

# 農薬産業技術の系統化調査

Historical Development of Pesticides in Japan

1

大田 博樹 Hiroki Ota

## ■要旨

日本における農薬産業技術の歴史と発展を概観し、農薬が果たしてきた役割、社会におよぼした影響、さらには日本の農薬企業が発明し、開発した新農薬について調査した。

農薬のルーツは慶長5年(1600)に遡る。「家伝殺虫散」という文書が残されており、5種類の成分を混合したもので害虫を防除できるという。また、寛文10年(1670)には、鯨油を田に注ぐというウンカの防除法が見出された。これらが害虫防除の始まりである。江戸時代まではこのような原始的な防除方法しか存在せず、あとは「虫追い」という祈祷に頼っていた。

明治に入り、海外から石灰硫黄、ボルドー液などの銅剤、そして除虫菊、ニコチンなどの天然物が導入され、ようやく産業として発展が始まった。大正年代には、ひ素剤、クロルピクリンが工業化され、昭和年代初期に農薬産業の基礎が出来上がった。しかし、戦争の勃発によって、ここで技術の進歩が中断することとなる。

戦時のさなかでも欧米では新しい合成農薬の研究開発が進んでいた。技術開発に立ち遅れた日本は、DDT、BHC、パラチオンなどの合成農薬を導入し、短期間で国内生産を開始した。1950年代になると、農薬専門メーカーに加えて化学企業が得意とする合成農薬の製造を行うという産業が発展した。合成農薬の性能が優れていたことから、農業の生産性は大きく向上した。水稲作で見れば、明治時代には250kg/10a程度の収量だったのが1960年代には400kgを超えた。現在では500kgを超えている。

1960年代に入ると日本企業は自社で新農薬を開発する力をすでにつけていた。昭和34年(1959)に国産農薬第一号となる殺菌剤MASが市販され、その2年後には改良版のMAF、そして殺虫剤MEPが市販された。このほかにも殺虫剤のカルタップ、殺菌剤のプラストサイジンS、IBP、除草剤のベンチオカーブ、そして植物成長調整剤のジベレリンなどの大型薬剤が登場した。しかし、この時期にはパラチオンなど哺乳動物に対する毒性が強いもの、有機水銀剤のように残留性が強いもの、そしてPCPなど魚毒性が強いものによる危害が顕在化して社会問題となった。

1970年代になると、高度経済成長が終わりをつけ、安定成長の時代に入った。農薬産業はこの時代も成長を続けるが、内容は大きく変貌する。昭和47年(1971)には農薬取締法が改正され、「使用時の安全性の確保に加えて「国民の健康保護と生活環境の安全」の視点が加えられた。長期毒性試験と環境に及ぼす影響の評価が農薬登録に必須となり、農薬GLPの導入により試験方法が厳密となった。これによって過去に問題を起こした農薬が置き換わっていくこととなる。日本企業はこの時代も新規薬剤を出し続け、殺虫剤ではフェンバレーレート、プロフェジン、ヘキシチアゾクスが、殺菌剤では、チオファネートメチル、イソプロチオラン、プロベナゾールが、除草剤では、ピラゾレート、セトキシジム、フルアジホップブチルなどが登場した。この20年間の間に農薬産業にとっては大きなパラダイムシフトがあったが、年間出荷額で4,000億円規模を超える規模に成長した。

1990年代から現在に至るまでの動きを概観する。1991年に起こったバブルの崩壊を契機に日本経済は長期にわたり不景気の時代に入り、現在に至っている。農薬産業も大きな影響を受け、平成8年(1996)に4,400億円の出荷金額を記録した後に減少が続き現在に至っている。平成23年(2011)には3,500億円と2割の減少となっている。海外大手は研究開発費の増加と、成功確率の低下の対応としてM&Aを繰り返した。この傾向は日本でも少し遅れ2000年代になって日本企業の集約化が進んだ。しかし、この時代にあっても日本企業は新規薬剤を継続的に送り出し続け、現在に至っている。この時代の特徴は、「超高性能農薬の出現」である。代表的な例が、殺虫剤のイミダクロプリドの登場である。天然物のニコチンをモデルとした画期的な剤である。除草剤では、デュボンによって数~数十g/haという超低薬量で効果を発揮するスルホニルウレア系の除草剤が登場し、日本企業もこの関連化合物を多数発明した。

このように日本企業は多数の特徴ある新規薬剤を創出し続けてきた。本報告では、その経緯をまとめるとともに、なぜ比較的小規模な日本企業が成果を出し続けてきたか、その理由と展望についても述べる。

新鮮で、品質が良いという安心感をもって購買してくれる高所得の消費者が身近にいる限り日本の農業はなくなる。これを支える重要な資材が農薬である。今後も世界に誇る新規剤が日本企業の手によって登場することを期待したい。

なお、本調査では、合成農薬に焦点を絞ったので、近年注目されている生物農薬については調査の対象としていないことを付記する。

### ■ Abstract

This paper aims to provide an overview of the history and development of pesticides in Japan, following a study by the author on the role of pesticides, their impact on society and the establishment and development of the pesticide industry in Japan.

Pesticides in Japan can be traced back to 1600. A document from this era, entitled Family Traditions on the Killing of Insects, records that noxious insects can be exterminated using a mixture of five types of ingredients. Researchers have also discovered that in 1670, whale oil was poured onto fields as a method of exterminating leafhoppers. These examples indicate the beginning of pest control in Japan. Up until the mid-19th century, these primitive types of pest control were the only methods used in Japan; they were accompanied by *mushi-oi* – prayers to ward off insects.

An industry eventually started to develop in the late 19th century, when various products began to be introduced from overseas, such as lime sulphur, Bordeaux mixture and other copper agents as well as pyrethrum insect powder, nicotine and other natural products. Arsenic compounds and chlorpicrin became industrialised in the early 20th century; by the 1930s, a good foundation had been laid for the pesticide industry. However, the outbreak of war interrupted the progress of technology in Japan.

Research and development continued in the West on new synthetic pesticides, even in wartime. While Japan lagged behind in its technological developments, it was not long after the introduction of DDT, BHC, parathion and other synthetic pesticides that it started producing similar products domestically. By the 1950s, an industry had developed, with synthetic pesticides not only being produced by dedicated pesticide manufacturers, but also by specialised chemical companies. Agricultural production improved greatly as a result of the superior performance of these synthetic pesticides. In the late 19th century, paddy rice typically yielded around 250 kg per 10 ares; by the 1960s, this figure had increased to more than 400 kg. The current figure is more than 500 kg.

By the 1960s, Japanese companies were already competent enough to develop their own new pesticides. MAS, the first domestically-produced fungicide, hit the markets in 1959, followed by MAF, an improved version, two years later and then MEP, an insecticide. Other major pesticides also emerged, such as cartap, an insecticide, blasticidin, an antibiotic, IBP, benthio carb, a herbicide, and giberellin, a plant growth regulator. However, a number of social problems arose during this time, as parathion and other chemicals were highly toxic to mammals, organomercury compounds were highly residual and other chemicals such as PCP were highly toxic to fish.

By the 1970s, Japan's period of rapid economic growth had come to an end and the country was experiencing a time of stable growth. While the pesticide industry also continued to grow during this time, it underwent dramatic changes. The Agricultural Chemicals Regulation Act was amended in 1971, adding "protecting human health and conservation of living environment" as considerations to ensure "safety of use". Long-term toxicity testing and environmental impact evaluation became required practice for registering pesticides. Testing methods became stricter with the introduction of good laboratory practice (GLP) for pesticides. These changes meant that the socially-problematic pesticides of the past were phased out and replaced. Japanese companies continued to develop new chemicals, resulting in the emergence of insecticides fenvalerate, buprofezin and hexythiazox, fungicides thiofanate-methyl, isoprothiolane and probenazole, and herbicides pyrazolate, sethoxydim and fluzifop-butyl. While the next two decades saw a major paradigm shift in the pesticide industry, it grew to the point where it was turning over more than ¥400 billion in a year.

The following is an overview of events from the 1990s to the present day. With the bubble bursting in 1991, the Japanese economy went into a long recession, which continues to this day. This also had a major impact on the pesticide industry, which has had a steady decrease in sales since turning over ¥440 billion in 1996. By 2011, this figure had dropped by around 20% to ¥350 billion. Major overseas players repeatedly ended up in mergers and acquisitions due to the rising cost of research and development and the decreasing success rate. Japan lagged a little behind in

this trend as well, but by the early 21st century, Japanese companies were consolidating as well. However, even during this time and since, Japanese companies have continued to work on new chemicals. One of the key points of note of this time has been the emergence of ultra-high-performance pesticides. One typical example is the insecticide imidacloprid, a ground-breaking chemical modelled on nicotine, a natural product. Japanese companies also invented a number of compounds similar to the sulfonylurea herbicide produced by Du Pont, which is effective with an ultra-low dosage of several grams to several tens of grams per hectare.

Japanese companies have thus continued to create new chemicals with a number of advantages. This report discusses the relevant course of events, the reasons why relatively small-scale Japanese companies have achieved such results, and the future of the industry.

Japanese agriculture will never fail while it is surrounded by high-income consumers who make their purchases assured of freshness and high quality. Pesticides are a huge part of this. The hope is that Japanese companies will continue to produce new, world-class chemicals.

This study focuses on synthetic pesticides rather than biopesticides, which have been the subject of recent attention.

## ■ Profile

**大田 博樹** *Hiroki Ota*

国立科学博物館産業技術史資料情報センター主任調査員

昭和 44 年 東京大学農学部農芸化学科卒業（有機化学）  
昭和 46 年 東京大学農学系大学院修士課程修了（有機化学）  
同年 三菱化成工業株式会社入社 商品研究所  
昭和 55 年 東京大学農学博士  
同年 カリフォルニア大学リバーサイド校化学科 客員  
研究員  
昭和 57 年 三菱化成株式会社 横浜総合研究所 農化研究所  
平成元年 本社農薬飼料事業部  
平成 8 年 三菱化学株式会社 農化研究所長  
平成 11 年 本社技術開発室  
平成 13 年 理事 科学技術戦略室 部長  
平成 15 年 シーエーシーズ株式会社 取締役社長  
平成 16 年 株式会社三菱化学科学技術研究センター 取締役  
副社長  
平成 19 年 三菱化学メディエンス株式会社 顧問  
平成 21 年 顧問退任  
平成 24 年 国立科学博物館産業技術史資料情報センター主任  
調査員

## ■ Contents

1 はじめに	4
2 農薬概説	6
2.1 農薬の定義	6
2.2 農薬の名称	7
2.3 農薬の分類	7
2.4 農薬産業の状況と農業の生産性向上	11
2.5 農薬の法規制	14
2.6 農薬の開発プロセスと要素技術	15
3 農薬の歴史	20
3.1 農業の始まりと祈禱（前近世、縄文時代～江戸時代以前）	20
3.2 農業のルーツと虫追い（近世、江戸時代）	20
3.3 近代農薬の登場（明治～戦前期）－長寿農薬の出現－	23
3.4 戦中戦後の混乱・復興から現代合成農薬の進展	34
4 日本発の新農薬	69
5 考察と展望	100
5.1 社会認識－安全と安心－	100
5.2 農業環境－進まない構造改革、しかし今後は－	101
5.3 日本の農薬産業－現状と今後－	101
6 あとがきと謝辞	105
農薬の技術系統図	107
登録候補一覧	110

