

新規殺虫剤クロチアニジンの 創製と開発

住友化学(株) 農業化学品研究所
采女英樹
高延雅人
赤山敦夫
生物環境科学研究所
横田篤宜
国際アグロ事業部
水田浩司

Discovery and Development of a Novel Insecticide ‘Clothianidin’

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Hideki UNEME
Masato KONOBE
Atsuo AKAYAMA
Environmental Health Science Laboratory
Tokunori YOKOTA
Crop Protection Division-International
Koji MIZUTA

Clothianidin is a novel neonicotinoid insecticide with thiazol ring which has been developed and commercialized by Sumitomo Chemical Takeda Agro Company, Ltd. The characteristics of neonicotinoids include a good systemic action and high activities against sucking insect pests such as hemiptera and thysanoptera. Clothianidin is effective even against diptera, coleoptera and lepidoptera pests and can be applied by a wide variety of treating methods. This report describes development details, biological activities, safety and synthetic methods of clothianidin.

はじめに

現代農業の生産性向上に、農薬が多大な貢献をしていることは周知の事実であるが、同時に農業の生態系への影響についても強い関心が払われている。さらには限られた種類の農薬の多用により、対象病害虫・雑草に関する抵抗性の問題がクローズアップされている。殺虫剤に限れば、古くから使用されている有機リン剤、カーバメート剤、ピレスロイド剤などに対し高度な抵抗性を獲得した害虫の存在が数多く報告されている。そのような中で新規な殺虫剤としては、哺乳動物や有用生物に対して低毒性で、しかも環境への負荷が小さく、既存薬剤抵抗性害虫にも高活性化化合物が望まれている。

クロチアニジンは住化武田農業(株)(当時、武田薬品工業(株)アグロカンパニー)が創製・開発したチアゾール環を有する新しいタイプのネオニコチノイド系殺虫剤である(Fig. 1)。本化合物は半翅目害虫、ア

ザミウマ目害虫、甲虫目害虫、鱗翅目害虫、さらには双翅目害虫などの幅広い害虫に低薬量で卓効を示し、水稲などの穀類や果樹・蔬菜類等に対する作物安全性も高いことが確認されている。薬剤施用方法も、散布、育苗箱処理、植穴処理、株元処理、種子処理など多様な処理方法が可能である。また安全性研究の結果、哺乳動物、鳥類、水生生物に対して毒性が低く安全性の高い殺虫剤であることが判明している。

日本では2001年12月に芝用としてフルスウイング®

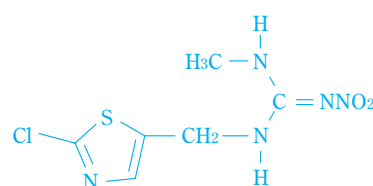


Fig. 1 Structure of clothianidin

が農薬登録され、食用については2002年4月にダントツ[®]剤が農薬登録された。

一方、海外においては韓国、台湾をはじめ、パイエルクロップサイエンス社との共同開発により米国、英国及びハンガリー、ウクライナなどで販売されている。これら以外の主要国において半翅目、アザミウマ目及び甲虫目害虫などを主な対象として実用性試験が進行中であり、高い評価を受けている。

創製の経緯

1. ネオニコチノイド系化合物

昆虫の神経接合部のシナプス後膜にはニコチン作動性アセチルコリン受容体 (nAChR) が存在する。この部位に作用する薬剤としては、アンタゴニストであるネライストキシン系化合物が古くから知られている。その代表例はカルタップ塩酸塩 (商品名: パダン[®])¹⁾ である (Fig. 2)。

1978年、Shell社ではニトロメチレン基を有する1,3-チアジン誘導体であるニチアジンに強い殺虫活性があることを発見し、その作用機構がアセチルコリンのアゴニストであることを明らかにした^{2), 3)}。このものは光安定が悪いため、ホルミル体のWL108477³⁾での実用化を目指したが、上市には至らなかった。これらの研究をヒントに当時の日本特殊農薬製造(株) (現社名: パイエルクロップサイエンス(株))において、半翅目害虫に対する活性や化合物安定性を大幅に向上させたイミダクロプリド⁴⁾が見出され、1991年に商品化された (Fig. 3)。さらに各社で精力的な研究がなされ、現在クロチアニジンを含む6個の殺虫剤が開発・上市されている (Fig. 4)。これらの化合物はいずれもニコチンやニチアジン同様アセチルコリンのアゴニストで

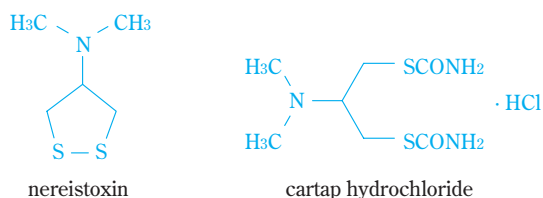


Fig. 2 Nereistoxin and cartap hydrochloride

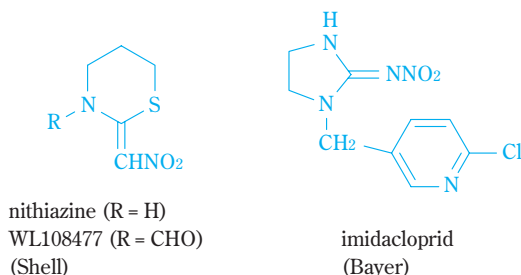


Fig. 3 Nithiazine and imidacloprid

あり、ネオニコチノイド系化合物 (ニトロメチレン系、クロロニコチル系という呼称もある) と総称されるに至った。ネオニコチノイドはその優れた特性によって急激に使用量が増加しており、全世界で売上げ約14億ドル、全殺虫剤に占める割合は18% (2004年) に達している。

2. ニテンピラムの創製

1980年代半ば、旧日本特殊農薬製造(株) からニトロメチレン基を有する複素環化合物に関する多くの特許出願が公開された^{5) - 9)}。これらの構造はFig. 5の一般式1で表される。一方、ほぼ同時期に当時の武田

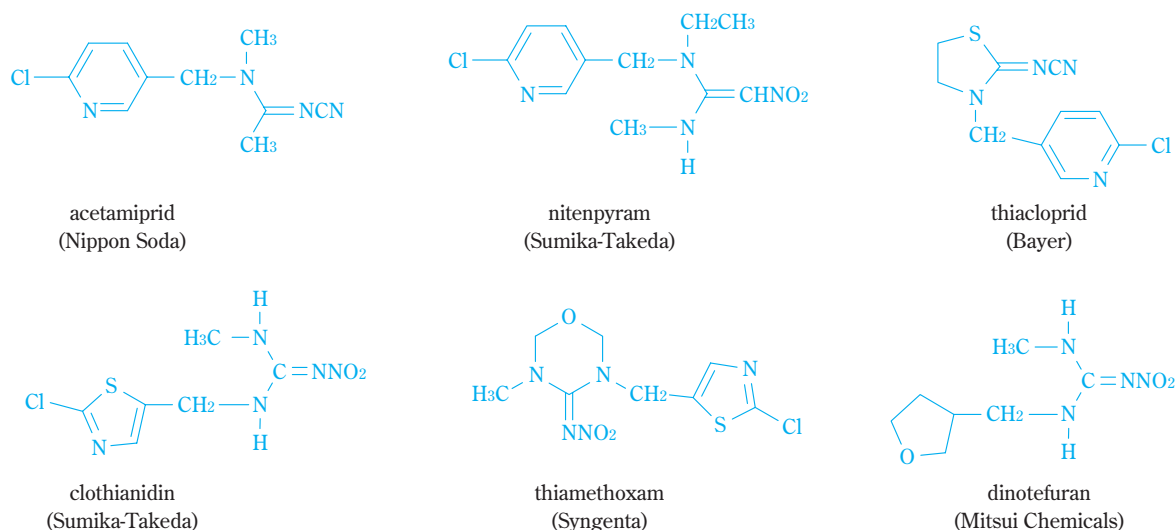


Fig. 4 Neonicotinoid insecticides developed after imidacloprid

薬品工業(株)では、ニトロメチレン基を有する非環状化合物2a及び2bが半翅目害虫に対する殺虫活性を示すことを見出した。この事実は、ニトロメチレン基の結合部分に環構造を有することが殺虫活性の発現

