結合の開裂、(5)ベンゼン環とトリメチレン鎖間エーテル結合の開裂、(6) (1)で生成したフェノール水酸基および(3)、(4)で生成したピリジン環水酸基のグルクロン酸抱合および硫酸抱合、(7)ピリジン環 N-メチル化、等の反応を受け、排泄されることが明らかとなった (Fig. 9)。主要代謝物は、(1)で生成する S-1812-DP および(2)で生成する CO₂ であった。代謝分解および体内動態に性差は認められなかった。

(2) 植物における代謝

¹⁴C で標識したピリダリルを用いて 3 作物での代謝試験を行なった。いずれの作物、処理形態においてもピリダリルはプロベニル基の脱離により S-1812-DP に代謝された。また、プロベニル基の二重結合の開裂による S-1812-Ph-CH₂COOH の生成も認められた。なお、末端ピリジル環側鎖のエーテル部分の開裂によって生成する代謝物は、いずれの代謝試験でも検出されなかった。プロベニル基部分はさらに低分子化合物にまで代謝分解され、グルコースなどの生体成分を含む複数の極性代謝物に変換された。ピリダリル並びにその土壤代謝物の植物への取り込みは認められなかった (Fig. 9)。

3. 環境に対する安全性

(1) 環境挙動および残留

① 水中における分解

ピリダリルは pH4, 7, 9 のいずれの滅菌緩衝液中でも 25 °C でほとんど分解されず水中で安定であった。一方、ピリダリルは水中で光分解を受け、緩衝液 (pH7) 中およびフミン酸添加水溶液中における消失半減期 (東京 4 - 6 月の太陽光換算値) はそれぞれ約 9 日および約 4 日であった。主要な分解経路はプロベニル基の二重結合の開裂による S-1812-Ph-CH₂COOH

の生成、もしくは 3 箇所のエーテル結合の開裂による S-1812-DP、S-1812-PYP、HTFP の生成であり、最終的に二酸化炭素にまで分解された (Fig. 9)。

② 土壤中における代謝

牛久土壤中に ¹⁴C で標識したピリダリルを乾土あたり最大慣行施用量で添加し、25 °C の暗所に保管した。ピリダリルはプロベニル基の脱離による S-1812-DP の生成、これに続くフェノール性水酸基のメチル化 (S-1812-DP-Me) もしくはピリジロキシ部分のエーテル結合の開裂 (HTFP) を経て徐々に代謝分解された。ピリダリルは土壤中で、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、あるいは土壤結合残渣を形成した (Fig. 9)。

③ 土壤残留

高知および岩手の 2 ヶ所の畑地圃場にてピリダリル 10 %フロアブル製剤の 1000 倍希釈液を 200L/10a の割合にて 1 週間間隔で計 4 回散布したところ、ピリダリルの土壤最高残留濃度は散布直後 ~ 3 日目で 0.68ppm-1.64ppm であり、消失半減期は 3-8 ヶ月であった。

④ 土壤移動性

ピリダリルは高脂溶性の化合物であるため土壤への吸着が著しく、土壤移動性はないと考えられる。

⑤ 作物残留

ピリダリル 10 %フロアブルを 1000 倍希釈し、根菜、果菜、葉菜を含む 9 種類の作物に 100-250L/10a の割合で 2 または 4 回で 1 週間間隔にて収穫前 1 ~ 14 日に散布したところ、最高残留濃度は約 3ppm を上回らなかった。

⑥ 後作物残留

ピリダリルを処理したトマト栽培圃場に後作物としてハクサイおよびダイコンを栽培したが、どの作物においてもピリダリルの残留濃度は < 0.01ppm であった。

(2) 非標的生物に対する影響

有用節足動物に対する影響は前述のとおりである (Table 3)。水生生物、鳥類に対する試験結果を Table 11 に要約した。

① 水生生物に対する影響

ピリダリルのコイに対する毒性は弱く、原体の 96 時間 LC₅₀ は > 10mg/L であった。また、藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する毒性も弱く原体の 72 時間 EC₅₀ は > 10mg/L であった。一方、ピリダリルのオオミジンコに対する毒性は強く、原体の 48 時間 EC₅₀ は 3.8μg/L であった。

ピリダリルの水溶解度は 0.15μg/L と極端に小さい為、実際の水系での最高濃度はそれを超えることはなく、オオミジンコに対する毒性値と比較した場合でも十分な安全係数を確保できる。このことから、

ピリダリルの水生生物に及ぼす影響は低いと考えられる。

② 鳥類に対する影響

コリンウズラの強制経口投与試験の結果はLD₅₀ > 2250mg/kgであった。このことから、ピリダリルの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられる。

Table 11 Summary results of toxicity tests on non-target organisms

Species	Study	Results
Carp	Acute	96hrLC ₅₀ > 10 mg/L
Alga ¹⁾	Acute	72hrEC ₅₀ > 10 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	Acute	48hrEC ₅₀ = 3.8 µg/L
Bobwhite quail	Acute	LD ₅₀ > 2250 mg/kg