# 1 | はじめに

農業が始まった縄文時代後期以来、人類は農作物の病害虫との戦いを余儀なくされた。農業は人為的に単一作物を大規模に栽培し、大量の農作物を収穫するという、いわば自然に対抗した行動である。自然はこれに抵抗して農作物を餌とする病害虫を送り込み生態系を元に戻そうとする。享保17年(1732)には冷害に加えてウンカが大発生し西日本一帯を襲い、享保の大飢饉となった。餓死者は100万人に達したという。

本調査は、農業と自然が送り込む病害虫との戦いの大きな武器である農業用薬剤すなわち農薬の発展の歴史とその意義をまとめたものである。現在では過去とは比べ物にならないほどの高性能かつ安全で、環境汚染の問題のない農薬が数多く開発されている。一般消費者は、店頭では虫食い野菜や果物は見ることが出来ないくらいに作物の品質向上が達成されている。我が国で使われているこれらの農薬は、一部は戦前から、主には戦後の混乱期、復興期以降に、先人たちの努力と汗の結晶として発明発見がされてきた。しかし初期に開発されたものの中には、哺乳動物に対する急性毒性が強いもの、作物や土壌に長期にわたって残留するもの、さらには魚毒性が強いものなどがあり、社会問題となった経緯がある。

戦後の混乱期の昭和22年(1947)に京都帝国大学の農芸化学の教授である武居三吉(1896-1982)は当時発足した“農薬協会”のちの“日本植物防疫協会”発行の雑誌「農薬」創刊号1ページに「有機殺虫剤の将来」という題の論文を寄稿している。当時は除虫菊、デリス、ニコチンなどの天然物殺虫剤が主であったが、日本に導入されて間もない合成有機殺虫剤のDDTと比較して次のように述べている。

“もっとも勝れているDDTでも天然殺虫剤たる除虫菊、デリスに比較して勝れた多くの点もあるが、次の点では劣っている。すなわちこれら天然物はいずれも不安定な化合物であって昆虫に猛威を振った後は素早く分解して何時までも植物や土地に残存して被害を与える様なことがないという造化の妙義である。このきわめて重要な性質は毒素剤のような無機化合物には絶対に求めえないところであるが、DDTのような勝れた合成剤でもいまだ天然物に遠くおよばない。現在のところでは「自然は化学合成においても人間よりも賢明でかつ巧妙である」というべきである—中略—今後その性質においてピレトリンあるいはロテノーンに勝る合成殺虫剤の出現も決して空想ではないと思う”。

この視点は、戦後の食糧増産という大義名分の元でDDT、BHC有機水銀剤などの長期残留性の農薬を大量に使用したことによる陰の部分すなわち、中毒事故、作物汚染、そして環境汚染を見事に予見したものであった。その反省をもとにその後の技術開発が精力的になされた結果、武居が“空想ではない”とした残留性の少ない、よりソフトな農薬を目標として、研究開発が進み、それが当然、という現在の最新農薬に置き換わっているのが現実となった。

ここで特筆すべきは、現在我が国で使用されているこれらの高性能最新農薬の半分近くが日本の企業によって技術開発されたものであり、日本のみならず、海外でも重要かつ基幹農薬として使われている事実である。本調査では、日本における農薬産業の歴史を振り返るとともに、日本発の世界に誇ることが出来る新規農薬開発の歴史をまとめ、なぜこのように日本の農薬開発が盛んになされ、数多くの成功物語ができたかについてその理由を考察し、展望を試みる。

本報告の構成は、まず2章で農薬の概説を述べる。農薬の定義、名称、分類、産業の状況と農業の生産性向上、法規制、そして開発プロセスと要素技術について概観する。

3章では農薬の歴史を1600年代から順に述べる。できるだけ当時の社会情勢、農業環境についても言及する。

4章では日本発の新農薬について20の剤について述べる。開発の経緯とその剤がおよぼしたインパクトについても可能な限り説明を試みる。これら以外にも多数の日本発の農薬が存在するが、紙数の都合から筆者の独断で選択していることを承知願いたい。

5章で考察と展望を述べる。農薬が社会の中でどのように認識されているか、農業環境の現状認識と、農業と密接に関係する農薬産業について、その強みの源泉と展望を試みる。

付表として、技術系統図を示し、農薬産業の歴史を概観できるようにした。適宜参照願いたい。

本報告では、技術の性格上、どうしても専門用語と化学構造式を記載することが避けられない。なるべく平易な解説を心掛けたつもりではあるが、難解な部分は飛ばし読みをいただければ幸いである。また、農薬科学を専門とされている方にとっては、逆に技術の説明が物足りないと感じられるかもしれない。可能な限り引用文献を挙げているので参照願いたい。

なお、社名については当時の発明がなされた会社名を極力挙げているが、合併・吸収などによる社名変更が多いことなどのため一貫性をもって記述することができていない。この点ご容赦願いたい。

以下に全体を通しての参考図書を挙げておく。

#### 参考文献

- (1) 内田又左衛門：「持続可能な農業と日本の将来」化学工業日報社（1992）
- (2) 堀正侃：「日本新農薬物語」日本植物防疫協会（1973）
- (3) 松中昭一：「日本における農薬の歴史」学会出版センター（2002）
- (4) 木村茂光：「日本農業史」吉川弘文館（2010）
- (5) 佐々木満ら：「日本の農薬開発」日本農薬学会（2003）
- (6) 浜田虔二：「農業資材産業の展開」第7巻 p189-218（2004）
- (7) 「農薬概説」日本植物防疫協会（2011）
- (8) 山本亮：「農薬学」南江堂（1961）
- (9) 梅津憲治：「農薬と食：安全と安心」ソフトサイエンス社（2003）
- (10) 「農薬のあゆみ」農林省振興局植物防疫課編 植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会（1960）
- (11) 「農薬要覧-2011-」日本植物防疫協会（2011）
- (12) 桑野栄一ら：「農薬の科学－生物制御と植物保護－」朝倉書店（2004）

## 2 | 農薬概説

本章では農薬の定義、名称、分類、農薬の役割、農薬の法規制、そして開発プロセスと要素技術について述べる。「農薬は必要かもしれないが、できれば使いたくないし、食品に残留する農薬の影響も心配だ」という感覚でとらえている一般消費者が多いかと思うが、現在使われている農薬がどのようなものであり、どのような役割をしているか、そしてどのようなプロセスを経て商品化されているかを客観的に概観してみたい。

過去を振り返れば、農薬の「光」の部分、すなわち食糧の増産、品質向上、省力化など、人類に果たした役割はゆるぎないものがある。この一方で、戦後10数年を経過して食糧確保が果たされた後は、農業生産者の安全確保に加えて、一般消費者の食の安全性確保と、環境問題へ懸念という、「陰」の部分が大きくクローズアップされた。パラチオンの毒性など実際に問題を起こしたケースとコメへの水銀残留など問題にはなったが未然に危害を防いだケースとがある。

それでは現在はどうであろうか。過去の教訓を踏まえた上で、最先端の科学技術によって裏付けされた農薬に置き換わった、というのが現状である。農薬は、薬剤という化学物質である以上毒にも薬にもなる。しかし人が口にするふつうの食べ物もこれまた化学物質そのものであり、食中毒やもともと食べ物に含まれる有毒化学物質（有毒キノコ、フグ毒など枚挙にいとまがない）の危害のリスクが少なからずあるのも事実である。これに比べて、食品中に残留する農薬のリスクは、農薬が適正に使用されている限りにおいては、もともとの食品中に含まれる天然化学物質、あるいは食中毒のリスクにくらべて、もはや問題にならないほど低いものとなっている。食品中の農薬残留の実態調査が大規模に行われ、検出頻度、量ともに全く問題ない、という結果が出ている。

農薬は人為的に作られた化学物質であるがゆえに、過去に刷り込まれた「陰」のイメージを増幅して敏感に反応しているのではないだろうか。これに加えて、マスメディアの報道もこの「陰」に関しては敏感に反応し、「光」については報道されることはほとんどない。

### 2.1 農薬の定義

農薬は、昭和48年（1948）に制定された農薬取締法の第一条に以下のように定義されている。かなり古い法律であるが、現在使われている農業用薬剤すべて

をカバーすることができる。

（目的）

第一条 この法律は、農薬について登録の制度を設け、販売及び使用の規制等を行うことにより、農薬の品質の適正化とその安全かつ適正な使用の確保を図り、もって農薬生産の安定と国民の健康の保護に資するとともに、国民の生活環境保全に寄与することを目的とする。

（定義）

第一条の二 この法律において「農薬」とは、農作物（樹木及び農林産物を含む。以下「農作物等」という）を害する菌、線虫、だに、昆虫、ねずみその他の動植物又はウイルス（以下「病害虫」と総称する）の防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤その他の薬剤（その薬剤を原料又は材料として使用した資材で当該防除に用いられるもののうち政令で定めるものを含む。）及び農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる成長促進剤、発芽抑制剤その他の薬剤をいう。

- 2 前項の防除のために利用される天敵は、この法律の適用については、これを農薬とみなす。
- 3 この法律において「製造者」とは、農薬を製造し、又は加工する者をいい「輸入者」とは、農薬を輸入する者をいい「販売者」とは、農薬を販売（販売以外の授与を含む。以下同じ）する者をいう。
- 4 この法律において「残留性」とは、農薬の使用に伴いその農薬の成分である物質（その物質が化学的に変化して生成した物質を含む）が農作物等又は土壤に残留する性質をいう。

この定義を若干解説すると、“農薬”とは、「農作物等を害する、菌、線虫、だに、昆虫、ネズミその他の動植物またはウイルスの防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤その他の薬剤、および農作物等の生理機能の増進または抑制に用いられる成長促進剤、発芽抑制剤等」ということができる。

さらには殺鼠剤、天敵、フェロモンなどの昆虫誘引剤、忌避剤、植物病原菌に拮抗する有用微生物等の生物農薬、有効成分の効果を高める目的で使用される展着剤も農薬に含まれる。

“農作物等”は人が栽培する植物の総称のことで、稲、野菜、果樹、草花、及び農林産物、キノコ、タケノコなどもこれに含まれる。さらには、ゴルフ場、公

園の芝生、街路樹も含まれる。また、“菌”には農作物等を害するカビなどの糸状菌類、細菌（バクテリア）類の病原微生物が含まれる。

“病虫害”には、農作物等に害を及ぼす病菌、昆虫、だに、ネズミ、ウイルスのほか、鳥類、ナメクジ、ザリガニが含まれる。農作物等に重要な害を及ぼす雑草については、これを防除する“除草剤”という言葉がこの定義に具体的な記載がないが、“その他の動植物”に雑草が含まれ、除草剤については“その他の薬剤”に含まれて定義されている。

以上のように、農薬取締法で定義される「農薬」として登録を受けているものが農薬として扱われ、規制を受ける。一方、衛生害虫（カ、ノミ、ゴキブリなど）は農薬と同じ有効成分を含んでいるものであっても農薬取締法の対象とはならず、薬事法ほかの規制を受ける。

