

新規水稲用除草剤 プロピリスルフロンの(ゼータワン®) の研究開発

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

池田 源

伊藤 滋之

岡田 由紀夫

生物環境科学研究所

味方 和樹

延藤 真理子

有機合成研究所

河本 一郎

Development of a Novel Paddy Rice Herbicide Propyrisulfuron (ZETA-ONE®)

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Hajime IKEDA

Shigeyuki ITO

Yukio OKADA

Environmental Health Science Laboratory

Kazuki MIKATA

Mariko ENDO

Organic Synthesis Research Laboratory

Ichiro KOMOTO

Propyrisulfuron is a novel sulfonylurea herbicide with a fused heterocyclic moiety, developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd. Propyrisulfuron is used as a rice herbicide to control annual and perennial paddy weeds, including *Echinochloa* spp., sedges and broadleaf weeds. Propyrisulfuron controls weed biotypes that have developed resistance to the commercialized sulfonylurea herbicides. Propyrisulfuron shows safer profiles for human health and the environment. The granular formulation, suspension concentrate formulation and Jumbo formulation (granules packed in water-soluble film) are available in Japan with the brand name of ZETA-ONE®.

はじめに

除草剤が耕作労力の削減に多大な貢献をしていることは周知の事実である。現在様々な作用機作を持つ除草剤が使用されているが、中でも1970年代以降に開発されたスルホニル尿素系除草剤は世界中で広く使用されており、日本の水稲栽培においても雑草防除の中心的な位置を占めている。しかしながら、多用される農薬の宿命として、スルホニル尿素系除草剤についても1990年代後半より抵抗性問題が発生してきた。

プロピリスルフロンの (Fig. 1) は、スルホニル尿素骨格を有する化合物でありながら、既存のスルホニル尿素系除草剤に対して抵抗性を示す雑草にも除草効果を示す、というユニークな特長を有している。本化合物は、水田で問題となる幅広い雑草種に対して低薬量で卓効を示す。また、その物理的・化学的性質より、日本

の水稲栽培で使用される粒剤、ジャンボ剤、フロアブル剤の3剤型すべての製剤型が提供可能である。さらに、哺乳動物、鳥類、水生生物に対して安全性の高い除草剤である。

本化合物を含有する除草剤製品は、日本において2010年12月13日に農薬登録された。一方、海外においても、韓国で本化合物の開発が進んでおり、また、他のアジア地域でも実用性評価が進められている。

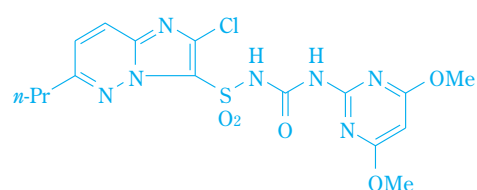


Fig. 1 Structure of propyrisulfuron

以下、プロピリスルフロロンの創製と開発の経緯、及びその過程で得られた知見について報告する。

創製の経緯

1. スルホニル尿素系除草剤

DuPont社のLevittらによって発明されたスルホニル尿素系除草剤¹⁾⁻⁴⁾は、①非標的生物への高い安全性、②従来の除草剤と比較して圧倒的な低薬量、③広葉雑草からイネ科雑草までカバーする広い除草スペクトラム、④構造修飾によって付与できる様々な作物に対する選択性、といった優れた性質を有しており、選択性除草剤の一大系統としての地位を築いていった。今日までに、多くの農薬メーカーにより、広範囲の作物に対して選択性を有する多数の化合物が開発・上市されており、水稲分野においてもベンスルフロロンメチル（DuPont）、ピラゾスルフロロンエチル（日産化学工業(株)）等が商品化された。1980年代より武田薬品工業(株)農薬研究所（当時）においてもこの化合物群は注目され、橋頭位に窒素原子を有する縮合複素環という、当時の農薬化合物にはあまり見られない特徴的な構造を有する水稲用除草剤イマゾスルフロロン⁵⁾⁻⁸⁾、及び小麦用除草剤スルホスルフロロン⁹⁾が創製・上市された（Fig. 2）。この2化合物は、現在、住友化学(株)の除草剤の中で大きな地位を占めている。

日本の水稲栽培においてスルホニル尿素系除草剤は、その優れた除草特性から、除草剤散布を1回で済ませられる一発処理剤の開発を可能とし、水稲除草の省力化に大きく貢献し、水田用除草剤の基幹成分となっている。

2. プロピリスルフロロンの創製

上述のように、日本においてスルホニル尿素系除草剤を使用する一発処理という除草体系が多くの水田で

採用されることによって、スルホニル尿素系除草剤に抵抗性を有する雑草が顕在化してきた¹⁰⁾。これは、同じ作用機作を有する薬剤を毎年使用する除草体系においては避け難いことであった。

当社でも、この既存のスルホニル尿素系除草剤に対して抵抗性を示す雑草、いわゆる‘SU剤抵抗性雑草’について関心を持ち、圃場から採取したSU剤抵抗性雑草に対する各種スルホニル尿素系除草剤の除草活性を検討した。その結果、イマゾスルフロロン選抜の過程で合成された化合物の中に、SU剤抵抗性雑草に対しても除草効力を発揮する化合物（A）（Fig. 3）を見出した。

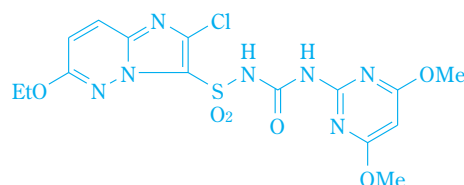


Fig. 3 Structure of compound (A)

今までに見出されているスルホニル尿素系除草剤に対する抵抗性は、植物の代謝能の向上ではなく、作用点であるアセト乳酸合成酵素（EC 2.2.1.6、ALS）の変異に起因することが報告されている¹¹⁾⁻¹³⁾。しかしながら、SU剤抵抗性であるイヌホタルイのALSを用いて調べたところ、化合物（A）は酵素レベルで活性を有することが判明した。通常、作用点の変異による抵抗性に対しては同系統の化合物は交差抵抗性を示すが、化合物（A）はそれに当てはまらない興味深い事例であり、探索を開始するきっかけとなった。