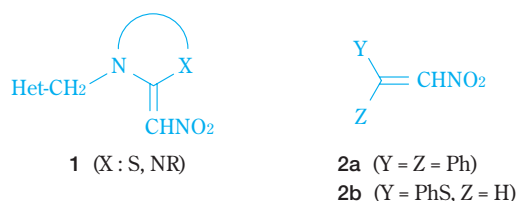


Fig. 5 Precursors for nitenpyram

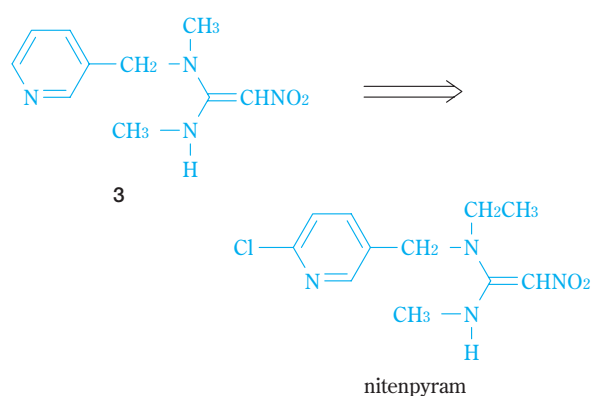


Fig. 6 Nitenpyram and the lead compound

に必須であるというShell社の結論^{2), 3)}とは異なっていた。これらのことから環構造は不要ではないかと推察し、開環形の化合物3 (Fig. 6) を合成した。その結果、このものが比較的強い殺虫活性を有することがわかったので、構造の最適化を行い、ニテンピラム(コード番号: TI-304; 商品名: ベストガード[®])を選抜した¹⁰⁾。ニテンピラムは半翅目害虫及びアザミウマ目害虫が主なターゲットである。

3. ニテンピラムからクロチアニジンへ

ニテンピラムには、半翅目害虫に高活性、非標的生物に低毒性、浸透移行性がある、従来の殺虫剤と交差抵抗性がない、といった多くの長所がある。しかし、

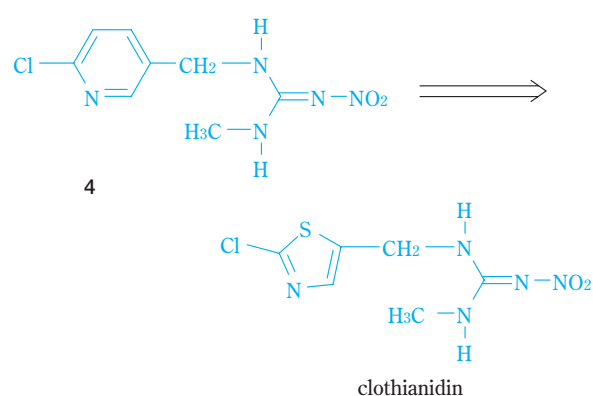


Fig. 7 Lead compound for clothianidin

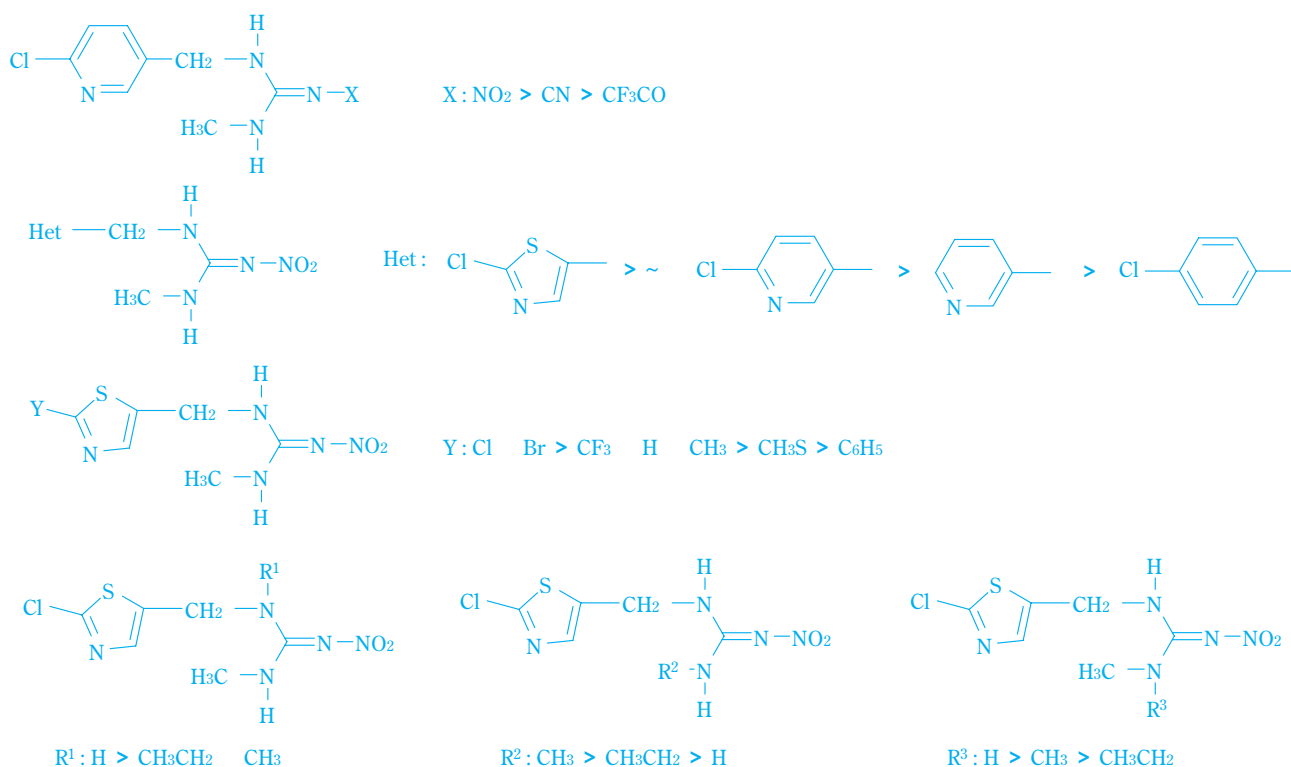


Fig. 8 Structure-activity relationships of nitroguanidine derivatives

殺虫スペクトラムの広さという点では必ずしも満足できるものではなかったため、さらに研究を続行した。ニテンピラムのニトロメチレン基をニトロイミノ基に変えた形の化合物、すなわちニトログアニジン誘導体4 (Fig. 7) を合成したところ、半翅目害虫に対する効果を維持したまま、鱗翅目害虫にも殺虫活性を示すことがわかったので、このものをリード化合物として最適化を行った。主な置換基の大きな構造活性相関をFig. 8に示す。種々の害虫に対する基礎活性や圃場試験結果、安全性試験データを基に最終的にクロチアニジンが候補化合物に選定された¹¹⁾。1995年から日本植物防疫協会における委託試験などの本格開発に着手し、2001年の農業登録に至った。

生物効果の特長

1. 殺虫活性

クロチアニジンはTable 1に示す通り、幅広い分類群の害虫種に高い活性を示す。半翅目、甲虫目、アザミウマ目、鱗翅目、双翅目に対する殺虫活性が高く、広スペクトル剤であるフェニトロチオン（スミチオン[®]）と比較して、何れの分類群でも10倍以上の高い活性を示す。表に示した分類群以外にも、シロアリ類やノミ類に高い活性が認められており、農業分野以外ではシロアリ防除剤として実用化されている（タケロック[®]、アリアートル[®]AX）。広スペクトルの殺虫活性は、一度の薬剤処理で複数の種類の害虫を同時に防除