また、収穫後作物に保存させることを目的として使用される（いわゆるポストハーベスト）薬剤については、食品添加物としての扱いを受け、食品衛生法の規制を受け、残留基準が設定される。ただし、貯蔵穀物に使われる燻蒸剤は農薬として扱われる薬剤がある。

## 2.2 農薬の名称

市販されている農薬は、容器にラベルの表示が義務付けられおり、通常、一般名、化学名、商品名、種類名などが記載される。以下にチオファネートメチルの具体例を挙げるが、本調査では有効成分を一義的に定義できる名称として“一般名”を主に使用する。

このほかに開発段階にはコード番号で“試験名”が使われる。

**一般名：**チオファネートメチル thiophanate-methyl（有効成分の名称で国際標準化機構（ISO）農薬部会が定める）

**化学名：**ジメチル [1,2-フェニレンビス（イミノカルボノチオニール）] ビス [カーバメイト]（CAS名）あるいはジメチル 4,4'-（O-フェニレン）ビス（3-チオアロファネート）（IUPAC名）

**商品名：**トップジン M、トップグラス

**種類名：**チオファネートメチル水和剤（日本国内で農薬登録をする際の名称で、通常有効成分の一般名に剤型名を付して記載する）

**試験名：**NF-44

農薬には多くの種類がある。その分類の仕方はさまざまであるが、本章では、用途別の分類、有効成分の

系統別分類、製剤別の分類、そして、毒性的分類について述べる。

## 2.3 農薬の分類

### 2.3.1 用途別分類

農薬を使用する際の用途別分類を表 2.1 に示す。

表 2.1 農薬の用途別分類

種類	用途
殺虫剤	農作物を加害する害虫を防除する
殺ダニ剤	農作物を加害するダニを防除する
殺線虫剤	農作物の根や組織を加害する線虫類を防除する
殺菌剤	農作物を加害する病気を防除する
殺虫殺菌剤	農作物の害虫、病気を同時に防除する
除草剤	雑草を防除する
殺そ剤	農作物を加害するノネズミ類を防除する
植物成長調整剤	農作物の生育を促進、抑制する薬剤
誘引剤	主として害虫をにおいなどで引き寄せさせる薬剤
忌避剤	鳥や獣が特定の臭い、味を嫌うことを利用する
展着剤	薬剤が害虫の体や作物によく付着するよう添加する
天敵	農作物を加害する害虫の天敵
微生物剤	微生物を用いて農作物を加害する害虫病気を防除する

「農薬 Q & A」改訂版 p36（2011）農薬工業会編を一部改変

### 2.3.2 有効成分の系統別分類

現在使われている農薬は、その有効成分（農薬に含まれる化学成分）の大多数が化学農薬であり、残りは生物農薬ほかである。有効成分の化学構造の系統、あるいは作用機構による分類を表 2.2、2.3、2.4 に示す。農薬がどの系統に属するかを知ることは重要である。同じ系統、あるいは同じ作用機構の農薬を連続して使用すると、ときには抵抗性が発現し効果が低下する可能性があるからである。

### 2.3.3 製剤の剤型別分類

農薬の有効成分は通常そのまま使用されることはなく、取扱いを容易にし、かつ保存安定性があり、防除効果を最大限に発揮できるように農薬製剤の形に加工されて市販されている。農薬製剤は有効成分の物理化学的性質を勘案しつつ、その用途、使用方法に合わせて設計され、各種の補助剤を添加、加工して作られる。代表的な剤型について、その概要を述べる。

#### (1) 粉剤

農薬原体（有効成分の工業製品）をクレーなどの鉱物質担体に分散させ、粉末状（45 μm 以下）に加工したものを粉剤といい、通常そのまま散布される。飛

表 2.2 農薬の有効成分の分類 (殺虫剤、殺ダニ剤)

分類		代表的な農薬			
殺虫・殺ダニ剤	化学農薬	神経系に作用	有機リン剤	アセフェート、ジメトエート、ダイアジノン、マラソン、DDVP、DMTP、MEP、MPP	
			カーバメート系	アラニカルブ、オキサミル、カルボスルファン、チオジカルブ、ベンフラカルブ、メソミル、BPMC、NAC	
			合成ピレスロイド系	エトフェンプロックス、シハロスリン、シフルトリン、シベルメトリン、シラフルオフェン、ピフェントリン、ピレトリン、フェンバレレート、フェンプロバスリン、フルシトリネート、フルバリネート、ベルメトリン	
			ネライストキシン系	カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ	
			ネオニコチノイド系	アセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、チアクロプリド、チアメトキサム、ニテンピラム	
			マクロライド系	アベルメクチン類	エマメクチン安息香酸
				ミルベマイシン類	ミルベメクチン
				スピノシン類	スピノサド
			フェニルピラゾール類	フィプロニル、エチプロール	
			Naチャンネル阻害剤	インドキサカルブ、メタフルミゾン	
	その他	ピメトロジン、フロニカミド			
	細胞内呼吸阻害	電子伝達系Ⅰ阻害剤	テブフェンピラド、ピリダベン、フェンピロキシメート、トルフェンピラド		
		電子伝達系Ⅱ阻害剤	シフルメトフェン		
		電子伝達系Ⅲ阻害剤	アセキノシル、フルアクリピリム		
		脱共役剤	クロルフェナピル		
	昆虫成長制御剤 (IGR)	キチン合成阻害剤	フロルフルアズロン、ジフルベンズロン、テフルベンズロン、フルフェノクスロン、ルフェニユロン、ヘキシチアゾクス、エトキサゾール		
		脱皮ホルモン代謝阻害	ブプロフェジン		
		幼若ホルモン様活性化物	ピリプロキシフェン		
		その他	シロマジン		
	代謝系阻害	テトロン酸系	スピロジクロフェン、スピロメシフェン		
		ジハロプロベン系	ピリダリル		
	筋小胞体に作用	ジアミド系	フルベンジアミド、クロラントラニリプロール		
	(他)	気門封鎖	澱粉、還元澱粉糖化物、マシン油、オレイン酸ナトリウム		
生物農薬	微生物	パストーリア・ベネトランス、バチルス・チューリンゲンシス (BT)、モナクロスポリウム・フィマトパガム、ベキロマイセス・テヌイペス、ポーベリア・ブロンニアティ、ポーベリア・バシアーナ			
	天敵昆虫・ダニ・線虫	スタイナーネマ・カーボカプサエ、チリカブリダニ、クメリスカブリダニ、ショクガタマバエ、ナミヒメハナカメムシ、タイリクヒメハナカメムシ、オンシツツヤコバチ、イサエアヒメコバチ、コレマンアブラバチ、ハモグリコマユバチ、ハモグリミドリヒメコバチ			

〔農薬 Q & A〕 改訂版 p37 (2011) 農薬工業会編

表 2.3 農薬の有効成分による分類（殺菌剤）

		分類	代表的な農薬	
殺菌剤	化学農薬	多作用点接触	無機化合物	ボルドー液、石灰硫黄合剤（銅、硫黄）
			ジチオカーバメート	チウラム、ジラム、ポリカーバメート、マンゼブ、マンネブ、プロピネブ
			その他	クロロタロニル（TPN）、キャプタン、フォルベット、フルオルイミド、ジチアノン、イミノクタジン
		核酸合成	フェニルアミド系	メタラキシル
			カルボン酸、その他	オキシリニック酸、ヒドロキシイソキサゾール
		有糸分裂	ベンゾイミダゾール	ベノミル、チオファネートメチル
			その他	ジエトフェンカルブ、ベンシクロン
		呼吸	酸アミド系（複合体II阻害）	メプロニル、フルトラニル、フラメトピル、チフルザミド、ボスカリド
			Qoi 剤（複合体III阻害）	アゾキシストロピン、クレソキシムメチル、メトミノストロピン、トリフロキシストロピン、オリザストロピン、ピラクロストロピン、ファモキサドン
			Qii 剤（複合体III阻害）	シアゾファミド、アミスルプロム
			その他	フルアジナム、フェリムゾン
		アミノ酸合成及び蛋白質合成	アニリノピリミジン系	メバニピリム、シプロジニル
		シグナル伝達	フェニルピロール	フルジオキシニル
			ジカルボキシイミド系	イプロジオン、プロシモドン
		脂質及び細胞膜合成	有機リン系	EDDP、IBP
			カルボン酸アミド	ジメトモルフ、ベンチアバリカルブイソプロピル、マンジプロバミド
			その他	イソプロチオラン、トルクロホスメチル、プロバモカルブ
		細胞膜のステロール合成	ステロール生合成阻害剤	オキシボコナゾール、ベフラゾエート、プロクロラズ、トリフルミゾール、トリホリン、フェナリモル、ピテルタノール、シプロコナゾール、ジフェノコナゾール、フェンブコナゾール、ヘキサコナゾール、イミベンコナゾール、イブコナゾール、メトコナゾール、ミクロブタニル、プロピコナゾール、シメコナゾール、テブコナゾール、テトラコナゾール、トリアジメホン、フェンヘキサミド
		細胞膜のメラニン合成	MBI-R	トリシクラゾール、ピロキロン、フサライド
	MBI-D		カルプロバミド、ジクロシメット、フェノキサニル	
不明	その他	シモキサニル、ホセチル、フルスルファミド、ジクロメジン、シフルフェナミド		
植物の抵抗性誘導		プロベナゾール、チアジニル		
土壌殺菌剤		ダゾメット、クロルピクリン		
抗生物質		カスガマイシン、バリダマイシン、ポリオキシン		
生物農薬		バチルス・ズブチリス、アグロバクテリウム・ラジオバクター、非病原性エルビニア・カロトポーラ、トリコデルマ・アトロビリデ、タラノマイセス・フラバス		

〔農薬 Q & A〕改訂版 p37 (2011) 農薬工業会編

表 2.4 農薬の有効成分による分類（除草剤）

分類		代表的な農薬	
除草剤	無機化合物	塩素酸塩、シアン酸塩	
	有機合成農薬	合成オーキシシン	2, 4-PA、MCPB エチル、ダイカンバ、トリクロピル、キンメラック
		ACCase 阻害剤	セトキシジム、フルアジホップチル
		ALS 阻害剤	イマズスルフロン、チフェンスルフロンメチル、ニコスルフロン、ピラゾスルフロンエチル、ベンスルフロンメチル、イマザピル、フルメツラム、ペノキスラム、ビスピリバック Na、ピリミノバックメチル、フルカルバゾン Na
		光合成阻害剤	アトラジン、シメトリン、リニュロン、DCMU、プロマシル、フェンメディファム、ペンタゾン、アイオキシニル
		PPO 阻害剤	オキサジアゾン、ベントキサゾン、オキシフルオルフェン、ピラフルフェンエチル、フルミオキサジン、フルチアセットメチル、カルフェントラゾンエチル、ピラクロニル
		カロチノイド合成阻害剤	ノルフルラゾン、ジフルフェニカン、クロマゾン
		4-HPPD 阻害剤	ピラゾレート、ベンゾフェナップ、メソトリオン、イソキサフルトール
		細胞分裂阻害剤	トリフルラリン、ベンディメタリン、ジチオピル
		超長鎖脂肪酸生成阻害剤	アラクロール、ブタクロール、プレチラクロール、プロバクロール、ジメテナミド、メフェナセット、カフェンストロール、インダノファン、アニロホス、フェントラザミド
		脂肪酸合成阻害剤	ベンチオカーブ、モリネート、EPTC、ベンフレセート
		セルロース合成阻害剤	ジクロベニル、フルボキサム、イソキサベン
		EPSP 合成阻害剤	グリホサート
		グルタミン合成阻害剤	グルホシネート、ピアラホス
		ピビリジリウム系	バラコート、ジクワット
その他	ダイムロン、オキサジクロメホン、エトベンザミド、シンメチリン、プロモブチド、MSMA		
生物農薬	ザントモナス・キャンベストリス		

