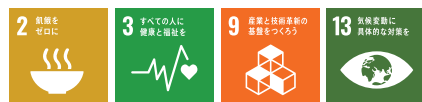


新規殺虫剤オキサゾスルフィルの研究開発



住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

坂本 えみ子
西村 慎哉
鈴木 竜也
伊藤 舞衣*
野倉 吉彦
笹川 満弘
笹山 大輔

生物環境科学研究所

伊原 良
半田 木綿子

Research and Development of a Novel Insecticide “Oxazosulfyl”

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Emiko SAKAMOTO
Shinya NISHIMURA
Tatsuya SUZUKI
Mai ITO
Yoshihiko NOKURA
Mitsuhiro SASAKAWA
Daisuke SASAYAMA

Environmental Health Science Laboratory

Ryo IHARA
Yuko HANDA

Oxazosulfyl is a novel insecticide originally discovered and developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd. It belongs to a new chemical class, the “Sulfyl” group, structurally characterized by its ethylsulfonyl moiety. In nursery box application, it exhibits excellent control against a broad range of major rice insect pests, including Hemiptera, Coleoptera, Lepidoptera and Orthoptera. Field studies in in-house and contracted rice paddy fields demonstrate that Oxazosulfyl is highly effective against local populations of planthoppers and rice leaf beetles that have developed high resistance to existing insecticides. Oxazosulfyl was registered as “ALLES® granule”, which contains 2.0%(w/w) Oxazosulfyl, in April 2021.

はじめに

日本の水稲の作付面積は2019年において146万9,000 haであり、麦類、大豆、野菜および果樹のそれらと比べて大きく、農作物全体の37%を占める¹⁾。その面積は1969年の約317万haをピークに以後減少しているものの、イネが国内の栽培品目として最重要であることに変わりはなく、安定的な生産供給に資する水稲の病害虫防除技術が求められている。

国内の水稲作で問題となる害虫種は幅広く、東日本ではヒメトビウンカ、栽培初期に発生するイネドロオイムシやイネミズゾウムシなどが、西日本では海外飛来性のセジロウンカ、トビイロウンカおよびコブノメイガなどが挙げられる。一般的にこれらの害虫の防除は育苗箱施用を主体として行われる。育苗箱施用は、播種時から移植直前に薬剤を育苗箱の土壌に処理する、または、播種前に薬剤を育苗培土へ混和する防除方法である。1990年代にはイミダクロプリドやフィプロニルが開発され、海外飛来性ウンカ類に対しても有効な長期残効型の育苗箱施用剤

* 現所属：健康・農業関連事業品質保証室

として急速に普及し、本田防除の回数を削減して飛躍的な省力化を果たした。

しかしながら、2005年頃から薬剤抵抗性害虫が出現し、代表的な育苗箱施用剤の効力不足が懸念されるようになった。実例としては、トビイロウンカのイミダクロプリドなどネオニコチノイド系殺虫剤に対する抵抗性²⁾、セジロウンカのフィプロニルに対する抵抗性²⁾、ヒメトビウンカのネオニコチノイド系殺虫剤およびフィプロニルに対する抵抗性³⁾、イネドロオイムシのネオニコチノイド系殺虫剤⁴⁾およびフィプロニルに対する抵抗性^{5),6)}が知られている。これらの薬剤抵抗性対策として、近年ジアミド系殺虫剤（クロラントラニリプロール、シアントラニリプロールおよびテトラニリプロール）やウンカ類に有効なトリフルメゾピリムを含有する育苗箱施用剤が用いられるようになってきている。ただし、殺虫剤抵抗性対策委員会（IRAC）の作用機作分類では前者はグループ28、後者はネオニコチノイド系殺虫剤と同じくグループ4に属し、水稻害虫の防除は限られた作用機作の殺虫剤に依存した状況にある。

オキサゾスルフィル（2017年11月に化合物一般名を取得）は、当社が独自に開発した新規殺虫剤であり、水稻の育苗箱施用によって広範な重要害虫に対し高い防除効果を示す。また、従来とは異なる新規骨格（Fig. 1）を有し、既存剤抵抗性害虫に対しても優れた効果を発揮する。本剤は、国内においてアレズ[®]

箱粒剤（オキサゾスルフィル2.0% [w/w] 粒剤）として2021年4月21日に農薬登録を取得した。本稿では、オキサゾスルフィルの発明の経緯、製造法、作用機作、生物効果、製剤、哺乳類や環境に対する安全性について報告する。

発明の経緯

我々は以前、Fig. 2に示される化合物1がウンカ類に対して殺虫活性を示すことを見いだしていた。化合物1は既存剤とは異なるユニークな化学構造を有しており、作用機作は既存剤とは異なることが期待された。そこで化合物1をリード化合物として構造展開に着手し、より好ましい特性を有する化合物群の探索を開始した^{7),8)}。まず本化合物群の特徴でもあるメチルスルファニル基の最適化を検討した（1→2）。続いて左右の芳香環構造については、数多くのヘテロ環への変換および組み合わせを詳細に検討し（2→3→4）、最終的にベンゾオキサゾール環の5位にトリフルオロメチル構造を有する化合物群が有望であることが分かった（4→5, 6, Oxazosulfyl）。

これらのベンゾオキサゾール化合物群は、幅広い害虫種に対して高い殺虫活性を示し、また浸透移行性も有することから、より高次の評価を行い詳細に性能を比較した。これら化合物群は、ネオニコチノイド系、フェニルピラゾール系、ピレスロイド系、ジアミド系などの主要な既存剤にそれぞれ抵抗性を示す害虫種（野外個体群）にも、おのこの感受性系統と同様の活性を示し、交差抵抗性が見られなかった。また、イネの主要害虫に対しても高活性であったため、水稻育苗箱処理剤として狙いを定め、育苗箱施用を模した室内ポット試験を実施したところ、イネの地上部を加害する害虫種に対してより高い活