Table 1 Insecticidal activity of clothianidin

Insect species	Stage ^{a)}	Methods ^{b)}	LC ₅₀ (mg a.i./L)		Ratio b/a
			clothianidin (a)	fenitrothion (b)	
Hemiptera					
<i>Nilaparvata lugens</i>	N3	LS	0.015	41	2700
<i>Laodelphax striatellus</i>	N3	LS	0.025	4.1	180
<i>Nephotettix cincticeps</i>	N3	LS	0.0006	4.5	7500
<i>Aphis gossypii</i>	A	LS	0.011	0.87	92
<i>Myzus persicae</i>	A	LS	0.21	> 20	> 95
<i>Bemisia argentifolii</i>	N1	LS	0.3	> 100	> 330
<i>Trigonotylus caelestialium</i>	A	IS	0.21	8.3	40
Coleoptera					
<i>Henosepilachna vigintioctopunctata</i>	L2	FD	0.051	> 1	> 19
<i>Diabrotica undecimpunctata</i>	L1	SI	0.16	—	—
Thysanoptera					
<i>Thrips palmi</i>	L1	LS	5.4	300	69
<i>Frankliniella occidentalis</i>	L1	LS	6.1	110	31
Lepidoptera					
<i>Chilo suppressalis</i>	L3	LS	0.28	6.6	37
<i>Spodoptera litura</i>	L3	LS	2.9	7.7	16
<i>Plutella xylostella</i>	L2	LD	59	3.1	13
<i>Carposina niponensis</i>	E	ED	0.24	1.2	18
Diptera					
<i>Liryomyza triforii</i>	L1	LS	1.2	> 100	> 86

a) E : eggs, N : nymph, L : larva, A : adult, the numeral indicates the instar number.

b) LS : leaf spray, IS : insect spray, LD : leaf dipping, FD : fruit dipping, ED : egg dipping, SI : soil incorporation



Fig. 9 Target insect pests of clothianidin in citrus

することを可能にする。水稲分野では移植前の苗にクロチアニジン（ダントツ®）粒剤を処理することによって、ウンカ類・ツマグロヨコバイ（半翅目）、イネミズゾウムシ・イネドロオイムシ（甲虫目）、ニカメイチュウ・フタオビコヤガ（鱗翅目）、イネヒメハモグリバエ（双翅目）を防除することができる。園芸・果樹分野でも、多くの主要害虫に対して茎葉散布による実用的な防除効果が認められている。そのうち、カンキツの害虫の例をFig. 9に示す。

2. 作用機作

ネオニコチノイド系化合物は脊椎動物に対する高い安全性と昆虫類に対する高い活性を特徴としている。既に述べたようにネオニコチノイドはニコチン作動性アセチルコリン受容体（nAChR）にアゴニストとして作用することが知られている^{12), 13)}。クロチアニジンも含めて、ネオニコチノイドはアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させたヒヨコの $\alpha 4\beta 2$ nAChRに対しては微弱な作用しか示さない。しかし、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRの $\alpha 4$ サブユニット

をショウジョウバエのD $\alpha 2$ （SAD）サブユニットに置換することにより生じるハイブリッド受容体に対して、ネオニコチノイドは低濃度でアゴニスト作用を示す。一般に、ネオニコチノイド系化合物に対するSAD $\beta 2$ nAChRの最大応答はアセチルコリンに対する応答よりも小さいが、クロチアニジンが引き起こす最大応答はアセチルコリンが引き起こす応答よりも大きい（Fig. 10）¹⁴⁾。このようなスーパーアゴニスト作用が、クロチアニジンに特有の殺虫特性をもたらしているものと推察される。

また、上記の作用機作は、有機リン剤、カーバメイト剤、ピレスロイド剤、IGR剤などの既存化合物と異なり、クロチアニジンは、これら既存化合物に抵抗性を発達させた害虫にも高い活性を示す。

3. 防除効果

クロチアニジンは植物体に吸収・移行されやすい一方で作物に対する安全性が高い。この特徴を生かして、様々な施用方法の選択が可能となっている¹⁵⁾。また、高い殺虫活性と適度の化合物安定性によって、少ない投下量で長期の防除効果を得ることができ、環境への化学物質投下量を減らすことができる。

水稲では、本田に苗を移植する前の育苗箱処理（nursery box application）、本田での茎葉散布（foliar spray）、本田で粒剤を散布する水面施用（paddy water application）が実用化されている（Fig. 11）

蔬菜の土壌処理では、苗を育てる土壌に混和する方法（nursery soil incorporation）、本圃に定植する前の苗に灌水代わりに灌注する方法（soil drench application）、苗定植時の植穴処理（planting hole application）及び生育期の株元処理（plant foot application）でアブラムシ類、コナジラミ類に対して約2ヶ月間にも及ぶ長期間の防除効果を示す（Fig. 12, 13, 14）

果樹では、カンキツの樹幹に高濃度溶液を散布することによって、新葉を加害するミカンハモグリガを防除することが可能であり（Fig. 15）薬剤処理の労力を軽減できる。

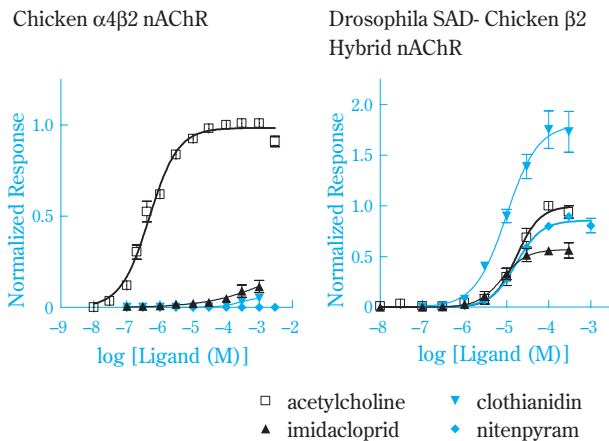


Fig. 10 The agonistic action of clothianidin and related chemicals against hybrid nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes

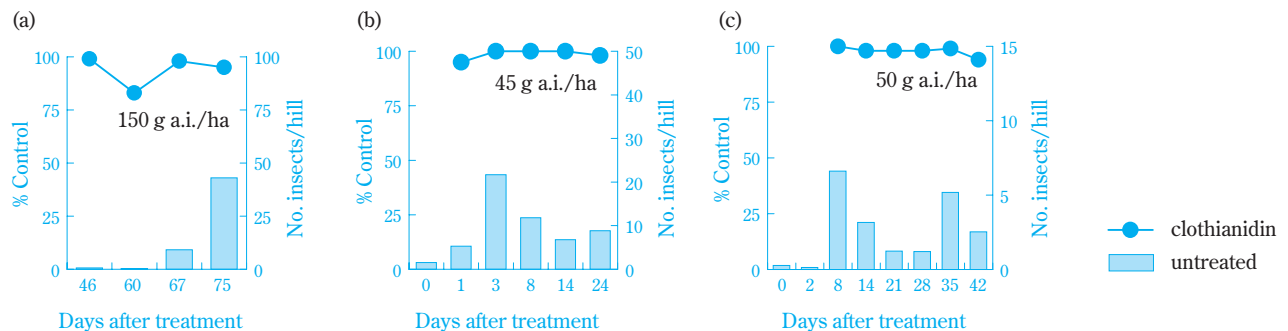
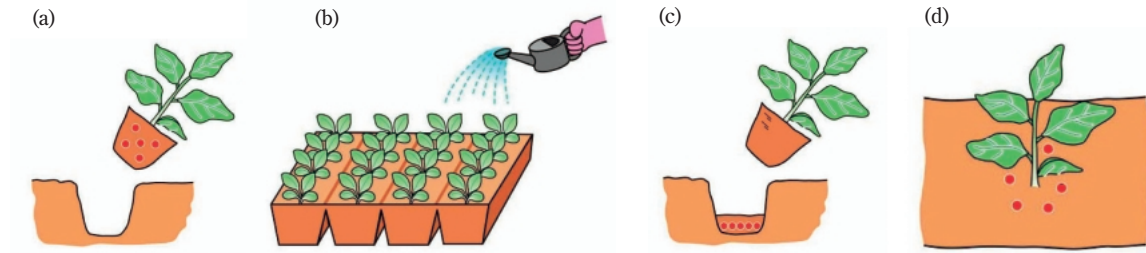