1) *Selenastrum capricornutum*

以上のように、ピリダリルはオオミジンコへの急性毒性が唯一やや強いものの、その環境挙動から考えて生態系への影響は極めて小さいため、実際上安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

プレオ®フロアブル(有効成分:ピリダリル、試験コード:S-1812)は住友化学(株)が独自に発明した新規殺虫剤で、既存の有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤、IGR剤等とは全く異なる新しい作用性を示す。

種々の社内試験の結果、本剤はコナガ、オオタバコガ、ヨトウムシ類等の鱗翅目害虫、ミナミキイロアザミウマ等の総翅目害虫に優れた防除効果を示すことが確認されている。1998年より(社)日本植物防疫協会を通じて実施した数々の公的研究機関での薬効薬害試験により、殺虫剤としての実用性が明らかとなった。また、2002年より2年間にわたり特別連絡試験を実施し、本剤を用いた総合防除体系の有効性が実証されている。特に、本剤は人畜や魚類に対する安全性が高いこと、および寄生蜂類、ハナカメムシ類、クサカゲロウ類、テントウムシ類、カブリダニ類、クモ類等の天敵や、ミツバチ、マルハナバチ等の花粉媒介昆虫に対する影響が少ないことが確認されており、環境に対して優しく、総合的有害生物管理(IPM)に適合した薬剤である。

引用文献

- 1) 松中 昭一, 「先進型アグリビジネスの創造」今村 奈良臣, 荏開津典生 監修, p256-267, ソフトサイエンス社 (1999)
- 2) Sakamoto. N.; Matsuo. S.; Suzuki. M.; Hirose. T.; Tsushima. K.; Umeda. WO. Patent 9611909, 1995; *Chem. Abstr.* 1995, 125, 114466
- 3) Sakamoto. N.; Umeda. K. *Fine Chemicals* 2003, 32 (20), 35-44
- 4) Quistad. B. G.; Cerf. C. D.; Kramer. J. S.; Bergot. B. J.; Schooley. A. D. *J. Agric. Food Chem.* 1985, 33, 47-50
- 5) Piccardi. P.; Massardo. P.; Bettarini. F.; Longoni. A. *Pestic. Sci.*, 1980, 11, 423-431
- 6) Sakamoto. N.; Saito. S.; Hirose. T.; Suzuki. M.; Umeda. K.; Tsushima. K.; Matsuo. N. *Abstracts of Papers*, 10th IUPAC International Congress on the Chemistry of Crop Protection, Basel 2002; 1: 254
- 7) Sakamoto. N.; Saito. S.; Hirose. T.; Suzuki. M.; Matsuo. S.; Izumi. K.; Nagatomi. T.; Ikegami. H.; Umeda. K.; Tsushima. K.; Matsuo. N.: *Pest Maneg. Sci.* 2003, 60, 25-34
- 8) Saito. S.; Isayama. S.; Sakamoto. N.; Umeda. K.; Kasamatsu. K. *Abstracts of Papers*, Proc Brighton Crop Prot Conf-Pests and Diseases, BCPC, Farnham, Surrey, UK, 2002; 33-38.
- 9) Isayama. S.; Kasamatsu. K. *Abstracts of Papers*, 49th Annual Meeting of the Japanese Society of Applied Entomology and Zoology, Tokyo 2004; 92
- 10) Saito. S.; Isayama. S.; Sakamoto. N.; Umeda. K. *J. Pesticide Sci.* 2004, 29, 372-375
- 11) Hirakura. S.; Saito. S.; Ozoe. Y.; Utsumi. T. *Abstracts of Papers*, 30th Annual Meeting of Pesticide Science Society of Japan, Tokyo 2005
- 12) Sakaguchi. H.; Matsuo. S. European Patent 1321449, 2003; *Chem. Abstr.* 2003, 139, 52748
- 13) Sakaguchi. H.; Sasaki. M. U. S. Patent 6 590 104, 2003; *Chem. Abstr.* 2003, 139, 85249
- 14) Yamamoto. N.; Matsuo. S. U. S. Patent 6 787 665, 2004; *Chem. Abstr.* 2003, 139, 100929
- 15) Iwamoto. K. Japanese Patent 83426, 2004; *Chem. Abstr.* 2004, 140, 253340



坂本 典保
Noriyasu SAKAMOTO
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主席研究員 理学博士



葉賀 徹
Toru HAGA
住友化学株式会社
基礎化学品研究所
主席研究員



植田 展仁
Nobuhito UEDA
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員



藤澤 卓生
Takuo FUJISAWA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員 薬学博士



梅田 公利
Kimitoshi UMEDA
住友化学株式会社
国際アグロ事業部
主席部員 農学博士



冨ヶ原 祥隆
Yoshitaka TOMIGAHARA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 薬学博士



松尾 三四郎
Sanshiro MATSUO
住友化学株式会社
有機合成研究所
主席研究員