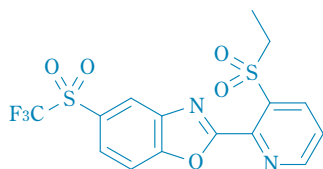


Fig. 1 Chemical structure of Oxazosulfyl

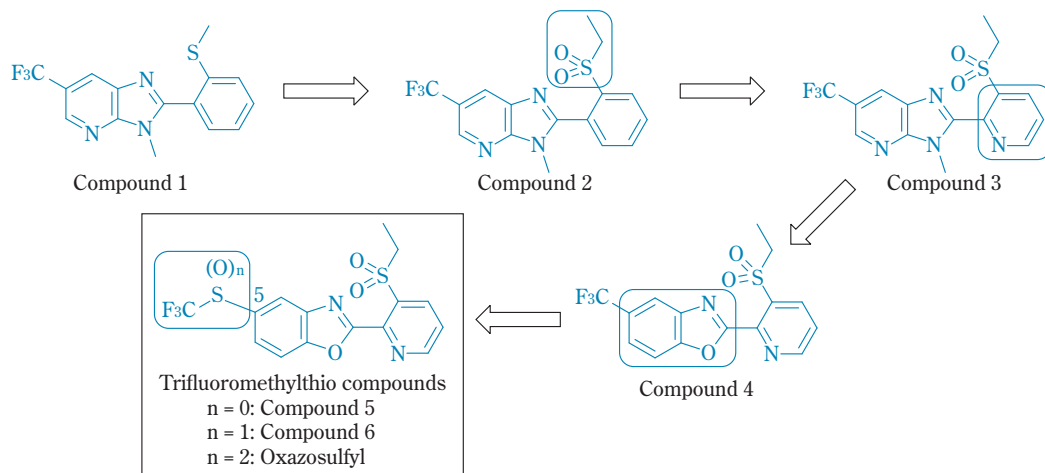


Fig. 2 Optimization of lead compound 1

性を示した、スルフィニル体 ($n = 1$, Compound 6) とスルホニル体 ($n = 2$, Oxazosulfonyl) を有望化合物として選抜し、圃場試験で実用性を比較した。その結果、カメムシ目、チョウ目およびコウチュウ目のいずれの害虫種についても、スルホニル体の方が対象害虫を低密度に抑制してより実用性が高いことが判明した。その差異はイネの播種時に粒剤を処理する場合に一層顕著であったことから、スルホニル体のオキサゾスルフィルを開発化合物として選択するに至った。

製造法

オキサゾスルフィルはピリジン環とベンゾオキサゾール骨格を有する。2種類の異なるスルホニル基をいかに導入するかが製法開発の鍵であった。初期製法では二つの硫黄原子を一挙に酸化してオキサゾスルフィルへと導いていた⁹⁾。酸化によるエチルスルホニル基の導入は、強烈な臭気を有するエタンチオールを使用するため臭気対策が必須となる。これを回避するため、エタンスルフィン酸ナトリウムを用いる置換反応を開発した。一方、トリフルオロメタンスルホニル基は他と比較してコストインパクトの大きい骨格であるため、最終工程でそれを導入できる、Ruppert-Prakash試薬法も開発した。さらに、精力的に研究を重ね、安全、品質、堅牢性といった工業化に必要な要素を高次元で満足できるオキサゾスルフィルの工業的製造方法の確立に至った (Fig. 3)。

作用機作

オキサゾスルフィルの作用機作を推定するにあたり、症状観察が容易な大型害虫を材料として実験を行った。オキサゾスルフィル (10 μg) をワモンゴキブリに注射すると、処理1時間以内に歩行のよめきや外部刺激に対する反応低下が認められた。そして該ゴキブリはやがて歩行不能になり、最終的に全身麻痺に至った。さらに、その麻痺は処理後7日以上継

続することが分かった。大型のチョウ目害虫であるハスモンヨトウにオキサゾスルフィル (1~10 μg) を注射した場合、処理10~15分後にはワモンゴキブリと同様の麻痺症状が認められた。しかし、処理24時間後のハスモンヨトウでは麻痺からの回復が認められた。これらの結果はオキサゾスルフィルが麻酔薬のように害虫に作用していることを想起させたため、電位依存性Naチャンネル阻害型麻酔薬であるリドカインを本試験に供したところ、リドカインも同様に両種に対して可逆的な麻痺を誘発することが分かった。

オキサゾスルフィルが害虫の神経系に作用していることが示唆されたため、細胞外記録法を用いてワモンゴキブリ中枢神経に対する作用を調べたところ、オキサゾスルフィルを処理されたワモンゴキブリでは中枢神経の自発放電が抑制されていた (Fig. 4)。そしてその作用は処理薬量に依存し、また、症状発現の速度とも合致した。また、リドカインを処理されたワモンゴキブリにおいても中枢神経活動の抑制が認められた。

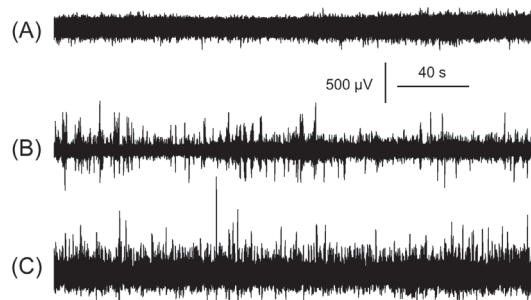


Fig. 4 Representative trace of the nerve activity in a cockroach 2 h after injecting 10 μg (A) and 0.3 μg (B) Oxazosulfonyl, and (C) Control (DMSO). The electrodes were set at the connective tissue between the first and second abdominal ganglia.

This figure is reused from Suzuki & Yamato (2021)¹⁰⁾ with permission from ACS Publications. Further reuse requires the permission of ACS Publications.

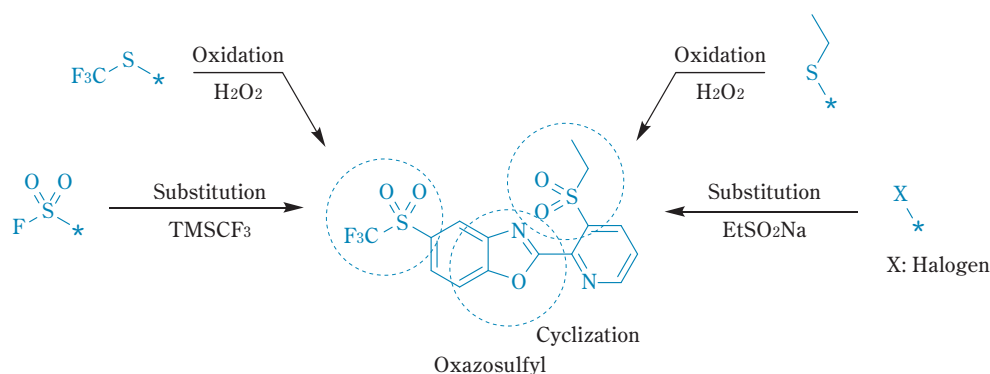


Fig. 3 Synthetic route of Oxazosulfonyl

症状観察と細胞外記録の結果から、オキサゾスルフィルが害虫の電位依存性Naチャンネルに作用する可能性が考えられたため、二本差し膜電位固定法によってその検証を行った。電位依存性Naチャンネルは膜電位に応じて静止状態、活性化状態、速い不活性化状態および遅い不活性化状態の四つの状態を遷移する。静止状態と二つの不活性化状態はいずれもnon-conductiveな状態という点で共通するが、静止状態は過分極条件下で存在し、脱分極によって活性化し得るのに対し、二つの不活性化状態は活性化後に生じ、再分極によって静止状態に遷移する。また、速い不活性化状態はミリ秒単位の脱分極によって生じるが、遅い不活性化状態は数百ミリ秒から秒単位の脱分極により誘導される。これら四つの状態を遷移することによって、Naチャンネルは細胞膜上の活動電位の発生を制御している。一般的に、Naチャンネル作用薬の多くはチャンネルの状態に選択的に作用することで知られる。薬剤の状態依存性に着目して実験を行った

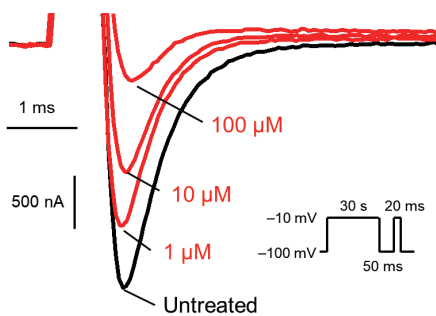


Fig. 5 Inhibitory concentration response of Oxazosulflil on the slow inactivation of German cockroach voltage-gated sodium channels. Sodium channels were inactivated by depolarization from -100 to -10 mV for 30 s and allowed to recover from fast inactivation by repolarization at -100 mV for 50 ms. This figure is reused from Suzuki & Yamato (2021)¹⁰⁾ with permission from ACS Publications. Further reuse requires the permission of ACS Publications.