Fig. 11 Control of brown rice planthopper, *Nilaparvata lugens* by (a) nursery box application, (b) foliar spray, and (c) paddy water application



(a) nursery soil incorporation, (b) drench application, (c) planting hole application, (d) plant foot application

Fig. 12 Various soil application methods for vegetables

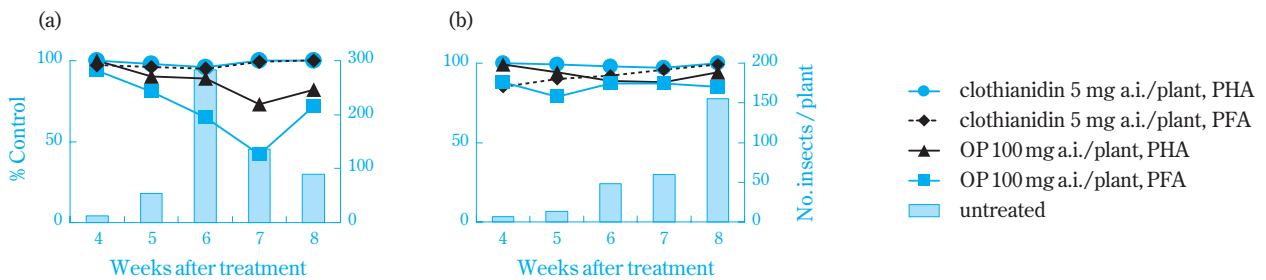


Fig. 13 Control of (a) cotton aphid, *Aphis gossypii*, and (b) green peach aphid, *Myzus persicae*, by planting hole application (PHA) and plant foot application (PFA)

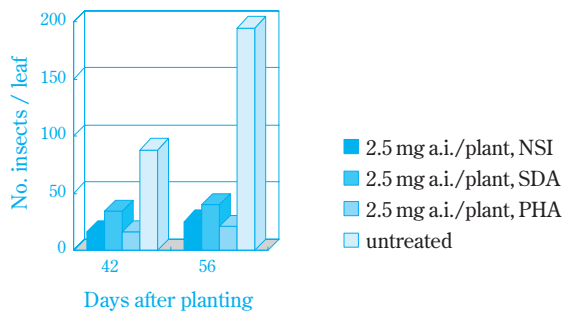


Fig. 14 Control of Silverleaf whitefly, *Bemisia argentifoli* by nursery soil incorporation (NSI), soil drench application (SDA), and planting hole application (PHA) of clothianidin

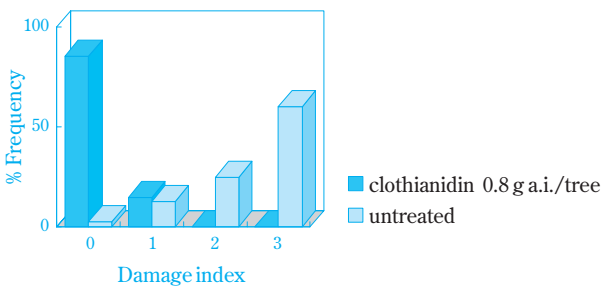


Fig. 15 Control of citrus leafminer, *Phyllocnistis citrella* by trunk spray application

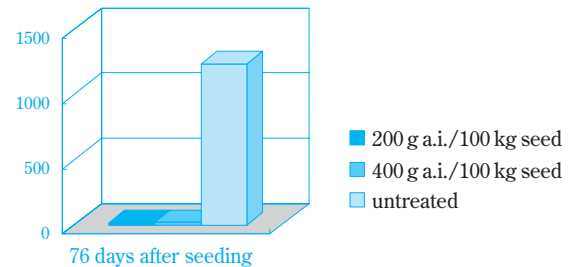


Fig. 16 Control of wheat aphid, *Rhopalosiphum padi* by seed treatment of clothianidin

さらに、わが国では実用化されていないが、薬剤処理した種子を播種する種子処理によって、出穂期のアブラムシを防除できる (Fig. 16)。米国では、Bayer CropScienceによって種子処理が実用化されており、トウモロコシに甚大な被害をもたらす corn rootworm (甲虫の一種) などの重要害虫の防除に貢献している。

製造法

クロチアニジンを合成した当初は、重要中間体である2-クロロ-5-クロロメチルチアゾール (CCT) を収率よく得る方法がなく、ニトログアニジン誘導体の一般的な合成法についても同様であった。しかしながらその後の製法検討により、工業的に製造可能である優れ

た製法ルートを見出すことができた。CCT及びニトログアニジン誘導体の製造法については他社からも多くの特許出願等があるため、それらも含めて紹介する。

1. 2-クロロ-5-クロロメチルチアゾール (CCT)

(1) 住化武田農業(株)での検討

クロチアニジンを最初に合成した当時、CCTの製法としてはイソチオシアン酸アリル⁵と塩化スルフリルまたは塩素とを反応させるFig. 17記載の製法¹⁶⁾のみが公知であった。この方法は過剰量の塩素化剤を必要とする上、多数の不純物が副生する。著者らはアリルエステル⁵の代わりに2-クロロ-2-プロペニルエステル⁶を使用する新規な製法¹⁷⁾を見出した。

(2) 他社の製法

住化武田農業(株)による上記発明以降、CCT製法に

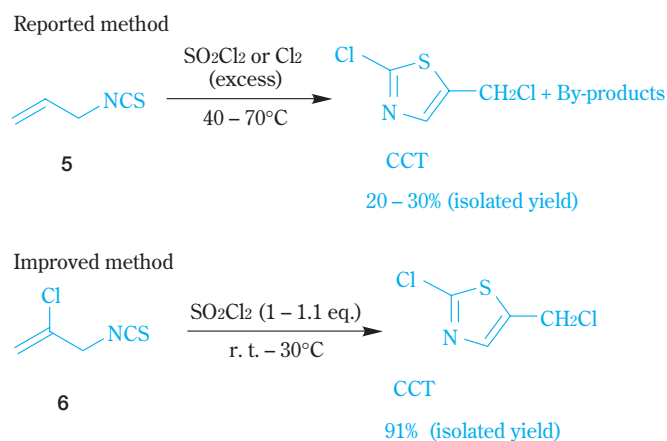


Fig. 17 Synthetic methods of CCT (1)