〔農薬 Q & A〕改訂版 p39 (2011) 農薬工業会編

散を防止する目的で 10  $\mu$  m 以下の微粉末を減少させ、平均粒径を 20  $\mu$  m 以上としたドリフトレス (DL) 粉剤が現在は普及している。ハウスなど施設(ハウス)園芸用には、少量(300 ~ 500g/10a)で効果を示すこと、および省力化することを目的として、平均粒径を 5  $\mu$  m 以下の微粉にしたフローダスト (FD) 剤も使用されている。

## (2) 粒剤

粒径が 1,700  $\mu$  m 以下の細粒状のものを総称して粒剤という。通常そのまま田畑に手または、散布機で散布される。粒径サイズにより細粒剤 F (粒径 710  $\mu$  m 以下)、微粒剤 (300  $\mu$  m 以下)、微粒剤 F (210

$\mu$  m 以下) の種類がある。

最近では水稻栽培の省力化のため、単位面積あたりの散布量を従来の 3 kg/10a から 3 分の一に低減させた 1 キロ剤が開発され、普及が進んでいる

## (3) 水和剤

原体を粒径 5  $\mu$  m 程度のクレーなどの粉末鉱物質担体および、分散剤、湿潤剤などともに混合あるいは吸着させたもので、水で希釈、懸濁させて散布する。

希釈時の飛散を避ける目的で、顆粒状に製剤されたドライフロアブル、WG、WDG、も水和剤の一種である。

また、液状の製剤である、水懸濁剤(フロアブル(SC)

剤、ゾル剤) や水分散剤 (サスポエマルジョン (SE) 剤) も水和剤として扱われる。

#### (4) 乳剤

農薬原体に有機溶媒と乳化剤を加えた透明な液剤であって、水に希釈、乳化させて散布する。最近では有機溶剤の使用を避ける目的で、水に濃厚乳濁させたエマルジョン製剤 (EW) や、エマルジョン粒子をさらに小さくした透明～半透明のマイクロエマルジョン製剤 (ME) も開発されている。

#### (5) その他

長期残効性を付与することを目的として、水稲育苗箱施用のマイクロカプセル剤が開発されている。

また、一個 50g 程度の水溶性のバック製剤を水田に直接投げ込むジャンボ剤、あるいは水田の水面を自己拡散する性質を持たせて、従来の 1 キロ粒剤よりもさらに投下量を低減 (250 - 500g/10a) させた豆つぶ剤も開発されている。

### 2.3.4 毒性別の分類

#### (1) 急性毒性による分類

農薬は、“毒物及び劇物取締法”によって有効成分の動物 (マウス、ラット) に対する毒性の強いものは毒物または劇物に指定され、その取扱い、製造販売に規制がなされる。それ以外の毒性が低いものは普通物 (毒劇物に該当しないものの総称) に分類される。また、毒物のうちで毒性がきわめて強く、危害発生の恐れが著しいものについては「特定毒物」に指定されている。

なお、有効成分が劇物に判定されたものであっても田畑に実際に使用する製剤については、含有量が減少することなどの理由でその毒性が減少する場合が多い。このような製剤については、「劇物指定除外」の認定を受けることにより、普通物相当と扱われる。

表 2.5 に毒性の評価基準を示す。

#### (2) 魚毒性による分類

農薬は、使用時に河川などの水系に流入した場合に魚介類に対する影響の程度によって以下の分類がなされる。A 類を除くすべてに「魚介類注意」が表示される。評価にはコイ、ミジンコの半数致死濃度 LC<sub>50</sub> を用いる。

表 2.5 毒物劇物の判定基準

毒性試験			
経口毒性 (LD <sub>50</sub> )	毒物	50mg/Kg 以下	
	劇物	50mg/Kg を超え、300mg/Kg 以下	
経皮毒性 (LD <sub>50</sub> )	毒物	200mg/Kg 以下	
	劇物	200mg/Kg を超え、1,000mg/Kg 以下	
吸入毒性	ガス (LC <sub>50</sub> )	毒物	500ppm (4hr) 以下
		劇物	500ppm (4hr) を超え、2,500ppm (4hr) 以下
	蒸気 (LC <sub>50</sub> )	毒物	2.0mg/L (4hr) 以下
		劇物	2.0mg/L (4hr) を超え、10mg/L (4hr) 以下
	ダスト・ミスト (LC <sub>50</sub> )	毒物	0.5mg/L (4hr) 以下
		劇物	0.5mg/L (4hr) を超え、1.0mg/L (4hr) 以下

LD<sub>50</sub> : 供試動物の 50% を死亡させる薬物の量。その動物の体重 1kg あたりの薬物量 (mg) で示す。

LC<sub>50</sub> : 吸入して 50% を死亡させる薬物の量。薬物の濃度 (ppm) または薬物量 (mg) で示す。

厚生労働省 薬事食品衛生審議会の内規 (平成 19 年 3 月) から作表

- A 類 : コイの LC<sub>50</sub> (48hr) > 10ppm、  
ミジンコの LC<sub>50</sub> (3hr) > 0.5ppm
- B 類 : コイの LC<sub>50</sub> (48hr) ≤ 10ppm ~ > 0.5ppm、  
ミジンコの LC<sub>50</sub> (3hr) ≤ 0.5ppm
- Bs 類 : B 類中でも特に注意を要するもの。
- C 類 : コイの LC<sub>50</sub> (48hr) ≤ 0.5ppm

## 2.4 農薬産業の状況と農業の生産性向上

### 2.4.1 農薬産業の状況

農薬産業の理解のために市場状況と事業内容について簡単にまとめる。国内では年間 3 千億円規模の出荷があり、ファインケミカル分野での中堅として重要な位置を占めている。これは世界市場の約 9% に相当し、米国、そして新興のブラジルについて 3 番目に大きい市場である。

戦後の合成農薬の進展とともに世界、日本ともに農薬の事業規模は大きな発展をとげた。ウッドマッケンジーの調査では 1960 年の世界農薬市場は 8.5 億ドルであったのが 1980 年には 116 億ドル、1990 年には 264 億ドルと急増している<sup>(1)</sup>。しかし、1995 年以降は、遺伝子組み換え作物の栽培が増加したこと、農産物価格が低迷したことなどの理由で頭打ちとなったが、

2000年代以降は再び増加を続け、2008年には380億ドルに達している<sup>(2)</sup>。

日本市場もこの間、世界市場とほぼ同様の急激な増加を見せた。農薬要覧を見ると平成8年(1994)にピークとなる4,450億円を出荷した。しかしその後は、主要作物である水稻の減反を始めとする耕地面積の減少と長期にわたる景気の低迷によって、市場は大きく減少し、平成23年(2011)には3,550億円とピークの8割の出荷にとどまった。国内の農薬出荷額推移は、後述3.4.4<sup>(1)</sup>でグラフとともに述べているので参照願いたい。ただ、この時期に円高が進んでいるので、国内の出荷額をドルベースに換算するとほぼ横ばいとなることを付記する。

農薬事業に関わっている企業を見てみよう。詳しくは2009年に著されたSHIBUYA INDEX=II<sup>(3)</sup>に詳しいので参照いただきたい。結論を言うと、激しい合併・吸収(M&A)を繰り返して現在の少数寡占状態となっている。これは海外において特に著しい。

1980年代に入ると、新農薬の開発には生物効果試験に加えて、膨大な量の安全性の評価試験、さらには環境への影響評価試験をクリアすることが求められるようになったことから、新剤の成功確率が著しく減少し、開発費用が著しく増加した。この状況は新規医薬品の開発が近年困難になってきたこととよく似ている。医薬は病人に対して医師の処方のもとに限定されて投与されるのに対して、農薬は対象が農業という自然を相手にしており、環境に対する影響評価が欠かせないこと、および、農薬を処理した農作物を一般消費者が好むと好まざるに関わらず口に(残留農薬があったときに暴露の可能性がある)、という点で異なるが、開発の難しさについては共通している。各社はこの困難を克服して生き残るためにM&Aを選択した。

この流れは海外で先行した。現在では、農薬事業を研究開発から製品販売まで行う会社は、米国ではダウ、デュボン、モンサントの3社、欧州ではスイスのシンジェンタ、ドイツのバイエル、BASFの3社にほぼ集約された。そのほかにも農薬の専業会社はあるがこれらは特許切れのジェネリック品の販売を主にする会社である。生き残った6社は売上規模で見るとシンジェンタの8,000億円規模を筆頭に一社で2,000億円を優に超える巨大企業であり、規模に応じた巨額の研究開発費を投じて発明・開発競争を繰り返している。

日本ではどうであろうか。1980年代以降にファインケミカルを志向して農薬の研究開発に多くの化学会社が参入したが、その後の景気低迷、および農薬開

発の成功確率の低下による事業継続の難しさに直面した。“選択と集中”という名のもとに農薬事業そのものを売却するという動きが2000年以降に顕在化した。長年にわたって農薬事業を手掛けていた武田薬品は2002年に住友化学に売却した。三菱化学は2002年に日本農薬に農薬事業を売却した。大日本インキは2004年になって農薬事業を日本曹達に売却した。また、三共も三井化学に2009年に売却した。

日本企業はこのように海外大手の集約化の動きの後を追ってM&Aが進んだが、それでも規模においては依然として大きな格差がある。日本で最大の住友化学でさえ、1,300億円規模であり、それに続く石原産業、クミアイ化学、三井化学アグロ、日本曹達、日産化学、そして日本農薬の各社の農薬の事業規模はいずれも400億円程度である。しかし、日本のメーカーは海外大手に対抗して継続的に新規農薬を生み出し続けており、現在でも有力な候補品目を数多く保有しているというのも事実である。けた違いに多額の研究開発費を投じている海外大手と競争できているという理由は何であろうか。これについては6章「考察と将来展望」で言及したい。

## 引用文献

- (1) 高山：「新農薬の開発展望」p243 井倉勝弥太監修 シーエムシー(1997)
- (2) 高山：「新農薬開発の最前線」P322 山本出監修 シーエムシー出版(2003)
- (3) 渋谷：「SHIBUYA INDEX-II=2009=」渋谷成美(2009)