イマゾスルフロロンと化合物（A）の構造上の差異としては、縮合複素環部分の構造が異なることと、6位置換基の有無があげられる。ALSの阻害活性試験により、縮合複素環の種類及び6位置換基の有無はいずれも除草効力に

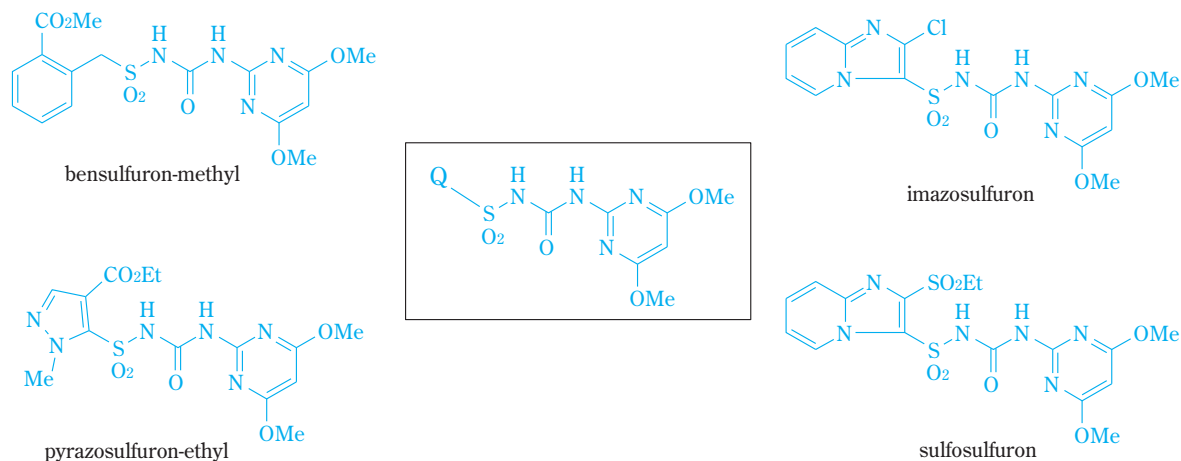
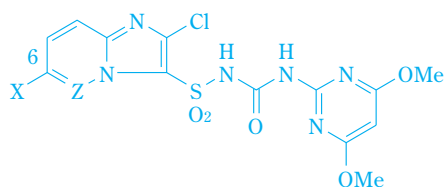


Fig. 2 Sulfonylurea herbicides

影響を与えることが判明した。結果をTable 1に示す。

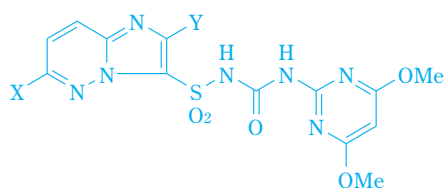
続いてイミダゾピリダジン環の置換基効果を検討した。結果をTable 2に示す。

Table 1 Inhibition of *Schoenoplectus juncoides* ALS by sulfonylurea compounds



X	Z		IC ₅₀ (nM)	
			S	R
H	C	imazosulfuron	15	>10000
EtO	C		0.6	185
H	N		53	7818
EtO	N	Compound (A)	4.1	47

Table 2 Inhibition of *Schoenoplectus juncoides* ALS by sulfonylurea compounds



No.	X	Y	IC ₅₀ (nM)	
			S	R
1	H	Cl	53	7818
2	Me	Cl	352	5338
3	Et	Cl	21	47
4	<i>n</i> -Pr	Cl	20	16
5	<i>i</i> -Pr	Cl	36	67
6	<i>n</i> -Bu	Cl	24	66
7	<i>cyclo</i> -Pr	Cl	2	9
8	vinyl	Cl	42	427
9	Allyl	Cl	73	1643
10	MeO	Cl	11	1056
11	EtO	Cl	4	47
12	<i>n</i> -PrO	Cl	2	520
13	MeS	Cl	2	24
14	EtS	Cl	1	14
15	<i>n</i> -PrS	Cl	1	13
16	EtO	Me	5	42
17	EtO	Et	0.2	33
18	EtO	<i>n</i> -Pr	6	40
19	EtO	Cl	4	47
20	EtO	SO ₂ Me	10	374
21	H	Me	181	3195
22	Me	Me	79	6224
23	Et	Me	18	6
24	<i>n</i> -Pr	Me	8	20
25	<i>i</i> -Pr	Me	28	16
26	MeO	Me	30	624
27	EtO	Me	5	42

SU剤抵抗性となったイヌホタルイのALSに対して、Xが原子数2~3の置換基、中でもエチル基、プロピル基の化合物が高い活性を示した。また、Yとしてはメチル基、塩素原子の化合物が高い活性を示した。SU剤抵抗性雑草に対する除草活性以外にも、除草スペクトラム、イネに対する選択性等を勘案し、プロピリスルフロンの(No. 4)¹⁴⁾を選抜した。

製造法

イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン環を有するスルホニル尿素系化合物の合成は、イマゾスルフロンの創製で培った縮合複素環スルホニル尿素系化合物の合成法^{5)-7),9)}に基づき、Fig. 4に示す方法で行った。

また、前記を含めた各種製法ルートについて鋭意検討を行い、高収率、高純度のプロピリスルフロンの工業的製造法を確立するに至った。

生物効果

1. スペクトラム

プロピリスルフロンの登録量である90 g/haの湛水処理で幅広い雑草種に対して高い除草活性を示す。従来の水稲用スルホニ

Table 3 Weed spectrum of propyrisulfuron at 90 g a.i./ha

	Weed species	Application window
Grasses	<i>Echinochloa oryzicola</i>	~ 3-leaf
	<i>Echinochloa crus-galli</i>	~ 3-leaf
	<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>formosensis</i>	~ 3-leaf
Sedges	<i>Eleocharis kuroguwai</i>	~ 14 cm
	<i>Cyperus difformis</i>	~ 2-leaf
	<i>Cyperus serotinus</i>	~ 3-leaf
	<i>Schoenoplectus juncoides</i>	~ 3-leaf
Broadleaf weeds	<i>Schoenoplectus nipponicus</i>	~ 17 cm
	<i>Bolboschoenus koshevnikovii</i>	~ 12 cm
	<i>Monochoria vaginalis</i>	~ 2-leaf
	<i>Sagittaria pygmaea</i>	~ 2-leaf
	<i>Sagittaria trifolia</i>	~ 3-leaf
	<i>Alisma canaliculatum</i>	~ 2-leaf
	<i>Lindernia angustifolia</i>	~ 1-leaf
	<i>Lindernia procumbens</i>	~ 1-leaf
	<i>Lindernia dubia</i>	~ 1-leaf
	<i>Rotala indica</i>	~ 2-leaf
<i>Elatine triandra</i>	~ 2-leaf	
<i>Bidens tripartita</i>	~ 2-leaf	
<i>Bidens frondosa</i>	~ 3-leaf	
<i>Eclipta thermalis</i>	~ 2-leaf	
<i>Aeschynomene indica</i>	~ 2-leaf	
<i>Oenanthe javanica</i>	at emergence	
<i>Potamogeton distinctus</i>	~ 6-leaf	