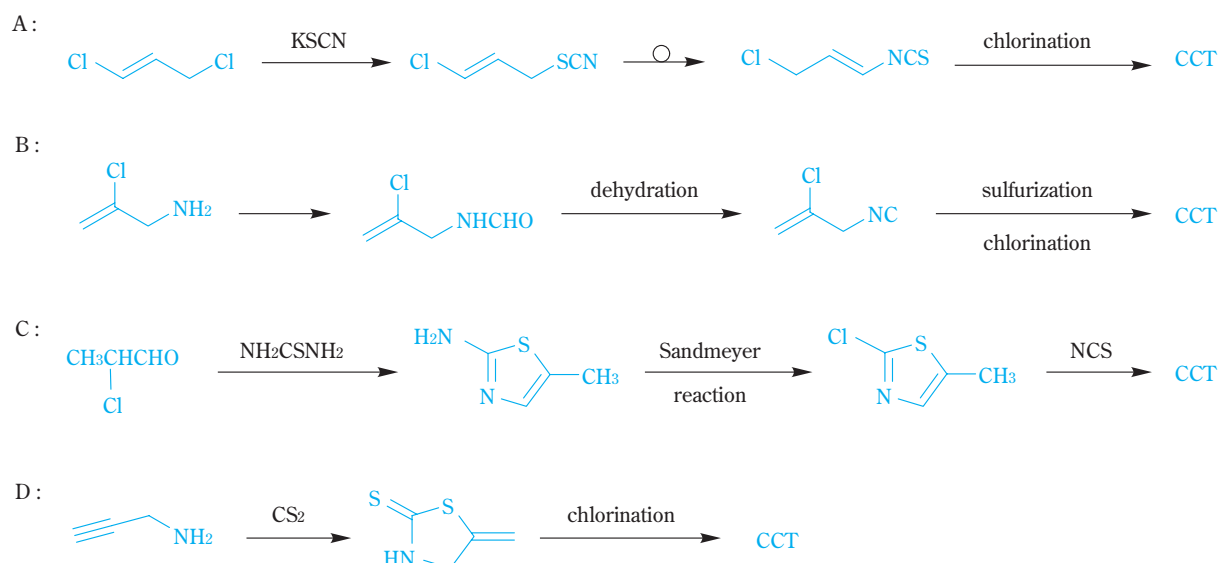


Fig. 18 Synthetic methods of CCT (2)

関して複数の企業から多くの特許出願がなされた。Fig. 18にその主なもの¹⁸⁾⁻²¹⁾を記載する。この中ではAの方法が最も実用性が高いと考えられる。

2. グアニジン骨格の形成

(1) 住化武田農業(株)での検討

クロチアニジン及びその一連の誘導体合成のため、ニトログアニジン誘導体の合成ルートの確立を目的として研究を行った。鋭意検討の結果、Fig. 19に示す三つのルート²²⁾⁻²⁴⁾を確立することができた。

(2) 他社の製法

Fig. 20に示すルートが特許出願されている²⁵⁾。このルートの特徴は、メチルニトログアニジン⁷を一旦閉環したのちCCTと反応させ、得られたトリアジン体⁸を加水分解させて開環させることである。なお、8からクロチアニジンへの工程については複数の特許出願がある²⁶⁾⁻²⁹⁾。

物性と製剤

1. 化学的性質

クロチアニジンの物理化学的性質をTable 2に示す。クロチアニジンは無色無臭の固体であり、蒸気圧は 1.3×10^{-10} Pa (25)である。

2. 安定性

クロチアニジン原体の安定性試験結果をTable 3に示す。クロチアニジン原体は40 6ヶ月、25 1年間のいずれの保存条件でも安定であった。

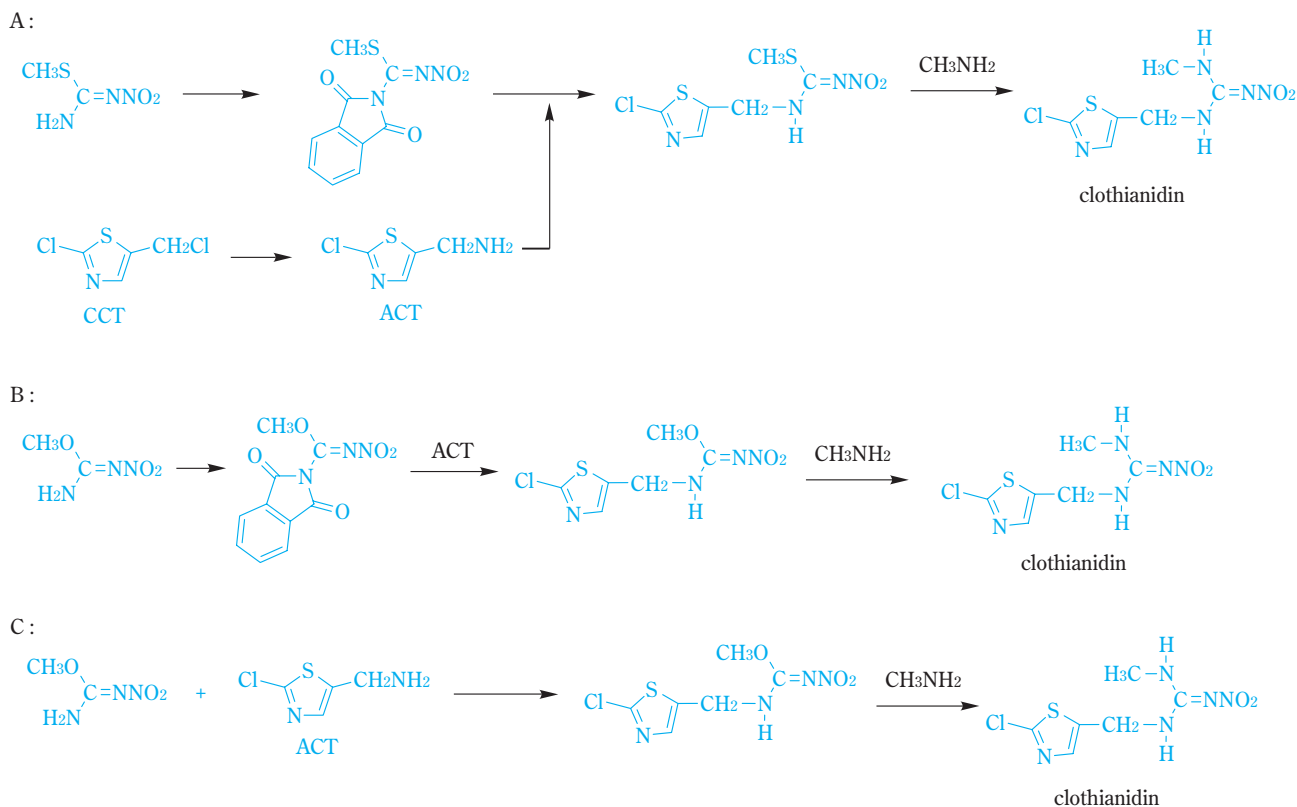


Fig. 19 Formation of guanidine moiety (1)

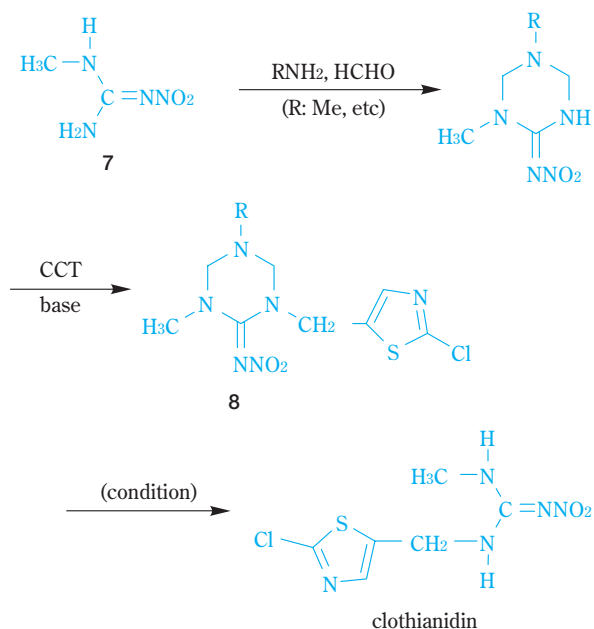


Fig. 20 Formation of guanidine moiety (2)