## 2.4.2 農薬の役割

戦後に登場した有機合成農薬は、病害虫および雑草の防除に劇的な効果を示し、農業の生産性は飛躍的に向上し、食糧危機を克服する切り札の一つとなった。しかし、当時は哺乳動物に対する毒性、残留毒性、環境に対する影響の問題はあまり考慮されなかったため、パラチオンなどの急性毒性の強い農薬、有機水銀、DDT、BHCなどの作物、土壌などへの残留が長期にわたるもの、PCPなどの魚毒性が強い農薬が問題となった。

これを契機にいくつかの法改正がなされ、問題のある農薬はすべて姿を消した。その代りに登場したのが、高性能、かつ安全性の高い農薬である。現在では、法律で決められた適切な使用法(適用作物、処理量、処理時期など)を順守すれば、取り扱う農業生産者、および生産された農作物の安全性は確保されている。

ここでは、現在の農薬が果たしている役割を収量、品質、省力化の視点から述べる。

### (1) 収量

日本植物防疫協会は各地の農業試験場と連携して、農薬を慣行通り使用した区と、無農薬で放任した区との比較試験を実施し、減収率と減益率を比べた<sup>(1)</sup>。無農薬の区では農薬は原則一切使用しないこととしたが、試験が成り立たない場合は最小限の農薬は使用し

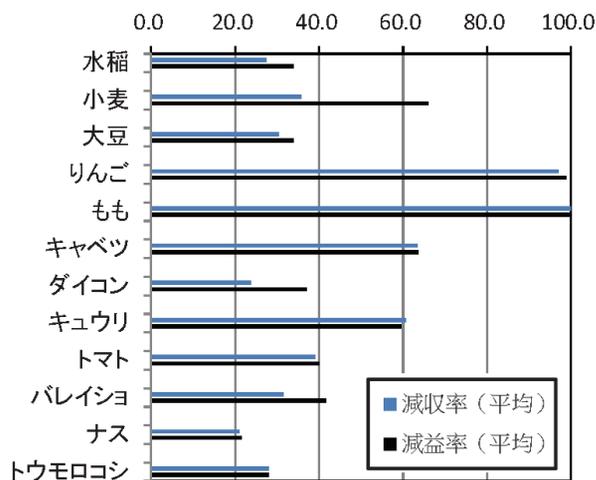


図 2.6 農薬を使用しないで栽培した場合の病虫害等による減収と出荷金額の減益<sup>(1)</sup>

ている。結果を図 2.6 に示す。

この結果、水稲では平均 27.5% の減収となり、金額でみると収量を上回る 34% の減益をもたらした。水稲の場合 10% の減収は「著しい不良」を示し、大きな災害に匹敵するものである。農薬を使わないことによる経費節減が見込めるが、この減収による収入減の方がはるかに大きいので農家が被る被害が甚大であることがわかる。また、りんご、ももについてはほぼ 100% の減収となり壊滅状態となることが明らかとなった。

このように無農薬栽培による農業生産は現状では難しい、というのがこの報告書の結論となっている。

### (2) 品質

農薬を使用しないと、品質低下の問題をおこす。一つの例が水稲作におけるカメムシの被害である。カメムシによって吸汁されたコメは斑点米となり、等級が低下し商品価値が大きく低下する。この観点からカメムシは重要害虫のひとつとなっている。

また、植物は外敵（病害虫など）からの刺激を受けると植物自身が防御物質（ファイトアレキシン）を作

り出すことが知られている。病原菌に侵されれば抗菌性物質を作り出し、その物質が食物アレルギーを引き起こすなどの作用をもつ場合がある。

また、カビに侵された場合にはカビが毒性をもつカビ毒を産生する場合がある。この例がムギの赤かび病が産生するデオキシニバレノール (DON) である。厚生労働省はコムギ中の DON の基準値を設定しており、赤かび病の防除を推進している。さらには穀類、ラッカセイ、トウモロコシなどに寄生するカビはカビ毒であるアフラトキシン B1 を産生する。アフラトキシンは強い発がん性を有することが知られており、食品衛生法ではすべての食品から検出されてはならない、と定められている<sup>(2)</sup>。

### (3) 省力化

たとえば水稲の場合、雑草を防除しないと平均 41% の減収になるという報告がある<sup>(3)</sup>。これを防ぐために、手取りで除草を行っていたが除草剤の普及により過去のものとなった。除草は炎天下の腰をかがめての過酷な作業であり、昭和 24 年 (1949) には 10a あたり 50.6 時間を要していたのが平成 16 年 (2004) には 1.6 時間にまで減少した<sup>(4)、(5)</sup>。

このほかにもりんごやミカンのような果樹では摘花や摘果作業が欠かせないが、これまでは手作業で行っていた。作業時期が短期に集中することもあって重労働であったがこれも現在は摘果剤を使用することにより 30~50% 程度に軽減されている<sup>(6)</sup>。

以上述べたように、農薬は、収量、品質、そして省力化の面から必須の農業資材となっているのが現状である。「農林水産統計」によれば平成 23 年度の水稲作の生産費 (119,355 円 /10a) のうち、農薬費の占める割合は 6.2% (7,409 円) となっている。また 10a あたりの総労働時間は 26.11 時間であり、昭和 26 年の 200.7 時間と比べて 8 分の 1 に低減した。この労働時間の低減はもちろん田植え機、コンバインなどの機械化によって達成された部分が多いが、農薬による寄与も大きい。

最近では無農薬栽培による作物が一般消費者から求められているが、この無農薬農産物の価格は現状の 2 割増し程度と言われている。現状の有機農産物 (JAS) の量は年々増加傾向にはあるが、それでも平成 22 年 (2010) 時点では全生産量の 0.23% にとどまっているのが現状である。

日本の農産物は、味はもちろんのこと、サイズ、形状が均一であること、傷がないことなどの品質のよさが厳しく求められているのが現実である。場合によ

では過剰とも思えるがこの品質を維持しながら農薬の使用を減らすことの難しさを提起していると感じる。今後は病害虫に強い品種を作り出すこと、輪作、台木(接ぎ木)を用いた栽培、トマトなどの雨除けをした栽培など総合的な技術開発がますます必要になってくるものと考えられる。

## 引用文献

- (1) 日本植物防疫協会編：「農薬を使用しないで栽培した場合の病害虫の被害に関する調査報告」p38  
日本植物防疫協会(1993)
- (2) 農林水産省「食品のかび毒に関する情報」平成24年12月13日閲覧  
[http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/kabidoku/kabi\\_iroiro.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/kabi_iroiro.html)
- (3) 日本植物防疫協会：「農薬概説(2011)」p6(2011)
- (4) 千坂：雑草防除技術の現状と課題について「農業」p4 社団法人大日本農会(1995)
- (5) 竹下：雑草研究 49, (3), p220(2004)
- (6) 「農薬Q&A」p28(2011)

## 2.5 農薬の法規制

農薬は種々の法律によって規制されている。古くは戦前のころに緩い規制がかかっていたが、戦後になって法制化がなされた。当時は農薬の使用者すなわち農業生産者を保護することが目的であったが、その後起こった農薬残留問題、環境に対する影響問題が引き金となり、現在では使用者(農業生産者)の安全確保の観点に加えて、消費者安全、環境安全の観点からの見直しを経て現在に至っている。

### 2.5.1 農薬取締法(農林水産省)の制定

農薬は、昭和23年(1948)7月に公布された農薬取締法を始めとして、種々の法律によってその生産、輸入、流通、販売、そして使用に規制がかけられている。これまでの経過とその背景をここで述べる。

昭和年代に入ると、農薬の製造が活発になってきたが、行政面では製造法および品質に関する指導程度の緩やかなものでこれといった施策はなかった。このころ、農薬の輸入が著しく増加してきたので政府は、昭和13年(1938)に「輸入農薬統制組合」を設立させ、硫酸ニコチン、デリス、鉛、そして松脂の4品目の輸入、配給の統制が始まった。昭和15年(1940)には農業薬剤の配給統制

が始まり、戦後昭和25年(1950)まで続く。

戦中戦後の混乱期にはあらゆる物資が不足し、食糧増産しようにも農薬が極端に不足する事態となった。その結果、粗悪品が乱造され、効果のない農薬が出回るようになった。この対応として、昭和22年に「農林省認定農業薬剤検査規定」が設けられ、前年に設立された「農薬協会」による出荷検査が始まり、優良農薬の普及が図られた。

その翌年昭和23年8月には、より大きな拘束力をもつ「農薬取締法」が施行された。この法律により農薬の登録、表示が義務付けられ、新たに「農林省農薬検査所」(現在の農林水産消費安全技術センター(FAMIC))を設立し、ここでの検査を経て農林大臣による登録を受けることなしには、製造者は農薬を販売することが出来なくなった。

このように「農薬取締法」は、喫緊の課題であった食糧増産を達成するために、品質の優良な農薬を安定して製造し、農業生産者に供給することに主眼が置かれた法律であった。ちょうどそのころから、これまでとは比べ物にならないほどの高性能な有機合成農薬が続々と登場し始め、農業の生産性の向上と省力化に、大きく貢献することとなる。

その後の高度成長期に入り、化学物質の生態系への放出、残留の影響が社会問題となったこと、さらには、一般消費者の安全性、具体的には、作物への農薬残留の懸念が起き、農薬取締法も順次法改正がなされるとともに、関連法規が制定され、より厳密な規制がかけられ現在に至っている。主要な改正については3.4.4(2)および3.4.5(1)で触れているので参照願いたい。

### 2.5.2 毒物及び劇物取締法(厚生労働省)

昭和25年(1950)に、農薬などの毒性の強い化学物質(医薬品および医薬部外品を除く)からの危害を防ぐ目的で毒物及び劇物取締法が制定された。分類基準は表2.5に述べた。

毒物、劇物については、この法律によって製造、輸入、販売、表示、保管、そして廃棄などが定められている。これに該当しないものは通常「普通物」とされ、この法律の適用を受けない。この法律の制定以降、規制の強化と開発会社の努力によって毒性の強い農薬の置き換えが図られた。昭和30年代の前半には毒物と特定毒物が登録農薬全体の半数を占めていたのが、平成23年(2011)には0.8%にまで減少した。これについては後述3.4.4(1)で詳しく述べる。

### 2.5.3 食品安全基本法（内閣府）

平成 15 年（2003）に、国民の健康保護のための食品の安全性を確保することを目的として食品安全基本法が制定された。この法律に基づき食品安全委員会が設置され、農薬については安全性の評価を行い食品中の残留基準の設定根拠となる、一日摂取許容量（ADI）を設定する役割を持っている。

### 2.5.4 食品衛生法（厚生労働省）ほか

食品衛生法は昭和 22 年（1947）に制定された古い法律である。ここでは残留基準について述べる。

農薬取締法では「登録保留基準」が農薬ごとに設定され、基準を満たさない状況になった時に、農薬登録を保留するという規制がかかる。一方、食品衛生法では、「残留基準」が定められる。これは食品の安全性を確保するという観点から成分規格として設定される。食品中から残留基準を超える農薬が検出された時にその食品の流通、販売を規制するものである。食品中に残留する農薬の量と、日本人が平均的に摂取する食品の量から計算される農薬の総摂取量が、動物実験の結果などから設定される一日摂取許容量（ADI）の 80% を超えないように設定される。