結果、オキサゾスルフィルは遅い不活性化状態のNaチャンネルに選択的に作用し、Na⁺電流を抑制することが分かった (Fig. 5)。

以上の結果から、オキサゾスルフィルはNaチャンネルを遅い不活性化状態で固定することによって害虫の神経活動を抑制し、その結果麻痺を誘発するものと考えられた。

生物効果

1. 作用特性

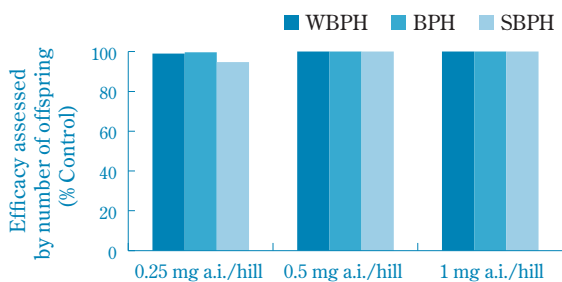
水稻の育苗箱施用を模した室内ポット試験（イネ稚苗移植、移植当日処理条件）において、主要害虫に対するオキサゾスルフィルの作用特性を検討した。以下に代表的な試験例を示す。

(1) ウンカ類の成虫に対する作用性

ウンカ類のうちトビイロウンカとセジロウンカはイネのみを吸汁し、かつ休眠性がないためイネの周年栽培が不能な日本では越冬できない。毎年、常発地のベトナム北中部から中国南部に移動して数世代経過した後、6~7月の梅雨時期に発達する下層ジェット気流に乗って西日本の主に九州地域に飛来する。いずれも長翅型の雌雄成虫が水田に飛来し、その後吸汁、交尾、産卵して増殖する。トビイロウンカは特に増殖力が高く、国内水稻の最重要害虫種とされている。本種が大量に発生した年には刈り取り間際にイネを枯死させる“坪枯れ”の被害 (Fig. 6) を引き起こす。一方、ヒメトビウンカは麦やイネ科雑草も吸汁し、かつ休眠性があることから日本の広域で越冬できる。畦畔や果樹園の下草などのイネ科雑草で越冬した後、主に麦畑に移動し、5~6月の麦刈り時期に長翅型の成虫が水田に侵入して、吸汁、産卵、増殖する。このようにウンカ類による加害は成虫が水田に侵入した時点から始まるため、防除に際しては成虫に対する殺虫効果や次世代密度抑制効果、つまり、それらの効果に基づく生活環の遮断が重要となる。



Fig. 6 “Hopper burn” caused by feeding of brown planthopper, *Nilaparvata lugens* in rice.



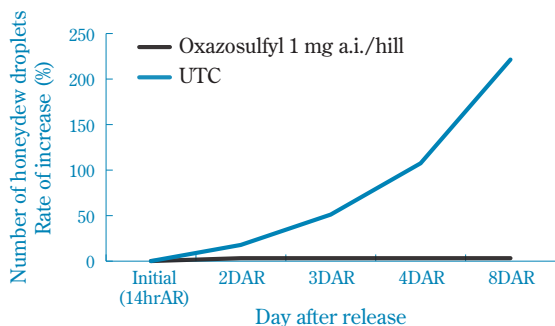
Insect: WBPH (White-backed planthopper, *Sogatella furcifera*)
 BPH (Brown planthopper, *Nilaparvata lugens*)
 SBPH (Small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*)
 Method: Soil drench application onto rice seedlings before transplanting

Fig. 7 Insecticidal activity of Oxazosulfyl against three rice planthopper species by soil application.

そこで、セジロウンカ、トビイロウンカおよびヒメトビウンカの成虫（いずれも鹿児島県内の水田にて採集した野外個体群）に対するオキサゾスルフィルの次世代密度抑制効果を検討した。本試験では、種々の薬量のオキサゾスルフィルを処理し、現場での侵入を想定した時期に長翅型の雌雄成虫を放飼した。その結果、0.25 mg a.i./株処理（オキサゾスルフィルの2.0%含有箱粒剤であれば計算値で1.0 mg a.i./株処理となるため、その4分の1に相当する薬量）の低薬量でも、3種すべてのウンカ類に対して高い次世代密度抑制効果を示すことが明らかとなった（Fig. 7）。

(2) ヒメトビウンカの成虫に対する作用性（吸汁抑制効果）

上述のヒメトビウンカは、イネ縞葉枯ウイルスを媒介して本病を蔓延することが特に問題視されている。それゆえに、実防除場面では次世代密度抑制効果に加えて侵入した成虫に対する吸汁抑制効果も求められる。



Insect: Small brown planthopper (*Laodelphax striatellus*)
 Method: Soil application of granules onto rice seedlings before transplanting
 (Blue spots on water-sensitive paper are honeydew droplets excreted by *L. striatellus*.)

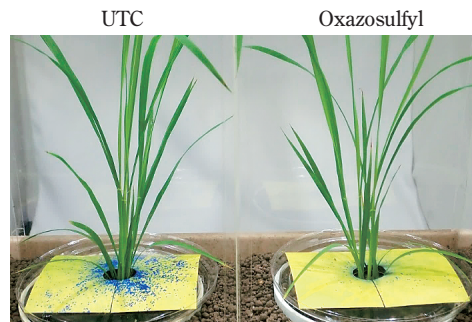
Fig. 8 Inhibitory action of Oxazosulfyl on honeydew excretion by small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*.