Table 2 Physical and chemical properties of clothianidin

ISO Name	clothianidin
Code Number	TI-435
Chemical Name (IUPAC)	(E)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-3-methyl-2-nitroguanidine
Trade Name	DANTOTSU®
CAS Registry Number	210880-92-5
Molecular Formula	C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₂ S
Color and physical state	Clear and colorless solid powder
Odor	Odorless
Density	1.61 g/ml (20°C)
Melting Point	176.8°C
Vapor Pressure	1.3 × 10 ⁻¹⁰ Pa (extrapolated, 25°C)
Solubility (Water)	0.327 g/L (20°C)
Dissociation constant (pKa)	11.09 (20°C)
Partition coefficient (log Pow)	0.7 (25°C)

Table 3 Stability of clothianidin technical grade

Storage conditions	Storage period	Remaining content (%)
25°C	3 months	99.2
	6 months	100.0
	9 months	100.2
	12 months	99.2
40°C	3 months	100.1
	6 months	100.4

3. 分析法

クロチアニジン原体中の有効成分は、カラムにODS系カラム、移動相に0.1%酢酸・アセトニトリル(75:25)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。

4. 製剤

クロチアニジンは化学的な安定性が比較的高く、増量剤や界面活性剤等、製剤を構成する他成分との配合性も良好である。製剤化の支障となるような物性上の短所も少なく、多種多様の製剤設計が可能である。現在日本で農業用に市販されている製剤の種類は、単剤に限っても50%水和剤、16%水溶剤、1.5%箱粒剤、1.0%1キ口粒剤、0.5%粒剤、0.15%粉剤DL、0.5%粉剤DL及び20%フロアブルの8種類である。

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、刺激性及び皮膚感受性

クロチアニジン原体のラットにおける経口、経皮及び吸入毒性はいずれも弱かった(Table 4)。クロチアニジン原体は、眼に対して軽度な刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められず、皮膚感受性はMaximization法で陰性であった。

Table 4 Acute toxicity studies with clothianidin

Animal	Administration Route	LD ₅₀ (mg/kg)	
		Male	Female
Rat	Oral	> 5000	> 5000
	Dermal	> 2000	> 2000
	Inhalation *)	> 6141	> 6141

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

Table 5 Mutagenicity studies with clothianidin

Study	Test System	Study Condition	Result
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	-S9mix : 16-5000 µg /plate +S9mix : 16-5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> gene mutation (V79-HPRT test)	Chinese hamster lung cells (V79)	-S9mix : 156-5000 µg/mL +S9mix : 156-5000 µg/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal Aberration	Chinese hamster lung cells (CHL)	-S9mix : 156.25-1250 µg/mL +S9mix : 625-1875 µg/mL	Weakly positive
Micronucleus	CD-1 Mouse, 5 animals/sex/group	25, 50 & 100 mg/kg (single oral administration), 24 hr, 48 hr & 72 hr	Negative
<i>In vivo</i> / <i>in vitro</i> Unscheduled DNA synthesis	Wistar Rat, 4-6 males/group	2500 & 5000 mg/kg (single oral administration), 4 hr & 16 hr	Negative

(2) 変異原性

変異原性については、Table 5に示す試験を実施した。チャイニーズハムスターの肺由来の培養細胞(CHL)を用いた*in vitro*染色体異常試験において染色体異常の誘発が示唆されたが、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、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)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、クロチアニジンの変異原性に問題はないものと考えられた。

(3) 亜急性毒性、慢性毒性及び発癌性

ラット、マウス及びイヌを用いてTable 6に示す亜急性毒性、慢性毒性及び発癌性試験を実施した。無毒性量は、Table 6に示す通りであった。

ラットを用いた3か月亜急性毒性試験では、3000 ppm投与群雌雄で体重増加量抑制が、雄で肝薬物代謝酵素活性(チトクロームP-450等)の上昇が認められた。臓器重量には異常は認められず、病理組織学的検査では3000 ppm投与群雄において脾臓の色素沈着が認められた。また、イヌを用いた3か月亜急性毒性試験では、2250 ppm投与群の雌雄で白血球数減少、リンパ球数減少、雄で体重増加量抑制、Ht減少、分葉核好中球数減少、ALT減少、雌で総タンパクの減少が、1500 ppm以上投与群の雌雄で消瘦、雌でアルブミン減少、ALT減少が認められた。

ラットを用いた24か月慢性毒性・発癌性試験では、1500及び3000 ppm投与群雌雄及び500 ppm投与群雌において体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が、3000 ppm投与群雌において無機リン値の増加、腎盂の鉍質沈着及び移行上皮過形成、腺胃の出血及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣、同投与群の雌では腺胃のびらん及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣所見の増加が認められた。さらに500、1500及び3000 ppm投与群雌において卵巣の間質腺過形成所見の増加が認められた。また、この

試験においてクロチアニジンに催腫瘍性はないものと判断された。マウス18か月発癌性試験では、1250 ppm投与群雌雄及び2000(雄)/1800(雌)ppm投与群において体重増加抑制が、2000(雄)/1800(雌)ppm投与群において飼料摂取量の低下が認められた。また、病理組織学的検査において100(雄のみ)、1250(雌雄)及び2000(雄)/1800(雌)ppm投与群において肝細胞肥大所見が認められた。この所見は肝臓の薬物代謝酵素活性が誘導されたために認められたものであり、生体異物に対する薬理学的反応と考えられ、クロチアニジン投与による有害な影響とは考えられなかった。また、この試験においてクロチアニジンに催腫瘍性はないものと判断された。イヌを用いた12か月慢性毒性試験では、2000 ppm投与群の雄で耳に局所的な紅斑、投与1~2週間時において体重減少、雌で飼料摂取量減少、白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、Ht減少、Hb減少、副腎比重量増加、1500 ppm以上投与群の雌で耳に局所的な紅斑、650 ppm以上投与群の雌雄でALT減少が認められた。2000 ppm投与群雌で

認められた副腎比重量増加は、絶対重量に有意差がみられず、関連した病理組織学的変化も観察されなかったことから、投与に関連した変化とは考えなかった。また、650 ppm以上の投与群雌雄で認められたALT減少は、関連した病理組織学的変化が観察されなかったことから、投与に関連した毒性影響とは考えなかった。

(4) 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関しては、Table 7 に示す試験を実施した。ラットにおける催奇形性試験では、125 mg/kg/day投与群の母動物において妊娠期間を通じて体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が、40 mg/kg/day投与群では妊娠6~9日間にのみ体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められた。一方、胎児に対してはいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、胎児に対する催奇形性はないものと判断された。

ウサギにおける催奇形性試験では、母動物では100 mg/kg/day投与群で体重増加抑制、流産増加、75 mg/kg/day以上の投与群で排便減少、着色尿増加が

Table 6 Short term, long term and carcinogenicity studies with clothianidin

Species	Administration period	Administration route	Dose	NOAEL
Dog (Beagle)	13 weeks	Oral (dietary)	325, 650, 1500, 2250 ppm	Male : 19.3 mg/kg/day (650 ppm) Female : 21.2 mg/kg/day (650 ppm)
Dog (Beagle)	52 weeks	Oral (dietary)	325, 650, 1500, 2000 ppm	Male : 36.3 mg/kg/day (1500 ppm) Female : 15.0 mg/kg/day (650 ppm)
Rat (SD)	13 weeks (Recovery group +7wks)	Oral (dietary)	150, 500, 3000 ppm	Male : 27.9 mg/kg/day (500 ppm) Female : 34.0 mg/kg/day (500 ppm)
Rat (SD)	104 weeks	Oral (dietary)	150, 500, 1500, 3000 ppm	Male : 27.4 mg/kg/day (500 ppm) Female : 9.7 mg/kg/day (150 ppm)
Mouse (CD-1)	78 weeks	Oral (dietary)	100, 350, 1250, 2000 (male) /1800 (female) ppm *)	Male : 47.2 mg/kg/day (350 ppm) Female : 65.1 mg/kg/day (350 ppm)

*) The initial dose level was 100, 350, 700, 1250 ppm. Animals received 700 ppm for Weeks 1 through 4; 2000 ppm for Weeks 5 through 10 ; 2500 ppm for Weeks 11 through 34 ; and 2000 ppm for males and 1800 ppm for females for Weeks 35 through termination.