その後、平成 15 年（2003）には原則一律すべての農薬について残留基準値を設定するという、「ポジティブリスト制度」が施行された。これの詳細については 3.4.5 (2) で述べる。

以上述べた以外にも農薬に関係する法律がいくつかある。ここでは名称と管轄する省庁を挙げるにとどめる。

環境省：「環境基本法」、「水質汚濁防止法」、「水道法」、「廃棄物の処理及び清掃に関する法律：廃掃法」

総務省：「消防法」

経済産業省：「化学物質排出把握管理促進法：PRTR 法」、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律：化審法」

なお、カ、ハエ、ゴキブリなどの衛生害虫の防除に使われる薬剤の中には農薬と同じ成分を含むものがあるが、この衛生害虫の用途に対しては、「医薬品」、あるいは「医薬部外品」となり、薬事法の規制を受ける。また、シロアリ、ハチ、ぶゆ、ケムシ、ムカデ、クモなどの不快害虫を対象とした薬剤については、「化審法」あるいは「生活害虫防除協議会自主基準」が適用される。

## 2.6 農薬の開発プロセスと要素技術

ここでは、新農薬が生まれるまでの開発プロセスと要素技術を概観する。農薬の開発に要する期間は約 10 年かかり、費用で見ると国内開発だけでも 30 億円、海外開発ともなると 100 億円程度がかかる。また、成功の確率は極めて低く、現在では数万個の化合物を合成してようやく 1 剤が出来上がると言われている。事業をさらに難しくしているのは、この費用と、長い期間をかけて投資をしたとしても必ず見つかるという保証がないことである。また、農薬事業を永続させるためには、研究開発に資源（ヒト、モノ、カネ）を継続的につぎ込んで新規製品を出し続けることが求められる。企業が合従連衡を繰り返してきた原因はここにある。

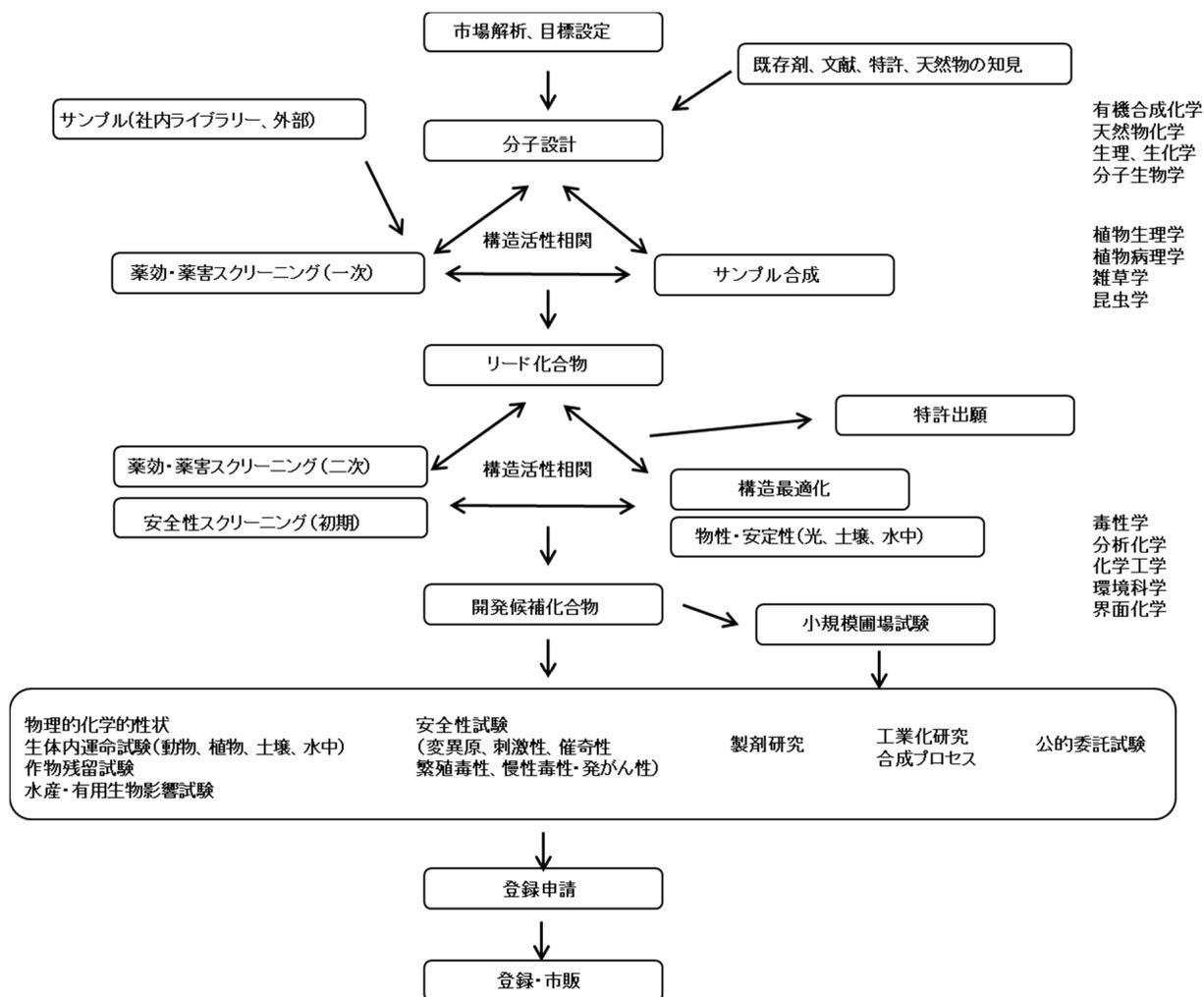
農薬の開発のプロセスを図 2.7 に示す。研究開始から農薬登録を取得して市販に至る過程で、多くの要素技術が関わり、それぞれに最先端の技術を駆使して研究開発を進めることが求められる。以下に開発のステップごとに概観する。

### (1) 探索ステージ（リード化合物を見つけるまでの段階）

この段階はフェーズゼロともいわれ、ゼロから 1 を見出す研究となる。開発目標に沿い、それを化合物に求めて分子設計を行い、合成しては活性評価（薬効スクリーニング）を繰り返して、次のステップに進む価値がある化学骨格を探索する仕事となる。研究の進め方は多岐にわたり、それぞれ一長一短があるが、以下のように整理できる。

・ランダムスクリーニング：社内で保有する化合物、中間体、或いは大学など社外で合成された化合物を入手し、活性を評価する方法。活性が見出される確率は当然ながら高くない。

・生合理的アプローチ：作用機構研究、代謝研究、天然物などの知識をもとに生理・生化学的知見を加味して分子設計を行う方法。アイデアの源泉として重要であり、過去に数多くの成功例がある。タンパク質などの高分子化合物の立体構造解析の手法とコンピューター技術が進歩したことにより、作用点のタンパク質の立体構造を解析して、そこに結合しやすい化学構造を設計する手法も進歩してきた。



農業工業会「農業 Q&A 改訂版」P179 (2011) を一部改変

図 2.7 農薬の開発プロセス

・ **化学的アプローチ**：研究者が保有する特異な化学反応、或いは自社が保有する独自の中間体などの化学を駆使し、分子設計を行う手法。有機合成化学をキーテクノロジーとして重きを置くので、生産コストが比較的早期に把握できる。

・ **既存骨格の変換によるアプローチ**：農薬としての活性があることがすでに知られている化学構造を、特許に抵触しないように変換して分子設計を行う方法。研究効率は良いが、既存剤に勝る特徴を持つこと、製造コストの競争力があること、特許の制約を受けないこと、が求められる。

実際にはこれらを組み合わせて研究がおこなわれることが多い。探索段階の研究は王道が存在せず、属人的な面が大きい。ここで重要なことは、合成担当者とその効果試験を実施する評価担当者の連携である。また、この段階では、ユニークな発想力が求め

られる。過去の研究例の知識は必要だが、その常識にとらわれないアイデアをどれだけ出せるか、および、成功確率の低さに負けない執着心が求められる。これは山登りにたとえることが出来る。どのルートに登るかが個人によって異なり、ある人は遠回りをして安全に進むが、別の研究者は転落のリスクを顧みずにオーバーハングを超えようとする。この段階の研究マネジメントが難しい理由はこの点にあるようだ。

## (2) リード化合物の最適化ステージ (開発化合物の決定)

リード化合物の活性を最大限引き上げて、なおかつ競争力ある特徴を付与するため、化合物の構造を最適化し、開発候補化合物を特定するのがこの段階である。ここでは、研究テーマとして認知され、種々の分野の研究者が参画する。各社は独自の開発フェーズを設定して、フェーズごとにクリヤーすべき項目を設定している。

合成研究者は、ここで構造類縁体を数多く提供することとともに、競合する他社に先駆けて幅広い特許を確立することが求められる。さらには各種試験に必要なサンプルをkg単位で試作する必要がある。生物研究者は、性能把握、作物に対する薬害の有無、圃場試験など実使用場面での効果確認など、検討内容が幅広くなる。このほかにも製剤の基礎検討、安全性の初期の評価（変異原性、急性毒性、魚毒など）、さらには化合物の物理的・化学的性質（光安定性、土壌中での動態、分析法など）の把握も行う。

### (3) 開発の最終ステージ（農薬登録に向けての対応）

この段階からは本格プロジェクトとして、総力を挙げて取り組む段階に入る。各社はそれぞれ開発フェーズを設けて、次のフェーズに入るためにクリヤーすべき項目を管理する。経営サイドは、さらなる大規模の投資を行うかの判断が必要となる。

農薬の登録申請に必要な試験項目を表 2.8 に挙げる。これらの試験のほとんどは農林水産省が定める毒性試験および残留性の適正実施に関する基準（Good Laboratory Practice: GLP）に沿って、認証を受けた試験機関で実施することが義務づけられている。このパッケージを完成させるのに2年間以上の期間と約10億円の直接経費がかかるが、万一毒性試験の結果、問題あることが判明するとその時点で開発を断念することとなる。

### (4) 農薬登録の仕組み

以上述べた各種試験成績を取りまとめて農林水産省へ農薬登録の申請が行われる。農林水産省は厚生省、環境省、および内閣府の食品安全委員会などと連携して審査を行い、適正であると判断されれば登録され、市販が可能となる。農薬の基準については農薬の登録保留基準（基準を満たさない場合登録が取り消され、販売が出来なくなる）、残留基準（基準を超える農薬が作物に残留したときにその作物が販売禁止となり、回収される）、および農薬使用基準（農薬を使用する者が遵守すべき使用時期、使用回数などの基準）が決められる。