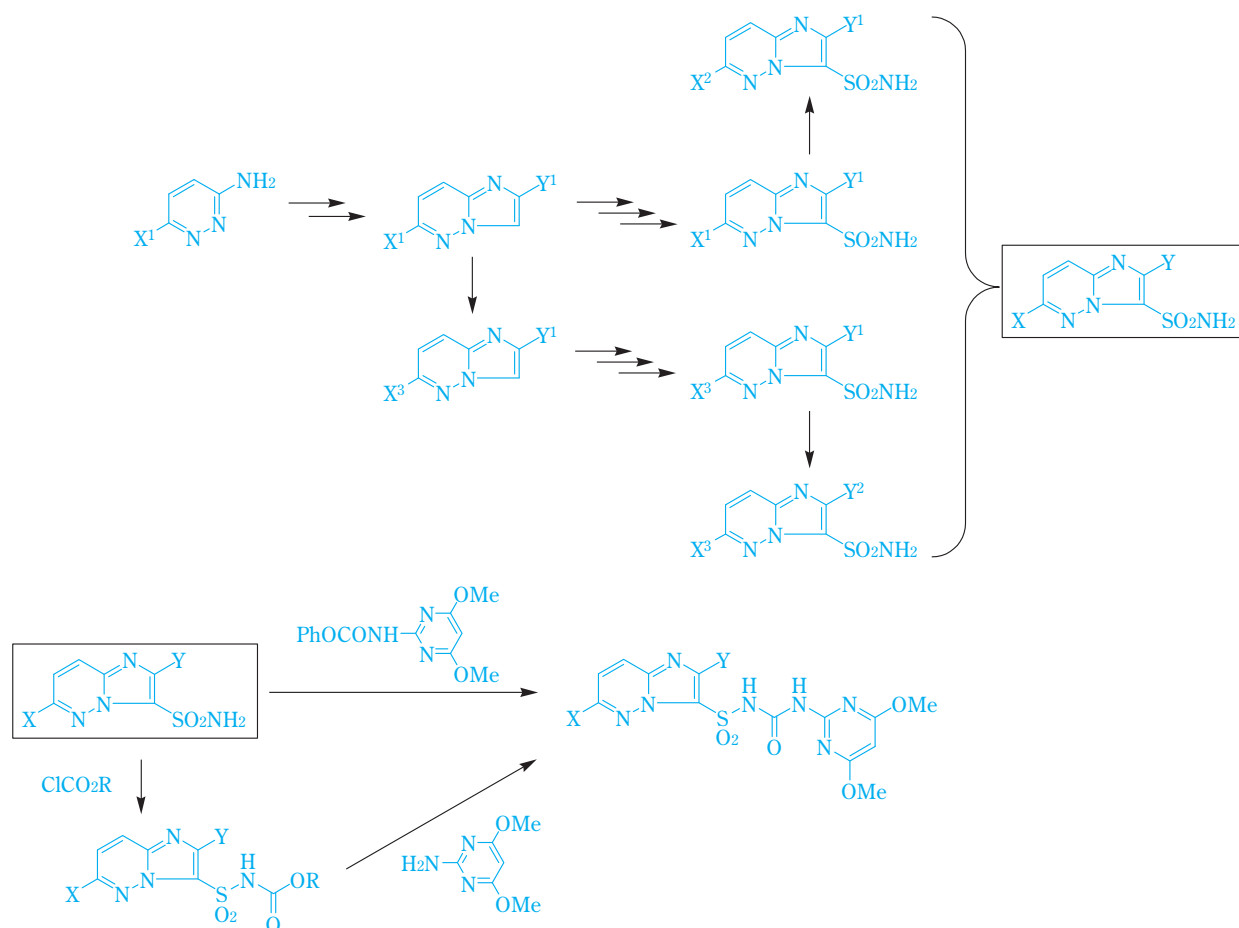


Fig. 4 Synthetic route of sulfonylureas contain imidazo[1,2-b]pyridazine moiety

Table 4 Weed control efficacy of propyrisulfuron at the application timing of 2.5-leaf stage of *Echinochloa* in a field trial

Herbicide	Dose	Herbicidal activity*1					
		ECHss	SCPJO	MOOVA	BLWs	CYPSE	OENJA
	g a.i./ha	Weed control (0 - 100, 6WAA*2)					
Propyrisulfuron 0.9 % granule	90	99	99	100	100	99	99
Imazosulfuron 0.9 %	90						
+ benzobicyclon 2.0 %	+ 200	99	100	100	100	99	100
+ cafenstrole 2.0 %	+ 200						

Field trial was conducted at Kasai Experimental Farm in Hyogo, 2006.

Tested weeds were: ECHss, *Echinochloa* spp.; SCPJO, *Schoenoplectus juncooides*; MOOVA, *Monochoria vaginalis*; BLWs, broadleaf weeds (*Lindernia* spp., *Rotala indica*, *Elatine triandra*, etc); CYPSE, *Cyperus serotinus*; OENJA, *Oenanthe javanica*.

*1 Visually evaluated by the rating of 0(no effect) to 100(complete kill)

The trial was conducted in two replications and average data were presented.

*2 WAA, weeks after application.