Table 7 Development and reproductively toxicity studies with clothianidin

Study	Species	Administration Period	Administration route	Dose	NOAEL
Developmental Toxicity	Rat (SD)	Organogenesis (GD 6-19)	Oral (gavage)	10, 40, 125 mg/kg/day	No teratogenicity P : 10 mg/kg/day F ₁ : 125 mg/kg/day
Developmental Toxicity	Rabbit (Hra : NZW)	Organogenesis (GD 6-28)	Oral (gavage)	10, 25, 75, 100 mg/kg/day	No teratogenicity P : 25 mg/kg/day F ₁ : 25 mg/kg/day
2-Generation Reproductive Toxicity	Rat (SD)	10 Week pre-mating, 3 weeks mating, 3 weeks gestation and 3 weeks lactation (F ₀ and F ₁), 6 weeks (F ₂)	Oral (dietary)	150, 500, 2500 ppm	F ₀ : 150 ppm F ₁ : 150 ppm (Male F ₀ ; 9.8, F ₁ ; 10.7, Female F ₀ ; 11.5, F ₁ ; 12.2 mg/kg/day) Reproduction : 2500 ppm

認められた。胎児では100 mg/kg/day投与群の雌雄で低体重、腎臓低形成、尾椎椎体癒合、75 mg/kg/day以上の投与群で肺中葉欠損、化骨遅延の発現頻度上昇が認められた。胎児における腎臓低形成は1母体に偏った発現であり、肺中葉欠損及び尾椎椎体癒合の発現率は背景データの範囲内であったことから、投与に関連した影響ではないと考えられた。

ラットにおける2世代繁殖試験では、親動物に対する影響として2500 ppm投与群の両世代において体重増加抑制及び胸腺重量の低下が、500 ppm投与群のF0世代において授乳期間に体重増加抑制が認められた。出生児に対する影響としては2500 ppm投与群の両世代において体重増加抑制及び脾臓重量の低下が認められ、500 ppm投与群のF1出生児において授乳期間に体重増加抑制が認められた。なお、繁殖能に対する影響に関してはいずれの投与群においても影響は認められなかった。

(5) 薬理試験

生体機能への影響に関する試験として、中枢神経系、循環器系、自律神経系、消化器系、骨格筋及び血液凝固系に及ぼす影響について検討した。クロチアニジンの薬理作用としては中枢神経系及び消化器系に対して抑制的な影響を及ぼし、骨格筋に対しても軽度ではあるが抑制的な影響を及ぼすものと考えられた。

2. 動物・植物代謝

(1) 哺乳動物における代謝

ラットにニトログアニジン部分及びチアゾール環を¹⁴Cで標識したクロチアニジン5または250 mg/kgの割合で単回経口投与し、クロチアニジンの吸収、分布、代謝、排泄を調べた。経口投与したクロチアニジンは速やかに吸収後全身に分布し、投与した¹⁴Cの大部分は尿を主要排泄経路として投与後2日以内に体外に排泄された。また、投与後7日目の各組織に残留する¹⁴C量は低く(0.25%:対投与量%)、特定の組織への蓄積性は認められなかった。

クロチアニジンのラット体内における代謝反応は(1)脱メチル化、(2)脱ニトロ化、(3)加水分解によるウレアの生成、(4)グアニジン窒素とチアゾリルメチル炭素間の開裂及びそれに続くグルタチオン抱合等の反応であった(Fig. 21)。主要代謝物は(1)で生成するTZNG及び(4)で生成するMNG及びMTCAであった。代謝及び体内動態について性差は認められなかった。

(2) 植物における代謝

¹⁴Cで標識したクロチアニジンを用いて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クロチアニジン及び代謝分解物の移行性について差は認められず、植物中における代謝反応は、(1)脱メチル化、(2)脱ニトロ化、(3)加水分解によるウレア

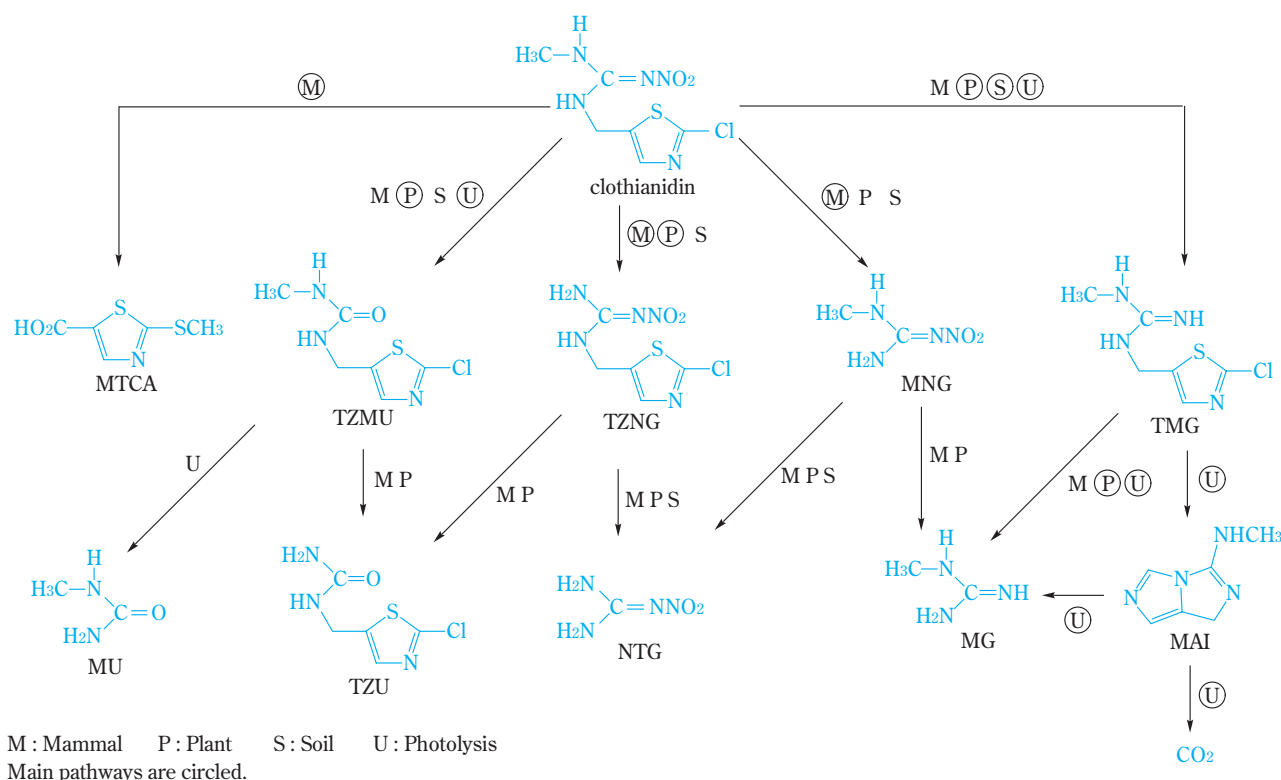


Fig. 21 Proposed metabolic and degradation pathways of clothianidin

の生成、(4) グアニジン窒素とチアゾリルメチル炭素間の開裂等の反応であった (Fig. 21)。

3. 環境に対する安全性

(1) 環境挙動及び残留

① 水中における分解

クロチアニジンはpH4, 7, 9のいずれの滅菌緩衝液中でも25℃でほとんど分解されず水中で安定であった。一方、クロチアニジンは水中で光分解を受け、蒸留水及び河川水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30分及び約40分であった。クロチアニジンの水中光分解における主要な分解反応は、(1)加水分解によるウレアの生成、(2)脱ニトロ化、(3)(2)で生成するTMGの環化、(4)(3)で生成するMAIの環開裂によるMG及び二酸化炭素の生成であった。