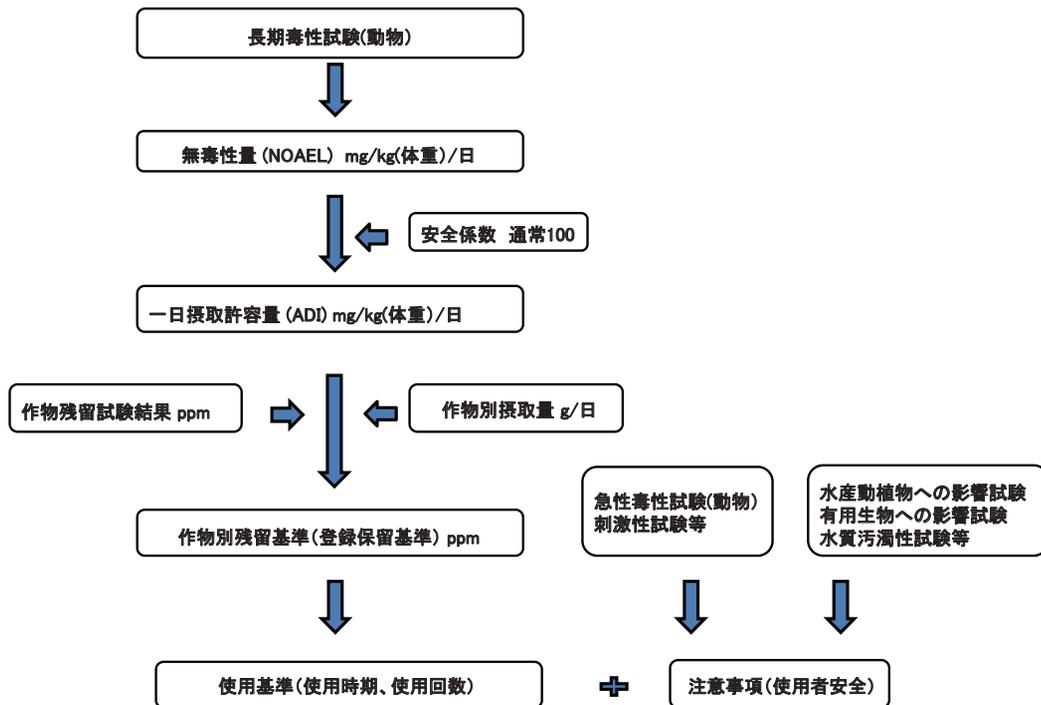
マスメディアの報道で、ある作物で残留基準値を超える農薬が検出された、などと報道されることがあるがその時に「直ちに健康に影響を与えることはない」との見解が示されることがある。この根拠となるのが残留基準の設定の方法となる。以下に安全性の評価と作物残留に関する基準について図 2.9 で説明する<sup>(1)</sup>。

まず無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect

表 2.8 農薬登録に必要な試験成績

薬効	適用病害虫
薬害	適用農作物
	周辺農作物
	後作物
毒性	急性経口毒性
	急性経皮毒性
	急性吸入毒性
	皮膚刺激性
	眼刺激性
	皮膚感受性
	急性神経毒性
	急性遅発性神経毒性
	90日間反復経口投与毒性試験
	21日間反復経皮投与毒性試験
	90日間反復吸入毒性試験
	反復経口投与神経毒性試験
	28日間反復投与遅発性神経毒性
	1年間反復経口投与毒性試験
	発がん性試験
	繁殖毒性試験
	催奇形性試験
	変異原性試験
	生体機能影響試験
	動物体内運命に関する試験
	植物体内運命に関する試験
	土壌中運命に関する試験
	水中運命に関する試験
水産動植物への影響に関する試験	
水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験	
有効成分の性状、安定性、分解等に関する試験	
水質汚濁性に関する試験	
環境中予測濃度算定に関する試験	
残留性	農作物への残留性に関する試験
	土壌への残留性に関する試験

（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知より作表）



農薬工業会「農薬 Q&A 改訂版」(2011) P179 を一部改変

図 2.9 農薬の安全性評価の流れ

Level) を表 2.8 で挙げた種々の毒性試験の結果から決める。これは“なんら有害作用が認められない用量レベル”であり、単位は mg/kg 体重 / 日である。NOAEL は動物実験から得られた値なので、種差、個人差を考慮して安全係数 (通常は 1/100) を乗じて一日摂取許容量 (ADI: Acceptable Daily Intake) を決める。ADI は“ヒトがある物質を一生涯にわたり摂取し続けても健康に悪影響がない”と言える量である。日本人の平均体重は 53.5kg なのでこれを ADI に乗じれば一人当たりの摂取許容量となる。

作物中に残留している農薬の量は残留分析を行うことによって求められる。たとえば農薬を処理してから 1、3、7、14 日後のように経時的に作物を採取し、それぞれの残留量を測定する。残留量 (測定された残留量に安全を見て仮置きした数字を用いる) に、日本人が平均的に摂取する量 (たとえばコメであれば 185g/日/人) を乗ずれば推定摂取量が計算できる。この推定摂取量が ADI に体重を乗じた摂取許容量の 80% を超えないように残留基準値が設定される (単位は ppm)。ある農薬が複数の作物に使用される場合はそれぞれの推定摂取量の和を用いることとなる。ここで残留基準が摂取許容量の 80% を超えないように設定される理由は、農作物の摂取以外に水、空気、および魚などからもこの農薬を摂取する可能性を考慮しているためである。

残留基準の設定についてやや複雑な仕組みでわかりにくい面もあるが、ポイントは以下の 2 点になる。

まず、現在われわれが日常口にしていてる食品の安全性は、“その食品を一生涯にわたり、毎日食べ続けたとしても健康に悪影響が出ない”ように残留基準値が設定されていることである。仮に基準値を超える食品をある時に口にしたりしても“ただちに健康に悪影響を及ぼすことはない”ということが理解できよう。別の言い方をすれば、基準値は安全の基準、というよりは規制のための目安であると考えることが出来る。また、基準値を設定する際には、上述の表 2.8 にある数多くの毒性試験の結果に、さらに安全係数を乗じて決められる。農薬はこのように、多岐にわたる長期毒性試験を行った結果を元にして基準値が決められている。医薬を除いてはこのような多岐にわたる安全性の評価試験を実施している例はない。

もう一点は、急性毒性に関する視点である。一般消費者は、上で述べた残留基準を超えた食品を摂取すると健康を害する = 急性毒性が出る、と単純に思い込んではいないだろうか。この認識の元は、戦後間もなく登場した合成農薬にはパラチオンのように急性毒性が強いものが多量に使用され、その結果中毒事故が多発したという歴史を背負っていると言える。しかし 60 余年を経過した現在では、毒物に相当する農薬はごく一部 (0.8%) となり、農業生産者の安全性は確保さ

れるようになった。一方で残留基準は、一般消費者が口にする食品の安全性に関わる基準であり、暴露する農薬量のレベルからして急性の悪影響がでることはありえない。

人類は、食べられるものと、食べられないもの（毒があるもの）を長い歴史のなかで経験的に学び、食べ分けてきた。しかし現実に食べている食品中に元々存在する天然の化学物質の安全性は、現在の農薬のような詳しい検討はほとんどなされていないのが現状である。フグや毒キノコのような例のほかにも、アルコールは発がん性があることがわかっているし、ワラビ（発がん物質のプタキロサイドを含む）を多量に食した家畜が中毒になった例が過去にある。要は、天然の食品であるからと言って安全であるということにはならないということである。化学物質は天然物であろうが、合成物であろうが暴露する量次第で毒にも薬にもなる、ということ認識する必要がある。

以上、農薬の開発プロセスと要素技術、そして最終段階である農薬登録のシステムについて概説した。農薬の開発が年々困難になってきた要因としては、新農薬が、使用者の安全性に関わる検討、使用される農作物を摂取する消費者の安全性に関わる検討、そして加えて環境に対する影響評価に関わる検討を詳細に実施して、その安全性を確保することが求められているからである。世界的に見たら決して大企業とは言えない日本企業が、欧米の大手会社に伍して新農薬を生み出し続けている理由については5章考察と将来展望で言及したい。

#### 引用文献

- (1) 農薬工業会「農薬 Q&A 改訂版」p179 (2011)

# 3 | 農薬の歴史

本章では日本の農薬の歴史を概観する。農業が始まった全近世（縄文時代～江戸時代以前）、近世（江戸時代）、近代（明治から戦前）、そして現代（戦後）と分けて述べたい。農薬産業が本格的に発展するのは化学を中心とした科学技術の進歩が著しかった現代に入ってからである。それ以前は、効果が限定され、かつ種類も数えるほどしかなかった。しかし、現在普及している高性能農薬のルーツは、古くは明治時代にさかのぼることが出来る。また、農薬を取り巻く農業環境、社会環境についても言及する。

## 3.1 農業の始まりと祈禱 (前近世、縄文時代～江戸時代以前)

狩猟、漁労に加えて、アワ、ヒエなどの穀物の栽培が始まったのは縄文時代（約1万年前から紀元前3世紀ころ）と言われている。その後、縄文時代の終期から弥生時代にかけて、大陸から水稻作が伝来した。いくつかの遺跡から水田跡が出土している<sup>(1)</sup>。

このころから農作物を加害する病害虫との戦いが始まった。農業は、人間が自らの生存、繁栄のために自然に逆らって広範囲に単一の作物を栽培するものであり、自然の人為的な操作である。田畑は単純化された相であり、そこに生息する昆虫（害虫）も単純化し、格好の餌を大量に供給する。また作物は野生植物よりも病虫害に弱く、一度発生すると収量が激減する。冷害や干ばつのたびに飢饉がおり、餓死者が多数出たので人口が抑制されてきた。近世初頭（1600年頃）の人口は1,000～1,200万人と見積もられ耕地面積は160万町歩だったという<sup>(2)</sup>。

当時の農民は、病害虫を防除するすべを持たず、農作物の被害を防ぐためにもっぱら田を信仰の対象として祈禱などの農耕儀礼が発達した。今から1200年前の大同2年（807）に阿波国（徳島）の齋部広成が著した「古語拾遺」<sup>(2)</sup>に害虫に関する記載がある。たとえば牛肉と男根形の祭具を田の水口に置いて害虫を防ぐ、あるいは蝗（アワヨトウ、ウンカなど稲につく害虫）を駆除するために烏団扇で扇ぐという虫追いの儀式によって文字どおり神頼みをする時代であった。祈禱の名残は高性能農薬が発達した現代まで伝統として続いている。

## 引用文献

- (1) 木村：「日本農業史」p12 吉川弘文館（2010）
- (2) 木村：「日本農業史」p147 吉川弘文館（2010）
- (3) 西宮：「古語拾遺」岩波文庫（2004）

## 3.2 農薬のルーツと虫追い (近世、江戸時代)

江戸時代は、耕地面積が大きく拡大し、1600年頃に164万町歩、1720年頃には297万町歩となった。その後江戸時代後半に入ると耕地面積はあまり増加せず、19世紀の後半（明治初年）には305万町歩程度であった。<sup>(1)</sup>。人口も増え続け、1600年頃には1,200万人であったのが享保6年（1721）には3,100万人程度になったがその後は頭打ちとなり、明治維新のころでも3,300万人であった<sup>(2)</sup>。

### 3.2.1 家伝殺虫散

関ヶ原の戦いのあった年の慶長5年（1600）に出雲国（現島根県）の松田内記が難波甚右衛門に宛てた「家伝殺虫散」という書が存在する。ここには、以下に述べる5種類の薬剤を混合した「家伝殺虫散」が処方とともにその効能が記されている。この文書の存在は岡本によって昭和28年（1953）の文献<sup>(3)</sup>で明らかにされ、ついで平成4年（1992）の成書ほかで<sup>(4)、(5)、(6)</sup>詳細に示されている。今回の調査で、島根県飯石郡飯南町教育委員会の協力により文書の存在を再確認したのであらためてここに紹介する。