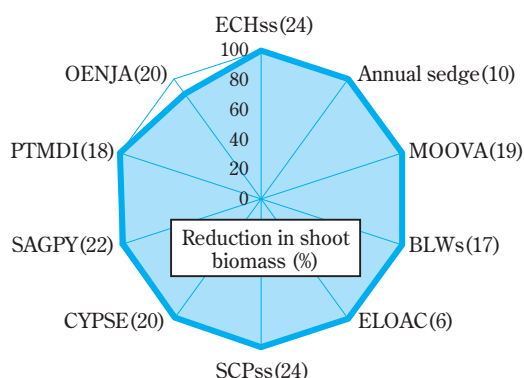
ル尿素系除草剤と異なるのは、本化合物がカヤツリゲサ科雑草、広葉雑草のみならず、ノビエ類に対しても高い除草活性を示す点にある。このことが、単一有効成分の一発処理剤という従来になかった製品の提供を可能にしている。

プロピリスルフロンの社内圃場における効力評価結果の一部をTable 4に示す。評価対象となった水田雑草

に対して、プロピリスルフロンは高い除草活性を示し、その実用性が確認された。

(財)日本植物調節剤研究協会による公的試験においても、いわゆる‘ノビエ3葉期’まで各種雑草に対して除草効力を示すことが証明されている (Fig. 5)。

前述のように、プロピリスルフロンはSU剤抵抗性雑草に対しても除草活性を示す (Fig. 6)。ただし、雑草



The dose of propyrisulfuron was 90 g a.i./ha. Application timing was 3-leaf stage of *Echinochloa* spp. The shoot biomass was evaluated at 21–55 days after the application. Medians of several trials were presented. The numbers in parentheses are those of trials. ECHss, *Echinochloa* spp.; MOOVA, *Monochoria vaginalis*; BLWs, broadleaf weeds; ELOAC, *Eleocharis acicularis*; SCPss, *Schoenoplectus* spp.; CYPSE, *Cyperus serotinus*; SAGPY, *Sagittaria pygmaea*; PTMDI, *Potamogeton distinctus*; OENJA, *Oenanthe javanica*.

Fig. 5 Summary of trials of propyrisulfuron 0.9 % granule conducted by JAPR (Japan Association for Advancement of Phyto-Regulators) in 2004–2009

がある除草剤に対して抵抗性を獲得する機構については、作用点の変異、薬剤代謝能力の増強、薬剤の吸収、植物体内移行性の変化等、様々なものが知られており、現在のところプロピリスルフロンが除草活性を示すSU剤抵抗性雑草についても、その抵抗性のマネージメントは重要であろう。

2. 作物選択性

プロピリスルフロンはイネに対して高い選択性を示す (Fig. 7)。日本における登録薬量である90 g/ha及びその2倍量を移植5日後に処理した場合、水稲の生育は、既上市品のイマズスルフロンを同時期に処理した場合と変わらなかった (Table 5)。

Table 5 Influence to transplanted rice of propyrisulfuron at the application timing of five days after transplanting of rice.

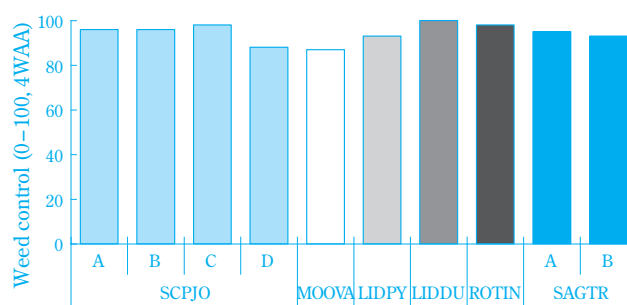
Herbicide	Dose g a.i./ha	Plant height*1		Number of culms*1	
		28DAA*2	50DAA	28DAA	50DAA
Propyrisulfuron 0.9 % granule	90	33.2	62.1	14.5	20.9
	180	33.2	63.1	15.7	22.9
Imazosulfuron 0.9 % granule	90	32.8	61.7	16.0	20.8

Field trial was conducted at Makabe Experimental Farm in Ibaraki, 2009.

The cultivar of rice was Koshihikari.

*1 The trial was conducted in three replications and the data were collected from 10 hills in each replication. Average data were presented.

*2 DAA, days after application.

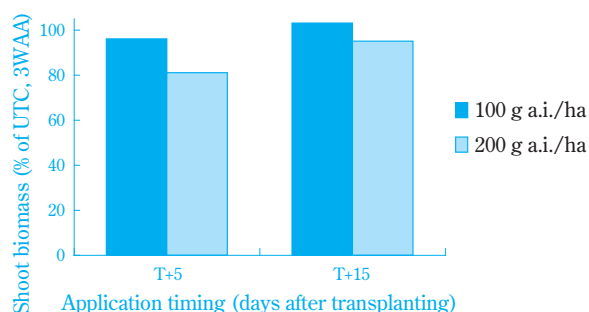


The dose of propyrisulfuron was 90 g a.i./ha. The trial was conducted in three replications and average data were presented. Water leaching treatment at 3 cm / day was conducted and continued for two days after the application. Tested weeds and their growth stage at the application were: SCPJO, *Schoenoplectus juncooides* at 1.5-leaf stage; MOOVA, *Monochoria vaginalis* at 1–1.5-leaf stage; LIDPY, *Lindernia procumbens* at 1-leaf stage; LIDDU, *Lindernia dubia* at 1-leaf stage; ROTIN, *Rotala indica* at 1-leaf stage; SAGTR, *Sagittaria trifolia* at 2–3-leaf stage. A–D were different biotypes. All tested weeds showed resistance to imazosulfuron.

Weed control were visually evaluated.

WAA, weeks after application.

Fig. 6 Herbicidal activity of propyrisulfuron against 'sulfonyleurea-resistant' weeds



The trial was conducted in three replications and average data were presented. The cultivar of rice was Koshihikari. The growth stage of rice at the application was: T+5, 2.6-leaf stage; T+15, 4.4-leaf stage.