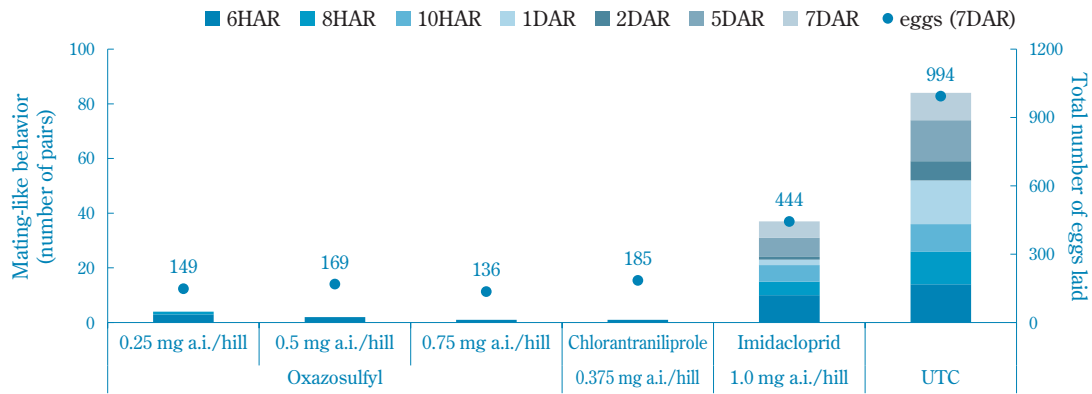
そこで、ヒメトビウンカの成虫（茨城県内の水田にて採集した野外個体群）に対するオキサゾスルフィルの吸汁抑制効果を検討した。本試験では、オキサゾスルフィルを1.0 mg a.i./株処理し、現場での侵入を想定した時期に長翅型の雌雄成虫を放飼した。なお、ウンカ類は吸汁後に肛門から甘露（honeydew）を排出するため、感水紙を用いることによって吸汁に伴う甘露排出量を小滴数として数値化し、吸汁行動の程度を調査した。放虫後の甘露小滴数は、無処理区では時間の経過に伴い急激に増加したが、オキサゾスルフィル処理区では初回調査以降全く増加しなかった（Fig. 8）。また、オキサゾスルフィル処理区では初回調査時は無処理区と同程度に成虫が生存していたが、その後は死亡率が高まった。以上より、オキサゾスルフィルは速やかに成虫の吸汁行動を停止させること、そして、成虫は中毒状態から回復せずに致死することが分かった。

(3) イネドロオイムシの成虫に対する作用性

イネドロオイムシは、主に北海道、東北・北陸地方の寒冷地で年1回発生し、越冬態は成虫である。越冬後の成虫は早い地域では5月初旬に活動を開始し、田植え直後の水田に侵入して産卵する。本種は成虫、幼虫ともにイネの葉身を加害する。

イネドロオイムシについても成虫に対する作用が防除上の鍵となることから、成虫（北海道内の水田にて採集した野外個体群）に対するオキサゾスルフィルの作用性を検討した。本試験では、種々の薬量のオキサゾスルフィルを処理し、東日本における侵入を想定した時期に雌雄成虫を放飼した。その結果、0.25 mg a.i./株処理の低薬量であっても放虫6時間後には中毒症状を呈して動作が緩慢となり、交尾様の行動が視認されなくなった。供試した成虫は放虫前既に交尾していたため、いずれの処理区でも一定数の産卵が認められたが、オキサゾスルフィルは0.25 mg a.i./





Insect: Rice leaf beetle (*Oulema oryzae*)
 Method: Soil drench application onto rice seedlings before transplanting

Fig. 9 Inhibitory action of Oxazosulfyl on mating-like behavior and reproduction of rice leaf beetle, *Oulema oryzae*.

株処理でも無処理区と比べて明らかに産卵数は少なく、対照のクロラントラニプロール剤の登録薬量相当処理 (0.375 mg a.i./株処理) と比べて同等の産卵抑制効果を示した (Fig. 9)。なお、オキサゾスルフィルが本種の若齢幼虫に対して高い殺虫活性を有することも分かっているが、本試験のオキサゾスルフィル処理区においても孵化直後に致死する幼虫が認められた。

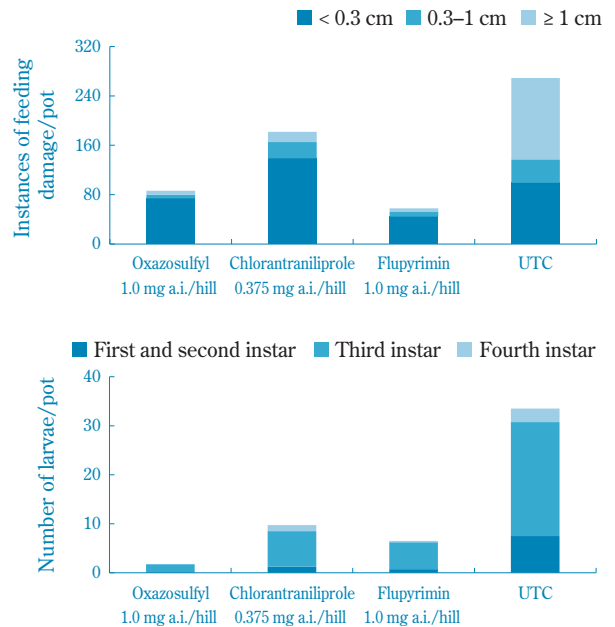
(4) 競合剤との各種害虫に対する薬効比較

各種害虫に対するオキサゾスルフィルと競合剤の薬効を比較した。オキサゾスルフィルは2.0%含有箱粒剤、競合剤は市販の箱粒剤を用い、登録薬量の50g/箱相当を処理した。また、いずれの試験でも、害虫おのおの水田への侵入時期を踏まえて移植後の所定日に成虫を放飼した。

イネミズゾウムシ (兵庫県内の水田にて採集した野外個体群) の試験では、成虫によるイネ葉身部の食害程度とイネ根元の次世代虫数を調査した。その結果、オキサゾスルフィルは成虫による食害を完全には抑制しないものの、競合剤と比べて優る、高い次世代密度抑制効果を示すことが分かった (Fig. 10)。

フィプロニル抵抗性のセジロウンカおよびイミダクロプリド抵抗性のトビイロウンカ (いずれも鹿児島県内の水田にて採集した野外個体群) の試験では、両種いずれに対しても競合剤に優る次世代密度抑制効果を示した (Fig. 11)。セジロウンカについては、多飛来時に“産卵痕害”と呼ばれる成虫の産卵による葉鞘の褐変症状が問題となることがあるが、オキサゾスルフィル処理区ではその症状は認められなかった。本結果から、産卵行動に至るまでに速やかにオキサゾスルフィルが作用したことが示唆された。

ヒメトビウンカの試験では、イネ縞葉枯ウイルス (RSV: Rice stripe virus) を93%の高率で保毒する系統を作出して用いた。RSVの感染率は極めて高く、無処理区の発病率は100%に達した。この過酷な条件において、オキサゾスルフィルは競合剤と比べて明らかに優るRSV媒介抑制効果を示した (Fig. 12)。注目すべきは、すべての薬剤処理区で次世代密度抑制効果が認められたにも関わらず、処理区によって発病程度が顕著に異なった点である。この要因として



Insect: Rice water weevil (*Lissorhoptrus oryzoophilus*)
 Method: Soil application of granules onto rice seedlings before transplanting

Fig. 10 Anti-feeding activity and insecticidal efficacy of Oxazosulfyl against rice water weevil, *Lissorhoptrus oryzoophilus*.