② 土壌中における代謝

湛水土壌に¹⁴Cで標識したクロチアニジンを乾土あたり最大慣行施用量で処理し、25℃の暗所に保管した。クロチアニジンは脱ニトロ化(TMG)を経て徐々に代謝分解を受け、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、あるいは土壌結合残渣を形成した。

畑地土壌に¹⁴Cで標識したクロチアニジンを乾土あたり最大慣行施用量で添加し、25℃の暗所で保管した場合、クロチアニジンはグアニジン窒素とチアゾリルメチル炭素間の開裂を経て徐々に代謝分解を受け、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、あるいは土壌結合残渣を形成した。

③ 土壌残留

茨城及び高知の2ヶ所の水田圃場にてクロチアニジン箱粒剤(1.5%含有、1.25 kg/10 a)及び1キ口粒剤(1.0%含有、1 kg/10 a)を7日間隔で計3回処理したところ、クロチアニジンの土壌最高残留濃度は散布直後~3日目まで0.14~0.42 ppmであり、消失半減期は7~8日であった。

茨城及び宮崎の2ヶ所の畑地圃場にてクロチアニジン粒剤(0.5%含有、10 kg/10 a)及び水溶剤(16%含有)の2000倍希釈液を200 L/10 aの割合にて7日間隔で計3回処理したところ、クロチアニジンの土壌最高残留濃度は散布直後~7日目まで1.00~1.96 ppmであり、消失半減期は27~65日であった。

④ 土壌移行性

クロチアニジンの土壌吸着性は土壌の有機炭素含有率に依存する傾向が認められ、土壌吸着係数を有機炭素含有率で除したKocは90~250 ml/gであった。

⑤ 作物残留

クロチアニジン含む製剤を水稻、果菜、果樹、根菜、茶を含む15種類の作物に処理したところ、茶を除き最高残留濃度は3 ppmを上回らなかった。

(2) 非標的生物に対する影響

水生生物、鳥類に対する試験結果をTable 8に要約した。

① 水生生物に対する影響

クロチアニジンのコイに対する毒性は低く、原体の96時間LC₅₀は>100 mg/Lであった。また、藻類、オオミジンコに対する毒性は低く原体のEC₅₀はそれぞれ177 mg/L(72 hr)及び40 mg/L(48 hr)であった。このことから、クロチアニジンの水生生物への影響は低いことが確認された。

② 鳥類に対する影響

ボブホワイトウズラの強制経口投与試験の結果、LD₅₀>2000 mg/kgであった。このことから、クロチアニジンの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられた。

Table 8 Summary results of toxicity tests on non-target organisms

Species	Study	Results
Carp	Acute	96 hrLC ₅₀ > 100 mg/L
Alga *)	Acute	72 hrEC ₅₀ = 177 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	Acute	48 hrEC ₅₀ = 40 mg/L
Bobwhite quail	Acute	LD ₅₀ > 2000 mg/kg

*) *Pseudokirchneriella subcapitata*

おわりに

以上、述べてきたようにクロチアニジンは殺虫スペクトルの広いネオニコチノイド系殺虫剤であり、国内では育苗箱処理・茎葉散布・水面施用(水稻分野)粒剤の播種時・育苗期・定植時・生育期処理(園芸分野)、水溶剤の茎葉散布(園芸・果樹分野)などで登録を取得している。既に好評を博しつつある剤であるが、さらにその優れた浸透移行性を活かした多種多様な処理方法が可能と考えられる。その性質を利用し、薬剤散布の簡便さや省力化をめざした新しい施用技術を確立していく予定である。

一方、海外においてもさらに多くの国々で登録を取得する計画であり、クロチアニジンのパフォーマンスから世界の農業生産の発展に寄与できるものと考えている。

謝辞

クロチアニジンの作用機作に関する研究は、近畿大学農学部松田一彦教授の下で実施されました。その研究内容の一部を本総説へ記載することをご許可頂いたことと合わせ、著者らは松田教授に深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 采女 英樹, “日本の農業開発”, 日本農薬学会21世紀記念事業出版編集委員編, ソフトサイエンス社 (2003), p. 117 .
- 2) S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Roman, C. H. Tieman, R. A. Corey, and C. A. Horne, “Advances in Pesticide Science”, Part 2, Pergamon Press (1978), p. 206.
- 3) M. Harris, R. N. Price, J. Robinson, and T. E. May, *British Crop Protection Council Conference – Pests and Diseases*, 2B-4 (1986).
- 4) 利部 伸三, 有機合成協会誌, **58**, 606 (2000).
- 5) 日本特殊農薬製造(株), 特開昭60-172976 (1985).
- 6) 日本特殊農薬製造(株), 特開昭61-178981 (1986).
- 7) 日本特殊農薬製造(株), 特開昭61-178982 (1986).
- 8) 日本特殊農薬製造(株), 特開昭61-183271 (1986).
- 9) 日本特殊農薬製造(株), 特開昭61-267561 (1986).
- 10) A. Akayama and I. Minamida, “Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor”, Ed. by I. Yamamoto and J. E. Casida, Springer (1999), p. 127.
- 11) H. Uneme, K. Iwanaga, N. Higuchi, Y. Kando, T. Okauchi, A. Akayama, and I. Minamida, *Pestic. Sci.*, **55**, 202 (1999).
- 12) D. Bai, S. C. R. Lumis, W. Leicht, H. Breer, and D. B. Sattelle, *Pestic. Sci.*, **33**, 197 (1991).
- 13) I. Yamamoto, G. Yabuta, M. Tomizawa, T. Saito, T. Miyamoto, and S. Kagabu, *J. Pestic. Sci.*, **20**, 33 (1995).
- 14) M. Ihara, K. Matsuda, M. Shimomura, D. B. Sattelle, and K. Komai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 761 (2004).
- 15) Y. Ohkawara, A. Akayama, K. Matsuda, and W. Andersch, *British Crop Protection Council Conference – Pests and Diseases*, 51 (2002).
- 16) バイエル, 特開昭63-83079 (1988).
- 17) 武田薬品工業(株), 特開平4-234864 (1992); 采女英樹, 樋口 典子, 石塚 仁, 高延 雅人, 神谷 泰雄, 貫洞 康行, 南田 勲, 日本化学会第77秋季年会講演予稿集 p. 424 (1999).
- 18) A: ファインオーガニックス, アグロカネショウ(株), 特開平9-110844 (1997); (株)クラレ, 特開平10-36360 (1998); Reilly Industries, WO98/45279 (1998).
- 19) B: Ciba-Geigy, WO97/10226 (1997).
- 20) C: 呉羽化学工業(株), 特開平9-202778 (1997).
- 21) D: Novartis, WO97/23469 (1997); バイエル, 特開平9-176140 (1997).
- 22) 武田薬品工業(株), 特開平3-157308 (1991); 貫洞康行, 石塚 仁, 采女 英樹, 伊藤 滋之, 南田 勲, 日本化学会第77秋季年会講演予稿集 p. 425 (1999).
- 23) 武田薬品工業(株), 特開平9-67342.
- 24) 武田薬品工業(株), 特開平10-120666.
- 25) アグロカネショウ(株), 特開平3-291267 (1991); チバガイギー, 特開平4-330049 (1992).
- 26) Novartis, WO98/56764 (1998).
- 27) Bayer, WO98/42690 (1998).
- 28) 三井化学(株), 特開平11-236381 (1999).
- 29) Bayer, WO01/46160 (2001).

PROFILE



采女 英樹
Hideki UNEME
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主席研究員 博士（理学）



横田 篤宣
Tokunori YOKOTA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



高延 雅人
Masato KONOBE
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員



水田 浩司
Koji MIZUTA
住友化学株式会社
国際アグロ事業部
主任部員



赤山 敦夫
Atsuo AKAYAMA
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主席研究員