Fig. 7 Influence of propyrisulfuron on transplanted rice

3. 作用機作

前述のように、プロピリスルフロンの作用点は既存のスルホニル尿素系除草剤と同じALSである。ALSはロイシン、イソロイシンおよびバリンといった分岐鎖アミノ酸合成の上流部分に関わる。ALS活性を阻害する化合物、すなわちALS阻害剤は、前述のアミノ酸の欠乏症状を植物に引き起こし、最終的に枯死に至らしめる (Fig. 8)。ALSは動物に存在しないため、ALS阻害剤は作用点レベルでの動物-植物間選択性を有する。

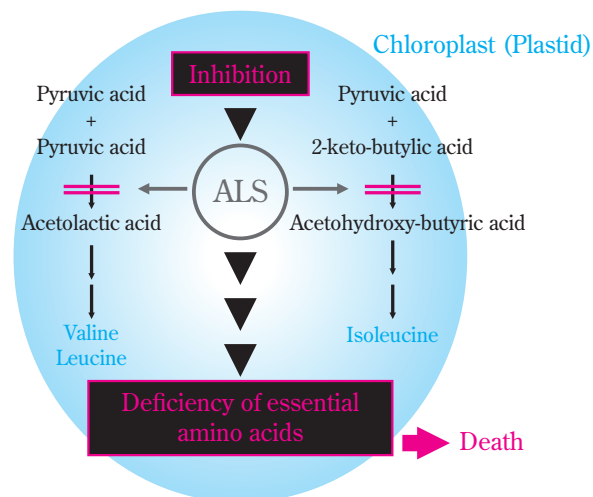


Fig. 8 Mechanism of ALS inhibition

物性と製剤

1. 物理的・化学的性質

プロピリスルフロンの物理的・化学的性質を Table 6 に示した。プロピリスルフロンの原体は無臭の白色固体 (粉末) である。水溶解度は 0.98 mg/L [20°C] であり、オクタノール-水分配係数は 2.9 であることから、他のスルホニル尿素系除草剤に比べて親水性は低い。一方で、酸解離定数 4.89 [20°C] を有する弱酸性物質であり、pH が高い環境下では水溶解度が増加する。密度は 1.775 g/mL [20°C] であり、有機農薬原体の中では大きい部類に属する。

2. 分析方法

プロピリスルフロンの原体中の有効成分及び不純物は、カラムに L-column ODS、移動相に 0.1% 酢酸水溶液、及び 0.1% 酢酸アセトニトリル溶液 (グラジエント法) を用いる高速液体クロマトグラフ法で正確に分析できる。また、プロピリスルフロンの製剤中の有効成分は、カラムに ODS 系の Wakosil II 5C18、移動相に水/アセトニトリル/メタノール系 (4/3/3、リン酸で pH 3.1 に調整) 移動相を用いる高速液体クロマトグラフ-内部標準法で精度よく分析できる。

Table 6 Physical and chemical properties of propyrisulfuron

General Name (ISO)	Propyrisulfuron
Chemical Name (IUPAC)	1-(2-chloro-6-propylimidazo [1,2-b] pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea
CAS RN	570415-88-2
Molecular Formula	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S
Molecular Weight	455.88
Physical Form	Solid (Ta)
Color	White (Ta)
Odor	Odorless (Ta)
Density	1.775 g/mL (20°C)
Melting Point	> 193.5°C (degradation)
Solubility	Water : 0.98 mg/L (20°C) Hexane : < 0.01 mg/L (20°C) Toluene : 0.156 g/L (20°C) Chloroform : 28.6 g/L (20°C) Ethyl acetate : 1.61 g/L (20°C) Acetone : 7.03 g/L (20°C) Methanol : 0.434 mg/L (20°C)
Octanol-water partition coefficient (logPow)	2.9
Acid dissociation constant (pKa)	4.89 (20°C)

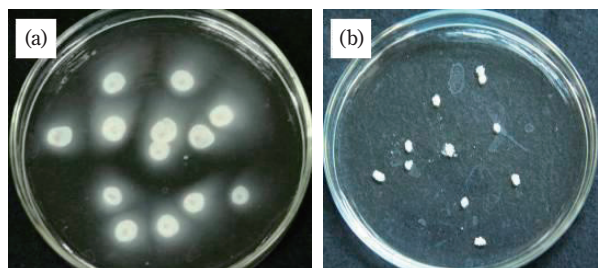
3. 製剤

日本国内の水稲用除草剤分野では、田植え直後から約 1 ヶ月の間に処理し、従来の雑草防除作業を大幅に省力化した一発処理剤が主要な位置を占めている。一発処理剤には 1 剤で幅広い種類の雑草を防除することが求められるため、通常 2~5 種の有効成分を組み合わせる製剤化している。前述のように、プロピリスルフロンの原体はそれ自体で十分な殺草スペクトルを有しており、単剤あるいは 2 種混合剤での一発処理剤化という開発コンセプトの下、製剤化検討が進められた。

一発処理剤における主要な製剤型は、1 キロ粒剤、フロアブル剤及びジャンボ剤の 3 剤型であり、プロピリスルフロンの開発に着手した時点で、既に水稲用除草剤全体の約 8 割を占めていた。また、3 剤型は、いずれも比較的少量の製剤を水田に直接散布するという点が共通しているため、いずれの剤型においても、有効成分を水中に速やかに拡散させるような仕掛けを施した設計が必要となる。

1 キロ粒剤は、従来背負い式の動力散粒機等を用いて散布していた 10 a あたり 3~4 kg の粒剤を、1 kg に減じることにより散布者の負担を軽減した製剤である。さらに近年では、田植え機に装着した専用のアタッチメントを用いて田植え作業と同時に処理できる方法 (田植え同時処理) も開発されている。プロピリスルフロンの 1 キロ粒剤には、水を含むと膨潤する性質を有する粘土鉱物を配合しており、Fig. 9 に示すように、通常

粒剤に比べて1粒が水中で大きく崩壊・拡張する。また、田植え同時処理にも対応するため、田植え同時処理非対応の粒剤に比べて粒径を小さく設定しており、その場合にも製剤の製造性、及び物理化学性に問題ないことを工業化検討において確認している。



(a) ZETA-ONE® 1kg granule, (b) Existing product of granular insecticide.