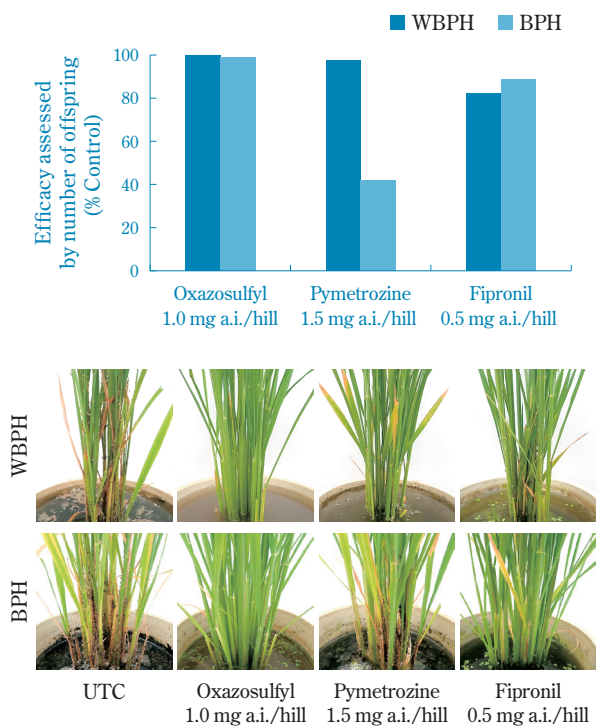


Fig. 11 Insecticidal efficacy of Oxazosulfyl against two rice planthopper species.
 Insect: WBPH (White-backed planthopper, *Sogatella furcifera*)
 BPH (Brown planthopper, *Nilaparvata lugens*)
 Method: Soil application of granules onto rice seedlings before transplanting

吸汁抑制効果の程度や発現速度の差異が挙げられ、オキサゾスルフィルはこれらの作用が競合剤と比べて優れていると推測された。

以上の作用特性検討の結果、オキサゾスルフィルは各種害虫に作用して中毒症状を引き起こし、吸汁、産卵および交尾などの行動に影響を及ぼすことが明

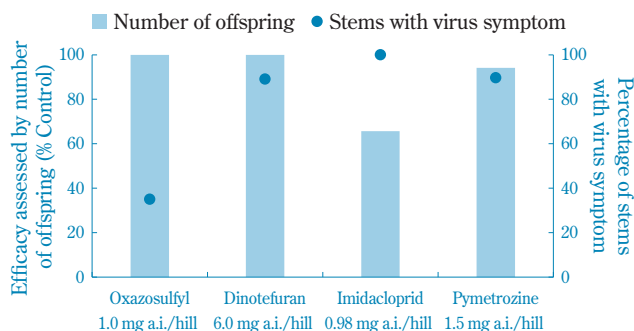


Fig. 12 Insecticidal efficacy and inhibitory action of Oxazosulfyl on virus transmission vectored by small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*.
 Insect: Small brown planthopper (*Laodelphax striatellus*)
 Virus: Rice stripe virus
 Method: Soil application of granules onto rice seedlings before transplanting

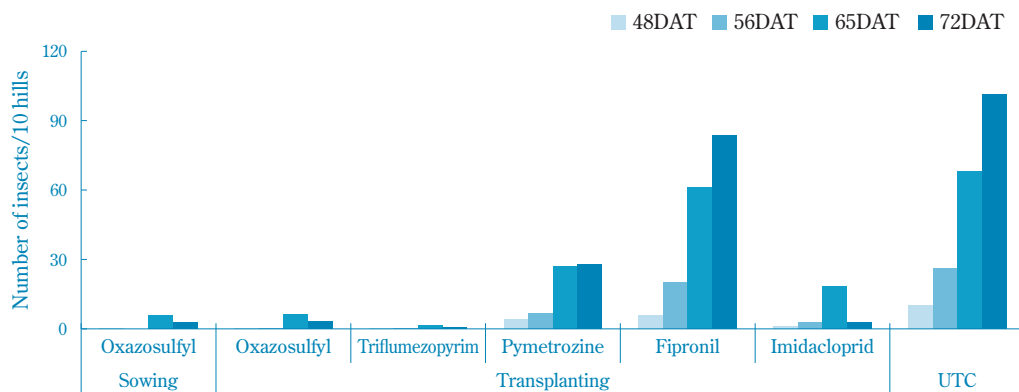
Fig. 12 Insecticidal efficacy and inhibitory action of Oxazosulfyl on virus transmission vectored by small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*.

らかとなった。これらのユニークな作用が殺虫効果や次世代密度抑制効果をもたらし、実用場面での高い防除効果に寄与していると考えられた。以下に実用性評価試験の事例を示す。

2. 実用性評価

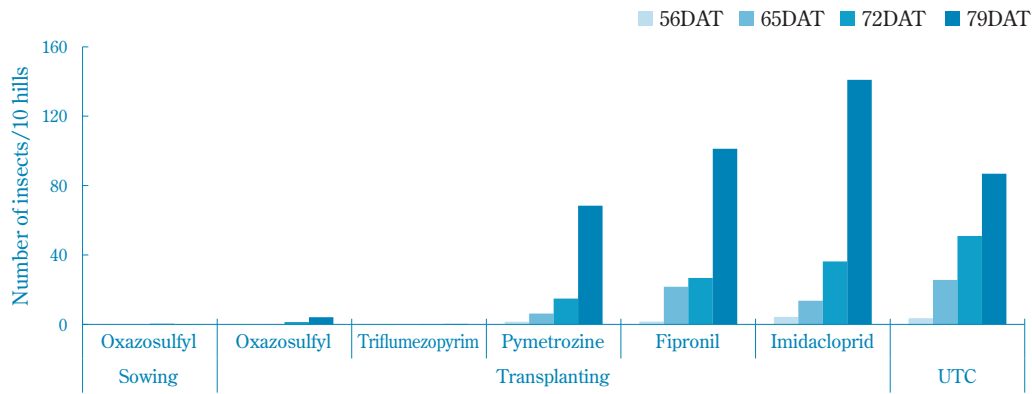
(1) 既存剤抵抗性害虫に対する防除効果

国内各地の現地圃場において、オキサゾスルフィル 2.0%含有箱粒剤を育苗箱施用した場合の既存剤抵抗性害虫に対する防除効果を評価した。その結果、フィプロニル抵抗性のセジロウンカ (Fig. 13)、イミダクロプリド抵抗性のトビイロウンカ (Fig. 14)、イミダクロプリド抵抗性のヒメトビウンカ (Fig. 15)、フィプロニル抵抗性およびイミダクロプリド低感受性のイネドロオイムシ (Fig. 16) に対し、高い防除効果を有することが明らかとなった。