Fig. 9 Disintegrability of granule in water on 30 minutes after treatment



Fig. 10 Application of flowable herbicide

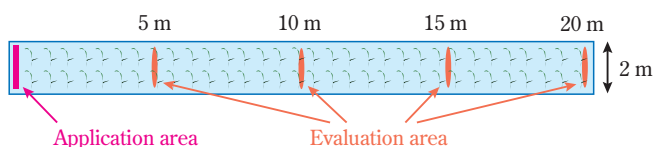


Fig. 11 Schematic diagram of the field spreading test

フロアブル剤は、有効成分を水に懸濁した液体製剤であり、10 aあたり500 mL前後の量を施用する。使用方法は、Fig. 10に示すように、ボトルを手振りすることによって製剤を直接散布するものであり、特別な散布機材を必要としない点が特長である。したがって、処方設計においては、長期間保存後にも沈澱を生じないように適度な粘性を付与し、かつ、ボトルからの排出を妨げないような適度な流動性を維持させる必要があり、また、製剤自体に水田中で自己拡散する性能を付与することも必須の課題となる。さらには、イネに対する薬害防止の観点から、手振り散布時に製剤がイネに接触しても付着しないように、製剤の表面張力を制御する必要もある。これらの課題を達成し、Fig. 11及びTable 7に示したように処理地点から20 m離れた地点においても良好な除草効果を示す製剤を完成させた。

ジャンボ剤とは、数十グラム程度の製剤を10 aあたり10~20個、畦畔から直接水田に投げ入れて使用する剤型であり、現在では、粒状製剤を水溶性フィルムで包装したパック剤の形態 (Fig. 12) が主流となっている。ジャンボ剤の処方における最重要課題としては、フロアブル剤と同様に優れた自己拡散性能を付与することが挙げられるが、固体で粒状のジャンボ剤をフロアブル剤のように水田水中を移動させることは困難である。そこで、一般的に移動に対する抵抗の少ない水面上に有効成分の入った粒を浮上させて移動させ、移動



Fig. 12 Jumbo formulation

Table 7 Results of the field spreading test (See Fig. 11)

Herbicide	Herbicidal activity*1							
	<i>Echinochloa oryzicola</i>				<i>Schoenoplectus juncooides</i>			
	5m*2	10m	15m	20m	5m	10m	15m	20m
	Weed control (0-100, 42DAA*3)							
Propyrisulfuron 1.7 % SC	100	100	100	98	100	100	100	100
Commercial standard-1	100	100	94	98	100	100	100	99
Commercial standard-2	90	93	97	93	100	100	85	75

Field trial was conducted at Makabe Experimental Farm in Ibaraki, 2010.

The herbicides were applied at seven days after transplanting of rice.

The dose of herbicides was 500 mL product/10a.

*1 visually evaluated by the rating of 0(no effect) to 100(complete kill)

The trial was conducted in two replications. Average data were presented.

*2 The distance from the application area (Fig. 11).

*3 DAA, days after application.

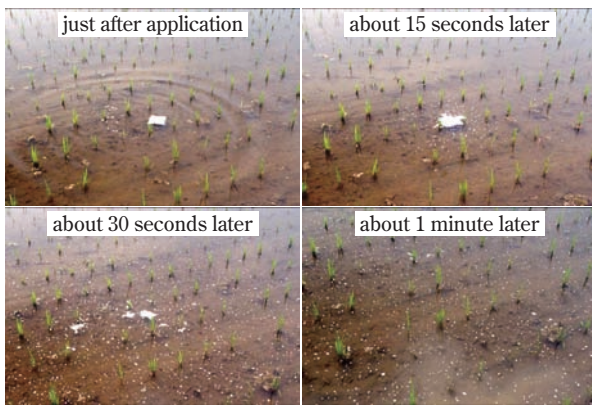


Fig. 13 Spreading behavior of jumbo formulation

中及び移動後に徐々に崩壊させて有効成分を水田の土壌表面全体に展開させる。プロピリスルフロン・ジャンボ剤の処方検討においては、浮遊性を付与する担体、結合剤、及び界面活性剤（水面拡張助剤）を選抜した。また、このような粒は脆くなり、製造性が悪化するケースもあるが、その点にも注意を払って助剤の最適化を行った。さらに、粒をパックする水溶性フィルムも溶解性の最適なものを採用した。その結果、Fig. 13に示したように、水田に投入してから約15秒でフィルムが溶解し、次にフィルム内から出た粒が水田全体に均一に広がり、さらには拡散後に徐々に崩壊していく製剤とすることができた。

上述のようにして製造したプロピリスルフロン単剤のゼータワン®1キロ粒剤、ゼータワン®フロアブル及びゼータワン®ジャンボ、並びに、協友アグリ(株)のヒエ剤ピラクロニルとの2種混合剤であるメガゼータ®1キロ粒剤、メガゼータ®フロアブル及びメガゼータ®ジャンボを2011年3月に上市した。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性及び皮膚感作性

プロピリスルフロン原体、0.9%粒剤及び1.7%フロアブル剤のラット急性経口、経皮、吸入毒性試験において、いずれの投与経路においても毒性症状の発現は認められなかった（Table 8）。ウサギの目に対する刺激性を調べたところ、プロピリスルフロン原体、0.9%粒剤及び1.7%フロアブル剤はいずれもごく軽度の刺激性を示した。一方、皮膚に対してはともに刺激性はなかった。プロピリスルフロン原体及び0.9%粒剤は皮膚感作性が陰性であったが、1.7%フロアブル剤はBuehler法で陽性であった。

(2) 亜急性、慢性毒性及び発癌性

亜急性及び慢性毒性試験の結果（Table 9）、主とし

Table 8 Acute toxicity summary of propyrisulfuron

Study	Species	Result
Propyrisulfuron TG		
Acute oral	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Acute dermal	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Inhalation	rat	LC ₅₀ > 4300 mg/kg (4-hour, nose only exposure)
Eye irritation	rabbit	Minimally irritant
Skin irritation	rabbit	Non-irritant
Skin sensitization	guinea pig	Non-sensitizer
Propyrisulfuron granule (0.9%)		
Acute oral	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Acute dermal	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Eye irritation	rabbit	Minimally irritant
Skin irritation	rabbit	Non-irritant
Skin sensitization	guinea pig	Non-sensitizer
Propyrisulfuron SC (1.7%)		
Acute oral	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Acute dermal	rat	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Eye irritation	rabbit	Minimally irritant
Skin irritation	rabbit	Non-irritant
Skin sensitization	guinea pig	Sensitizer