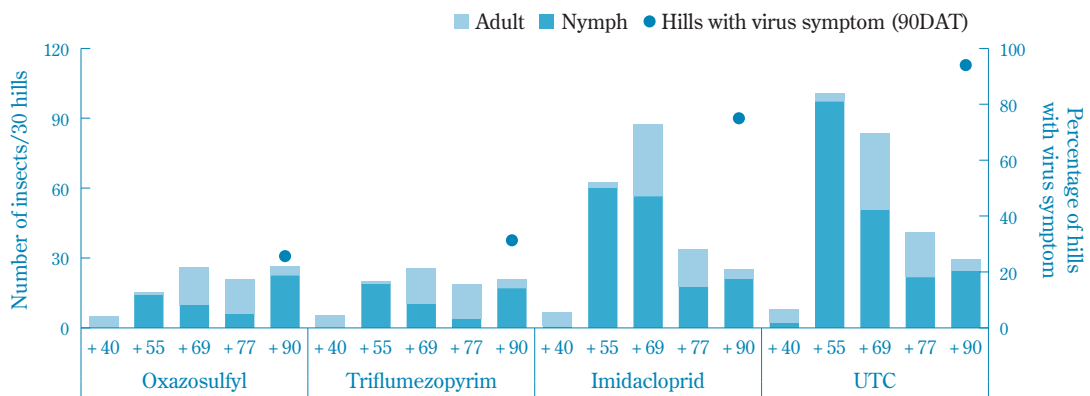
* "Sowing" means application after sowing before cover with soil and "transplanting" means application at one day before transplanting.

Fig. 13 Efficacy of Oxazosulfyl granules against white-backed planthopper, *Sogatella furcifera*, in rice paddy field (Kagoshima).



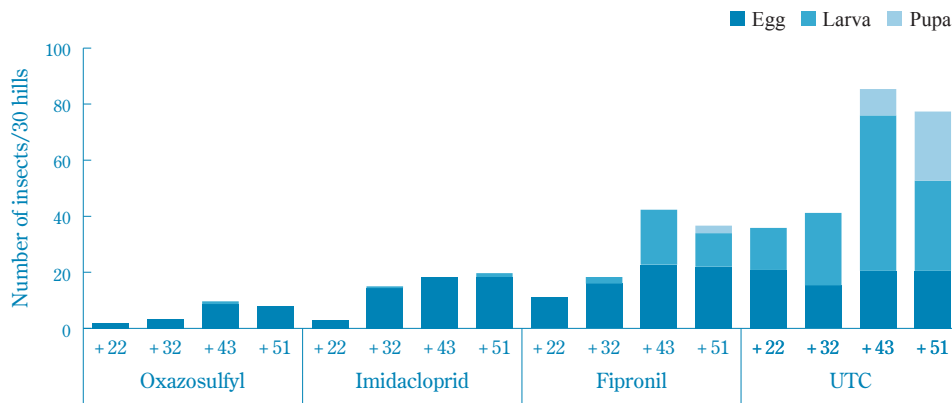
* "Sowing" means application after sowing before cover with soil and "transplanting" means application at one day before transpranting.

Fig. 14 Efficacy of Oxazosulfyl granules against brown planthopper, *Nilaparvata lugens* in rice paddy field (Kagoshima).



* Application timing : on the day of transpranting

Fig. 15 Efficacy of Oxazosulfyl granules against small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*, in rice paddy field (Ibaraki).



* Application timing: on the day of transpranting

Fig. 16 Efficacy of Oxazosulfyl granules against rice leaf beetle, *Oulema oryzae*, in rice paddy field (Hokkaido).

(2) 殺虫スペクトラム

2016～2020年に実施された一般社団法人日本植物防疫協会による新農薬実用化試験において、オキサゾスルフィルの2.0%含有箱粒剤は、ニカメイガやコブノメイガなどのチョウ目害虫やイナゴ類などに対しても高い防除効果を示した。また、播種前（床土

混和処理および覆土混和処理)、播種時から移植時のいずれの施用時期でも同等に優れた防除効果を示すことが確認された (Table 1)。加えて、実用上問題となるような薬害事例はなく、イネへの安全性が高いと考えられた。

Table 1 Summary of trials of Oxazosulfyl 2.0% granules conducted by the JPPA (Japan Plant Protection Association) in 2016–2020

Order	Target pests		Efficacy*
Coleoptela	Rice leaf beetle	<i>Oulema oryzae</i>	+++
	Rice water weevil	<i>Lissorhoptus oryzophilus</i>	+++
Lepidoptera	Rice stem borer	<i>Chilo suppressalis</i>	+++
	Rice green caterpillar	<i>Naranga aenescens</i>	+++
	Rice skipper	<i>Parnara guttata</i>	+++
	Rice leafroller	<i>Cnaphalocrocis medinalis</i>	+++
Hemiptera	Brown planthopper	<i>Nilaparvata lugens</i>	+++
	Small brown planthopper	<i>Laodelphax striatellus</i>	+++
	White-backed planthopper	<i>Sogatella furcifera</i>	+++
	Green rice leafhopper	<i>Nephotettix cincticeps</i>	+++
	Black rice bug	<i>Scotinophara lurida</i>	+++
Orthoptera	Rice grasshopper	<i>Oxya yezoensis</i>	+++
Diptera	Smaller rice leaf miner	<i>Hydrellia griseola</i>	++
	Rice stem maggot	<i>Chlorops oryzae</i>	++

*: Average of indexed values of the trial results conducted by the JPPA (Excellent = 3, Good = 2, Inferior = 1, No efficacy = 0)

+++ : 2 ≤ average value, ++ : 1 ≤ average value < 2

Application timings : Before sowing (Mixture with bed soil or cover soil), Sowing (before covering with soil) -Transplanting.

製剤

上述の通り、オキサゾスルフィルを含む製剤は日本の水稲分野向けに開発が進んでおり、アレス®箱粒剤(オキサゾスルフィル2.0% [w/w] 粒剤)として、2021年4月に農薬登録を果たし、2022年1Qに上市を予定している (Fig. 17の左)。また、イネいもち病防除成分であるイソチアニルを含有するスタウト®アレス®箱粒剤(イソチアニル2.0%、オキサゾスルフィル2.0% [w/w] 粒剤)もアレス®箱粒剤とともに農薬登録を取得し、同時期に上市を予定している (Fig. 17の右)。これらの製剤は、使用時期が播種前から移植当日までであり、適期幅の広い製剤となっている。さらに、イネ紋枯病防除成分であるインピルフルキサムを含有するアレス®モンガレス®箱粒剤(オキサゾスルフィル2.0%、インピルフルキサム2.0% [w/w] 粒剤) およびスタウト®アレス®モンガレス®箱粒剤(イソチアニル2.0%、オキサゾスルフィル2.0%、インピルフルキサム

2.0% [w/w] 粒剤)の開発も進めており、両製剤ともに2022年1Qに農薬登録および上市を予定している。

アレス®箱粒剤およびスタウト®アレス®箱粒剤の処方検討では、当社がこれまでに培った処方の設計技術に基づいて薬効や薬害、工場での生産のしやすさ



Fig. 17 ALLES® granule & STOUT® ALLES® granule

Table 2 Physical and chemical properties of ALLES® granule & STOUT® ALLES® granule