てイヌにおいて貧血及び肝臓への毒性影響が認められた。このうち貧血は網状赤血球数の増加や骨髄の造血亢進も同時に認められたことから、再生性の貧血であり重篤なものではないと考えられた。また、肝臓への影響についても重量の増加や小葉中心性の肝細胞肥大といった変化のみの発現であったことから、傷害性変化ではなく生体の適応性変化であり、重篤なものとは考えられなかった。この他にラットでは腎臓及び心臓の相対重量の増加が認められたが、同変化は病理組織学的変化を伴わない軽微なものであり、同様に重篤な所見とは考えられなかった。また、ラット及びマウスにおいて腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

(3) 生殖・発生毒性

胎児において奇形所見の出現頻度の増加は認められなかった。なお、変異として、ラット胎児において過剰肋骨を持つ頻度が有意に増加した。しかしながら、仙椎前椎骨数の変化を伴わない過剰肋骨は出生後には退化消失するという報告があることから、過剰肋骨の頻度の上昇は有害な影響ではないと考えられた。また、ラットを用いた繁殖試験では、繁殖能に対する影響は認められなかった（Table 10）。

(4) 遺伝毒性

ネズミチフス菌及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細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験及び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 11）。

Table 9 Subacute and chronic toxicity summary of propyrisulfuron

Species	Administration route and duration	Dose (ppm)	NOAEL (mg/kg/day)
Dog	Oral (in diet), 13 weeks	400, 4000, 40000	Male: 10 (400 ppm) Female: 12 (400 ppm)
	Oral (in diet), 12 months	40, 350, 3500, 35000	Male: 8.45 (350 ppm) Female: 1.11 (40 ppm)
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	200, 2000, 20000	Male: 1365 (20000 ppm) Female: 148 (2000 ppm)
	Oral (in diet), 24 months	200, 2000, 6000, 20000	Male: 74.2 (2000 ppm) Female: 309 (6000 ppm) No carcinogenicity
Mouse	Oral (in diet), 13 weeks	200, 2000, 7000	Male: 268 (2000 ppm) Female: 1064 (7000 ppm)
	Oral (in diet), 18 months	70, 700, 7000	Male: 761 (7000 ppm) Female: 693 (7000 ppm) No carcinogenicity

Table 10 Developmental and reproductive toxicity summary of propyrisulfuron

Study	Species	Administration route and duration	Dose		NOAEL (mg/kg/day)
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	200, 2000, 20000 (ppm)	Parental	Systemic NOAEL Male: 135 (2000 ppm) Female: 202.5 (2000 ppm) Reproductive NOAEL Male: 1405.5 (2000 ppm) Female: 2062.5 (2000 ppm)
				Offsprings	Systemic NOAEL Male: 135 (2000 ppm) Female: 202.5 (2000 ppm)
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage) Days 6-19 of gestation	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	Maternal	Systemic NOAEL: 1000 Developmental NOAEL: 1000
				Fetal	1000
	Rabbit	Oral (gavage) Days 6-27 of gestation	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	Maternal	Systemic NOAEL: 1000 Developmental NOAEL: 1000
				Fetal	1000

Table 11 Mutagenicity summary of propyrisulfuron TG

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 and TA1537 <i>E. coli</i> : WP2uvrA -/+S9 mix: 156-5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster CHL/IU -/+S9 mix: 1250-5000 µg/mL	Negative
Micronucleus	CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative

2. 動物・植物代謝

(1) 動物代謝

プロピリスルフロンは、ラット体内で速やかに代謝され、¹⁴Cを指標にした各組織中の代謝物濃度は血漿中¹⁴Cとほぼ同速度で経時的に減少し、特定の組織に残留

する傾向は認められなかった。プロピリスルフロン及び代謝物の体外への排泄は投与後5日目までにほぼ完了し、主要排泄経路は糞であった。また、胆汁排泄試験の結果から、経口投与されたプロピリスルフロンのラットにおける体内吸収率は5 mg/kg投与で88.0~93.7%、

1000 mg/kg投与では21.3～23.2%であった。プロピリスルフロロンの主な代謝反応は以下の通りである。①ピリミジン環、プロピル基、及びイミダゾピリダジン環の水酸化、②O-脱メチル化、③ピリミジン環の開環、④抱合反応（グルクロン酸抱合及び硫酸抱合）。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を2回田面水処理した場合、稲体においてプロピリスルフロロンは、O-脱メチル化、スルホニルウレア結合の開裂とこれに続くアミン体の抱合化を受けた後、低分子化合物及びCO₂まで代謝分解されるとともにイネの構成成分に取り込まれると考えられた。

3. 環境挙動及び残留

(1) 水中における分解

¹⁴C標識体を用いた加水分解試験で、プロピリスルフロロンはpH 4、7及び9の滅菌緩衝液中、それぞれ半減期6.3～6.7日、77.0～90.0日及び100.4日（25℃）でスルホニルウレア結合の開裂により分解した。また、自然水及び蒸留水中、プロピリスルフロロンは主としてスルホニルウレア結合の複数個所での開裂による光分解を受け、それぞれ10.9及び10.7日（東京春の推定半減期）の半減期で速やかに消失した。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C標識体を好気湛水条件下の水田土壌に処理して25℃暗条件で保存すると、プロピリスルフロロンは半減期4.8日で速やかに消失した。プロピリスルフロロンは好氣的湛水土壌中において、O-脱メチル化、ピリミジン環の開環及びスルホニルウレア結合の開裂により分解を受け、最終的に土壌残渣へ強固に吸着及びCO₂へ無機化されると考えられた。

(3) 土壌残留

茨城及び大阪の2ヶ所の水田圃場にプロピリスルフロ

ロン0.9%粒剤を5 kg/10 aの割合で計2回水面施用したところ、最高残留値は0.694～1.25 mg/kgであり、消失半減期は5～22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プロピリスルフロロンの有機炭素含量で補正した土壌吸着係数K_{Foc(ads)}は138～410 mL/gであった。

(5) 水中残留

水田ライシメーターにプロピリスルフロロン0.9%粒剤を1 kg/10 aの割合で1回水面処理したところ、最高残留値は0.0996～0.128 mg/Lであり、消失半減期2.1～2.8日で速やかに減少した。