Properties	ALLES® granule	STOUT® ALLES® granule
Oxazosulfyl content	2.0%	2.0%
Isotianil content	-	2.0%
Appearance	Fine whitish granule	Fine whitish granule
Bulk density	0.95 g/mL	0.92 g/mL
Moisture	0.2%	0.2%
Hardness	0.8%	0.6%
pH	9.2	9.1
Number of granules per gram	537/g	446/g
Granularity (500–1700 mm)	100%	100%

などを勘案し、副資材の組み合わせとその配合量の最適化を行った。Table 2にアレス®箱粒剤およびスタウト®アレス®箱粒剤の代表的な物理化学的性質を示す。両製剤の製剤物化性は良好である。

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

オキサゾスルフィル原体のLD₅₀値は経口投与ではラットで300 mg/kg体重超2000 mg/kg体重未満、経皮投与ではラットで2000 mg/kg体重を上回り、吸入曝露ではラットで2030 mg/m³を上回った。主な症状として、経口投与および吸入曝露では振戦、散瞳および異常発声などが認められ、経皮投与では特記すべき症状は認められなかった。3.0%粒剤 (3.0%GR) の急性毒性は極めて低く、経口投与ならびに経皮投与で2000 mg/kg体重で死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。オキサゾスルフィル原体の皮膚に対する刺激性はごく軽度であった。オキサゾスルフィル原体および3.0%粒剤の眼に対する刺激性はごく軽度であり、洗浄による軽減効果があった。3.0%粒剤の皮膚に対する刺激性は認められなかった。皮膚感作性について、オキサゾスルフィル原体はMaximization法で陽性、3.0%粒剤はBuehler法で陰性であった (Table 3)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

ラット、イヌ、マウスを用いた亜急性、慢性毒性および発癌性試験の結果、オキサゾスルフィル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、主な毒性影響として、肝臓において臓器重量の増加、肝細胞肥大、血液生化学的パラメータの変動などが認められた。その他、ラットにおいては振戦、散瞳あるいは異常発声が認められ、マウスにおいては異常発声が認められた。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 (Table 4)。

(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。(Table 5)。

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験では、振戦、散瞳、自発運動低下、筋緊張低下などが認められたほか、機能検査では体温の低下や後肢握力の低下が認められた。ラットを用いた亜急性神経毒性試験では、振戦および散瞳が認められ、機能検査では、痛覚反応スコアの増加、前肢握力の低下、着地開脚幅の減少などが認められた。(Table 6)。

Table 3 Acute toxicity summary of Oxazosulfyl

Test type	Oxazosulfyl	Oxazosulfyl 3.0%GR
Rat acute oral (LD ₅₀)	300 mg/kg < LD ₅₀ < 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat acute dermal (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat inhalation (LC ₅₀)	> 2030 mg/m ³ (4 hours, nose only exposure)	—
Eye irritation (Rabbit)	Minimally irritant	Minimally irritant
Skin irritation (Rabbit)	Minimally irritant	Non-irritant
Skin sensitization (Guinea pig)	Sensitizer	Non-sensitizer

Table 4 Subacute and chronic toxicity summary of Oxazosulfyl

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	150, 550, 2000 ppm	Male: 32.7 (550 ppm) Female: 39.5 (550 ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	Male: 100, 300, 1000 ppm Female: 100, 300, 1000/600 ppm*	Male: 11.7 (300 ppm) Female: 15.6 (300 ppm)
Dog	Oral (in capsule), 13 weeks	Male: 3, 10, 50, 150 mg/kg/d Female: 3, 10, 50, 150/100 mg/kg/d*	Male: 10 Female: 10
Dog	Oral (in capsule), 12 months	1, 5, 30 mg/kg/d	Male: 5 Female: 5
Mouse	Oral (in diet), 18 months	70, 700, 7000/5000 ppm*	Male: 76.9 (700 ppm) Female: 74.0 (700 ppm)

*: The highest dose was reduced during the treatment period due to severe effects.

Table 5 Developmental and reproductive toxicity summary of Oxazosulfyl

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage)	6, 20, 60 mg/kg/d	Maternal	20
		Days 6–19 of gestation		Fetal	60
	Rabbit	Oral (gavage)	2, 6, 20 mg/kg/d	Maternal	6
		Days 6–27 of gestation		Fetal	6
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	50, 200, 700 ppm	Parental	Male: 12.3 (200 ppm) Female: 15.4 (200 ppm)
				Offspring	Male: 12.3 (200 ppm) Female: 15.4 (200 ppm)
				Reproductive	Male: 43.1 (700 ppm) Female: 53.4 (700 ppm)

Table 6 Neurotoxicity summary of Oxazosulfyl

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Neurotoxicity	Rat	Acute oral (gavage)	25, 200, 400 mg/kg/d	25
	Rat	Oral (in diet), 13 weeks	150, 550 2000 ppm	Male: 35.2 (550 ppm) Female: 41.3 (550 ppm)

Table 7 Mutagenicity summary of Oxazosulfyl

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535, TA1537 <i>E. coli</i> : WP2uvrA -/ + S9 mix: 156–5000 µg/plate	Negative
<i>in vitro</i> chromosomal aberration	CHL/IU cells -/ + S9 mix: 31.3–125 µg/mL (6 hours) - S9 mix: 32.5–75.0 µg/mL (24 hours)	Negative
Bone marrow micronucleus	Rat 125, 250, 500 mg/kg/d	Negative

(5) 遺伝毒性

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CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験およびラットを用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 7)。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

¹⁴C標識体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中に排泄された。経口投与時の吸収率は80%以上と推定され、組織への残留性・蓄積性はなかった。

オキサゾスルフィルの主要な代謝反応は、ピリジル基の水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、オキサゾール環の加水分解および開裂、エチルスルホニル基のグルタチオン抱合とそれに続くシステイン抱

合体、チオール体あるいはメルカプツール酸抱合体などの生成であった。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を用いて水稲で代謝試験を実施したところ、オキサゾスルフィルの主代謝経路は、オキサゾスルフィルの加水分解に伴うオキサゾール環の開裂であり、生成した代謝物はさらに分解を受けて植物構成成分へ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、オキサゾスルフィルはpH 4および7の緩衝液中で安定であり、その半減期 (25 °C) は1年以上と推定された。pH 9の緩衝液中ではオキサゾール環の開裂により分解が進行し、その半減期 (25 °C) は281日であった。また、光照射

下におけるキサゾスルフィルの分解半減期は緩衝液 (pH 7) 中では331日であったが、自然水中では光照射により緩やかに光分解され、分解半減期 (東京春における春の太陽光換算値) は156日であった。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C標識体を用いたオキサゾスルフィルの好氣的湛水土壌および好氣的土壌中動態試験での消失半減期 (25℃) は、それぞれ1000日程度および2000日以上であった。土壌中における主な分解経路はオキサゾール環の開裂であると推定された。

(3) 土壌残留

茨城および千葉の水田圃場に3.0%粒剤を3 kg/10 aの割合で1回散布したところ、最高残留濃度は1.42~1.92 mg/kgであり、消失半減期は3~8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オキサゾスルフィルの有機炭素含量で補正した吸着係数 $K_{Foc(ads)}$ および脱着係数 $K_{Foc(des)}$ は207.9~2348.1および192.9~2489.1であった。

(5) 水中残留

オキサゾスルフィル3.0%粒剤を1 kg/10 aの割合で育苗箱処理した水稻を移植した水田ライシメーター (茨城および栃木) における残留濃度は田面水で最大0.024~0.042 mg/L、浸透水では茨城の14日後の0.004 mg/Lを除き定量限界未満 (<0.001 mg/L) であった。

(6) 作物残留

オキサゾスルフィル3.0%粒剤50 gを水稻育苗箱へ1回処理したところ、残留濃度は玄米で定量限界未満 (<0.01 mg/kg)、籾米で定量限界未満 (<0.01 mg/kg) ~0.06 mg/kg、稲わらで0.08~0.46 mg/kgであった。

(7) 後作物残留

オキサゾスルフィルの土壌残留試験における消失半減期は3~8日であることから、後作物に及ぼす影響は低いと考えられた。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチおよび鳥類における試験結果をTable 8に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

オキサゾスルフィル原体の魚、オオミジンコ、セシジユスリカおよび淡水緑藻の急性毒性値 (LC₅₀/EC₅₀/ErC₅₀) は、それぞれ > 7.9、> 8.0、0.036 および2.2 mg/Lであった。また、オキサゾスルフィル3.0%粒剤の魚、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値 (LC₅₀/EC₅₀/ErC₅₀) は、それぞれ > 1000、> 1000および100 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、オキサゾスルフィルの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(2) ミツバチに対する影響

オキサゾスルフィル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LD₅₀値はそれぞれ0.015および0.077 μg/頭であった。登録した使用方法においては、ミツバチがオキサゾスルフィルに暴露される恐れはなく、ミツバチへの影響はないと考えられる。

(3) 鳥類に対する影響

オキサゾスルフィル原体のコリンウズラにおける経口投与でのLD₅₀値は > 2250 mg/kgであった。鳥類への毒性は低く、登録した使用方法においては、オキサゾスルフィル原体の鳥類への影響はないと考えられる。

Table 8 Ecotoxicological summary of Oxazosulfyl on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results	
Oxazosulfyl	Aquatic organisms	<i>Cyprinus carpio</i>	Acute (96 hours)	LC ₅₀ > 7.9 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ > 8.0 mg/L
		<i>Chironomus yoshimatsui</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ = 0.036 mg/L
		Green alga*1	Acute (72 hours)	ErC ₅₀ = 2.2 mg/L
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute oral (96 hours)	LD ₅₀ = 0.015 μg/bee
	<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (72 hours)	LD ₅₀ = 0.077 μg/bee	
	Bird	<i>Colinus virginianus</i>	Acute oral	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
Oxazosulfyl 3.0%GR	Aquatic organisms	<i>Cyprinus carpio</i>	Acute (96 hours)	LC ₅₀ > 1000 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ > 1000 mg/L
		Green alga*1	Acute (72 hours)	ErC ₅₀ = 100 mg/L

*1: *Raphidocelis subcapitata* (Formerly known as *Pseudokirchneriella subcapitata*)

以上より、オキサゾスルフィル原体の哺乳動物に対する急性毒性は経口投与で比較的強いものの、3.0%粒剤では極めて低く、長期にわたってオキサゾスルフィル原体を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た。また、環境中での挙動および非標的生物に対する影響評価から、登録した使用方法に従えば、環境への影響はないと考えられた。

おわりに

オキサゾスルフィルの特徴は、①広い防除対象（単一有効成分で幅広い害虫に効き、発生程度の年次変動が大きい虫種や局所的に発生する虫種の防除にも対応）、②広い処理時期（イネへの安全性が高く、播種前、播種時～移植時の処理が可能であり、いずれの処理時期でも同等に高い効果）、③ユニークな作用特性（速やかに害虫の中毒症状を誘起して吸汁・産卵・交尾などの行動に影響、交差抵抗性を示さず既存剤抵抗性害虫にも高い効果）の3点である。また、オキサゾスルフィルのような長期残効型の育苗箱施用剤は、農薬の成分数や散布回数を減らすことができるため、環境負荷を低減する利点もある。本剤はこれらの特徴により、薬剤抵抗性対策、減農薬志向、省力省人化および大規模経営などの現場の種々ニーズに応え得る唯一無二の魅力ある次世代殺虫剤である。新しい価値を提供する資材として、国内の水稻栽培の基幹剤となることを願ってやまない。今後は本剤を有効に活用いただけるよう普及を推進するとともに、水稻栽培に資する新たな防除技術を見いだすべく研究を深化させる所存である。

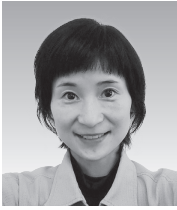
謝辞

オキサゾスルフィル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。深く感謝するとともに、引き続きご指導とご鞭撻をお願いしたい。

引用文献

- 1) 農林水産省, “令和元年農作物作付（栽培）延べ面積及び耕地利用率”, https://www.maff.go.jp/j/tokei/kekka_gaiyou/sakumotu/menseki/r1/menseki/index.html (参照2021/3/3).
- 2) M. MATSUMURA and S. SANADA-MORIMURA, *JARQ*, 44(3), 225 (2010).
- 3) S. SANADA-MORIMURA *et al.*, *Appl. Entomol. Zool.*, 46, 65 (2011).
- 4) 青木 元彦, 北日本病害虫研究会報, 66, 110 (2015).
- 5) 高橋 良知 ほか, 北日本病害虫研究会報, 60, 174 (2009).
- 6) 北海道病害虫防除所, “水稻のイネドロオイムシ（抵抗性個体群の出現）”, <http://www.agri.hro.or.jp/boujoshou/sinhassei/html/H23/23-01.htm> (参照2021/3/3).
- 7) 住友化学(株), JP 5990057 B2 (2016).
- 8) 住友化学(株), JP 6060263 B2 (2017).
- 9) 伊藤 舞衣 ほか, 月刊ファインケミカル, 49(5), 26 (2020).
- 10) T. Suzuki and S. Yamato, *J. Agric. Food Chem.*, 69(14), 4048 (2021), <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.0c04617>

PROFILE



坂本 えみ子
Emiko SAKAMOTO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員



笹川 満弘
Mitsuhiro SASAKAWA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員



西村 慎哉
Shinya NISHIMURA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員
博士（農学）



笹山 大輔
Daisuke SASAYAMA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



鈴木 竜也
Tatsuya SUZUKI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員
博士（理学）



伊原 良
Ryo IHARA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



伊藤 舞衣
Mai ITO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員
(現所属：健康・農業関連事業品質保証室)



半田 木綿子
Yuko HANDA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



野倉 吉彦
Yoshihiko NOKURA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員
博士（農学）