(6) 作物残留

プロピリスルフロロン0.9%粒剤を1 kg/10 aもしくは1.7%フロアブルを500 mL/10 aの薬量で移植15日後及び収穫60～91日前の2回田面水処理を行ったところ、玄米及び稲わらにおけるプロピリスルフロロンの残留値はいずれも定量限界未満（<0.01 ppm）であった。

4. 非標的生物に対する影響

水生生物、鳥類における試験結果をTable 12に要約した。

(1) 水生生物に対する影響

プロピリスルフロロン原体のコイ96時間LC₅₀値は>10 mg/L、オオミジンコ48時間EC₅₀値は>10 mg/L、淡水緑藻72時間EC₅₀値は>0.011 mg/Lであった。

また、製剤については、プロピリスルフロロン0.9%粒剤のコイ96時間LC₅₀値は>1,000 mg/L、オオミジンコ48時間EC₅₀値は>1,000 mg/L、淡水緑藻72時間EC₅₀値は1.5 mg/Lであり、プロピリスルフロロン1.7%フロアブルのコイ96時間LC₅₀値は>1,000 mg/L、オオミジンコ

Table 12 Eco-toxicological summary of propyrisulfuron on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results
Propyrisulfuron TG	Carp	Acute (96 hr)	LC ₅₀ > 10 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)	EC ₅₀ > 10 mg/L
	Green alga *1	Acute (72 hr)	EC ₅₀ > 0.011 mg/L
	Bobwhite quail	Acute oral	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
Propyrisulfuron granule (0.9%)	Carp	Acute (96 hr)	LC ₅₀ > 1000 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)	EC ₅₀ > 1000 mg/L
	Green alga *1	Acute (72 hr)	EC ₅₀ = 1.5 mg/L
Propyrisulfuron SC (1.7%)	Carp	Acute (96 hr)	LC ₅₀ > 1000 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)	EC ₅₀ > 1000 mg/L
	Green alga *1	Acute (72 hr)	EC ₅₀ = 0.90 mg/L

*1 *Pseudokirchneriella subcapitata*

48時間EC₅₀値は>1,000 mg/L、淡水緑藻72時間EC₅₀値は0.90 mg/Lであった。

(2) 鳥類に対する影響

プロピリスルフロン原体のコリンウズラにおける強制経口投与での急性LD₅₀値は>2,250 mg/kgであった。

以上より、プロピリスルフロンは哺乳動物に対して急性、慢性のいずれにおいても低毒性であり、長期にわたって曝露したとしても発癌性・催奇形性及び繁殖性など次世代への悪影響はなく、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。

おわりに

日本では、年々、農業就業人口が減少の一途をたどっており、総務省の統計によれば、1985年に6,363千人いた農業従事者が2008年には2,986千人にまで減少している。さらに、農業従事者の高齢化も大きな問題であり、2008年には全体に占める65歳以上の農業従事者の割合が60%を超えた。水稲栽培場面において、今後一層の農業生産の効率化、省力化が求められることは間違いない。一方、FAO（Food and Agricultural Organization）の統計によれば、2009年の世界の水稲栽培面積は158百万haであり、そのうちの89%がアジア地域に集中している。これらの多くの地域では、米の生産が食糧安全保障問題と直結しており、安定的かつ効率的な生産が求められている。上記で報告してきたように、プロピリスルフロンは水稲用除草剤として優れた特性を有しており、本剤が日本、さらには世界の水稲栽培に貢献する有効な資材となるものと確信している。

謝辞

プロピリスルフロンの国内開発に当たり、その実用性を評価いただいた財団法人日本植物調節剤研究協会、各道府県、独立行政法人、大学等の試験研究機関の方々に深く感謝する。

引用文献

- 1) G. Levitt, H. L. Ploeg, R. C. Weigel and D. J. Fitzgerald, *J. Agric. Food Chem.*, **29**, 416 (1981).
- 2) G. Levitt, "Pesticide Chemistry, Human Welfare and Environment", ed. By J. Miyamoto and P. C. Kearney, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford (1983), p.243.
- 3) G. Levitt (E. I. du Pont de Nemours and Co.), U.S. US 4169719 (1979).
- 4) G. Levitt (E. I. du Pont de Nemours and Co.), Eur. Pat. Apl. EP 13480 (1980).
- 5) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki and H. Yoshikawa, *J. Pestic. Sci.*, **18**, 175 (1993).
- 6) K. Ohta, S. Itoh, J. Yamada, K. Masumoto, H. Yoshikawa and Y. Ishida, *J. Pestic. Sci.*, **18**, 183 (1993).
- 7) K. Ohta, Y. Kandou, H. Yoshikawa and Y. Ishida, *J. Pestic. Sci.*, **19**, 137 (1994).
- 8) Y. Ishida, K. Ohta, T. Nakahama, S. Itoh, H. Miki, J. Yamada, Y. Kandou, K. Masumoto, T. Kamikado and H. Yoshikawa (Takeda Chem. Ind. Ltd.), *Abstr. 7th Int. Congr. Pestic. Chem. (ICPC), Hamburg*, 01A-46 (1990).
- 9) S. Itoh, K. Ohta, T. Yamawaki and Y. Ishida, *J. Pestic. Sci.*, **26**, 162 (2001).
- 10) K. Itoh, *J. Pest. Sci.*, **25**, 281 (2000) (in Japanese).
- 11) P.J. Tranel and T.R. Wright, *Weed Science*, **50**, 700 (2002).
- 12) Y. Tanaka, *Pest. Biochem. Physiol.*, **77**, 147 (2003).
- 13) A. Uchino, *J. Pestic. Sci.*, **28**, 479 (2003) (in Japanese).
- 14) H. Ikeda, S. Yamato, Y. Kajiwara, T. Nishiyama, T. Tabuchi and Y. Tanaka, *Weed Biol. Manag.*, **11**, 167 (2011).

PROFILE



池田 源
Hajime IKEDA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



味方 和樹
Kazuki MIKATA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
博士（学術）



伊藤 滋之
Shigeyuki ITO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



延藤 真理子
Mariko ENDO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



岡田 由紀夫
Yukio OKADA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



河本 一郎
Ichiro KOMOTO

住友化学株式会社
有機合成研究所
主席研究員
博士（薬学）