この文書は2種類が現存する。成立は慶長5年（1600）であるが、一つは安永5年（1776）写し変えられ、「国民豊饒記」として難波家に保存されている（図3.1）。もう一つは赤穴八幡宮の倉橋家に伝わる「家伝



図 3.1 「国民豊饒記」難波家

殺虫散」であり、弘化2年（1845）に写し替えられたものである（図 3.2）。両文書の内容はほとんど同じである。ただし、以下に述べる薬方については後者のみに記載されている。



図 3.2 「家伝殺虫散」赤穴八幡宮倉橋家

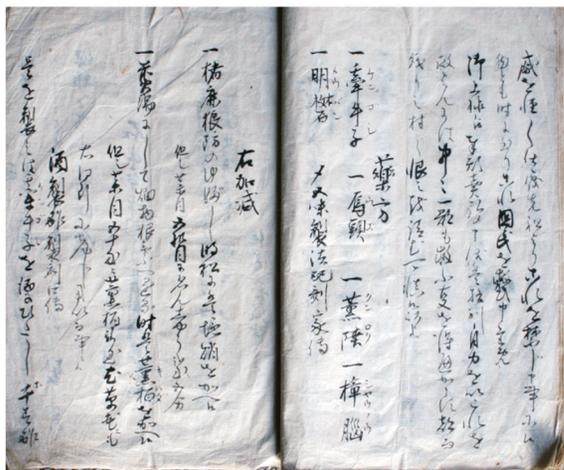


図 3.3 「家伝殺虫散」の薬方

成分は、牽牛子（ケンゴシ、アサガオの種子）、トリカブトの根、薫陸（クンロク、樹脂の化石で香料として使われる）、樟脳、およびミョウバンの5種類を混合したものであり、これをそのまま燻すか、あるいは煎じた液を散布するなどして、ネキリムシ、ミミズ、春菜、大根につくムシ、ウンカ、あるいはイノシシ、鹿の退治に使用できると記載されている。施用方法、ウンカの生態なども的確に記述されている。しかし含まれている成分からすると、その効果のほどは限定的だったであろうことが想像できる。

以上述べたように二つの文書に述べられている「家伝殺虫散」は現存する農業に関する日本最古のものであり、わが国における農業のルーツと言えよう。

### 3.2.2 注油駆除と農書の登場

寛文10年（1670）に、筑前国（福岡）の庄屋であった蔵富吉右衛門が鯨油を田に注入するというウンカの駆除法を発見した<sup>(7)、(8)</sup>。福岡県遠賀郡水巻町にある

八釘神社の由緒には「日本農業の害虫防除の始まりとされている」と記されている（図 3.4）<sup>(9)</sup>。実用的な観点からは、この蔵富が見出した鯨油を用いるウンカ駆除が害虫防除の始まりであったと言える。



図 3.4 福岡県遠賀郡水巻町の八釘神社の由緒（北家氏提供<sup>(9)</sup>）

元禄10年（1697）に筑前国（福岡）の宮崎安貞が「農業全書」全10巻を著した<sup>(10)</sup>。これは、江戸時代における最も体系的な農業指南書であり広く普及した。病虫害防除についても、じん香やセンダンの粉末、クララの根、アセビの葉、タバコの茎などの煮汁、硫黄やモグサを燻すなどの方法が記されている<sup>(11)</sup>。

享保16年（1731）に土佐藩（高知）の杉本庄兵衛が害虫防除の指導書ともいえる「富貴宝蔵記」をまとめた<sup>(11)、(12)</sup>。害虫防除に使用できるとされたのは、セキショウ、センダン、センニンソウ、クララ、アセビ、タバコ、オリトソウ、ヨモギ、ダイオウ、エンジュ、イチョウ、松葉、籾穀の植物である。また、動物性のものとして、鯨油、雑魚の汁が用いられた。

この「農業全書」と「富貴宝蔵記」に挙げられている植物はいずれも薬草の類である。センダンにはアザダイラクチン、アセビにはグラヤノトキシン、タバコにはニコチンと、いずれも防虫、殺虫成分が含まれていることが現在は知られていることから、ある程度の効果があったものと推測される。

天明8年（1788）には、羽州（秋田）の長岐七左衛門が「羽州秋田蝗除法」をまとめた<sup>(13)</sup>。田の害虫を防除するのに、エゴマ油、フグ油、サメ油が用いられた。

文政9年（1826）には豊後国（大分）の大蔵永常が「除蝗録」を著し図解をつけて鯨油を中心とした注油駆除法をまとめている。また、弘化元年（1844）には同人が「除蝗録後編」を著し、鯨油のほかに芥子油、菜種油、アブラギリ、アセビなどによる駆除法をまとめて

いる<sup>(14)</sup>。本著は日本で最初の系統的な農薬による防除法をまとめたものである。また、幕府は害虫が発生したときにはこの防除を行うよう代官あてに通達を出したことから、広く全国に普及したようである。また、本書では注油駆除の具体的な農作業の様子が絵図として複数収載されている。さらには、当時行われていた「虫追い」という害虫の防除方法も図に記されている。これは松明を燃やしながらか、ほら貝を吹き、太鼓、鐘を鳴らして虫を焼くために田道を練り歩くというものであり、田に油を引き、害虫を払い落として窒息死させるという効果があったという（図 3.5）。近世後期に

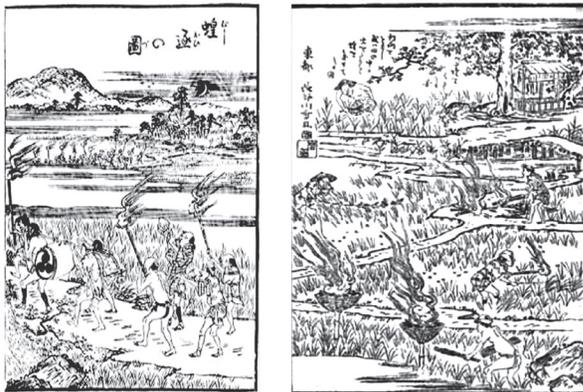


図 3.5 虫追いの図 「除蝗録」<sup>(14)</sup>

はウンカの大発生による享保 17 年 (1732) の飢饉、冷害による天明飢饉 (1783) と天保飢饉 (1833) が起こった。とくに享保飢饉は西日本で被害が甚大で、100 万人が餓死したという。これを契機にして注油駆除法が確立、普及した。この虫追いの行事は、現在も一部の地域では伝統行事として、ほぼ同じ形で残されている。図 3.6 に奈良県宇陀市室生下笠間で行われている虫送り



図 3.6 奈良県宇陀市室生下笠間で行われている虫送り  
〔大和路写真集 2004 より転載〕<sup>(15)</sup>

りの行事を示す<sup>(15)</sup>。

以上のべたように江戸時代までは、鯨油を中心とし

た注油法による害虫駆除と、効果あまり定かではなく、かつどの程度普及したかも不明の薬草の類の使用、そして「虫追い」をして祈ることしか田畑の病虫害から逃れるすべはなかった。天候不順、ウンカの大発生などによる大飢饉がたびたび起きて多くの餓死者が出たのがこの時代である。農業生産の効率が現在とは比べ物にならないほど低かった。江戸時代中期以降は人口が 3 千万人程度で停滞したが、この程度の人口を養うのが精いっぱいだったことがうかがわれる。

## 引用文献

- (1) 木村：「日本農業史」p146 吉川弘文館 (2010)
- (2) 本川：「社会実情データ図録」2012 年 10 月 31 日閲覧  
<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/1150.html>
- (3) 岡本：農業ニュース 32 日本農業編 (1953)
- (4) 岡本：岡本：「虫獣除けの原風景」p120-136 日本植物防疫協会 (1992)
- (5) 「赤来町史」p76 赤来町 (1972)
- (6) 西田：「農業ネット」2012 年 10 月 31 日閲覧および私信  
<http://nouyaku.net/site/tishiki/REKISHI/REKII.html>
- (7) 小西：「日本農書全集」第 15 巻 「除蝗録」解題 p108 農山漁村文化協会 (1977)
- (8) 「北九州市史」近世 北九州市 p361 (1990)
- (9) 北家：「北九州のあれこれ」2012 年 4 月 13 日私信により提供  
<http://homepage2.nifty.com/kitaqare/>
- (10) 宮崎：「農業全書」「日本農書全集」第 12 巻および第 13 巻 農山漁村文化協会 (1978)
- (11) 杉本：「富貴宝蔵記」「日本農書全集」第 30 巻 小西：「富貴宝蔵記」解題 (2) (2003) 農山漁村文化協会
- (12) 「高知県史」近代資料編 高知県 (1974)
- (13) 田口：「史料 近世秋田の農書」みしま書房 (1975)
- (14) 大蔵：「除蝗録」「日本農書全集」第 15 巻 小西：解題 農山漁村文化協会 (1977)
- (15) 野本：「大和路写真集」<http://lint.ne.jp/nomoto> 2012 年 4 月閲覧および私信

### 3.3 近代農薬の登場（明治～戦前期） —長寿農薬の出現—

明治時代に入り鎖国体制が解け、農業関係でも様々な技術、物資が海外からはいるようになった。種苗の導入に伴って外来種の害虫（カイガラムシ類など）が増加したというネガティブな側面もあったが、品種改良、肥料の投入など西欧の農業技術が導入された。

人口で見ると明治初期に3千万人強が戦前には8千万人強まで一気に増加している。また農業就業人口は、近代工業化の進展により1880年頃の1,460万人から徐々に減少し、昭和戦前期には1,374万人となる。一方耕地面積は、明治前期には470万町歩から昭和期には604万町歩と増加した。米の生産量は農業技術の進歩により1.8倍になり、反収も200kgから300kgへ増加した<sup>(1)、(2)</sup>。

しかし、当時は以下に述べる限られた農薬しか存在せず、今の言い方でいえば有機農薬が主体であり、この生産性が限界であった。ちなみに現在の反収は約500kgである。

本節では、農薬のはしりともいえる、油、無機化合物（石灰硫黄合剤、ボルドー液、銅剤、ひ素剤など）、天然物（除虫菊、ニコチン、デリス）、そして有機合成農薬のはしりともいえる有機水銀剤とクロロピクリンについて、その進歩を概説する。特筆すべきは、この時期に農薬の工業生産が開始されたこと、および、マシン油、石灰硫黄合剤、ボルドー液、そしてクロロピクリンの4剤が登場したことである。この4剤は現在でも農薬登録を有しており、基幹農薬として重要な位置を占めている。昭和以降に多数の高性能な合成農薬が開発されてきたにも関わらず、長寿4大農薬として、この時期に工業生産が始まったことは歴史的にも大変意義深い。

#### 3.3.1 油

江戸時代に始まった鯨油の田への注油による害虫防除は、明治時代に入り盛んになると同時に動物性の油から鉱物性の石油へと変革し、昭和初期まで多用された。しかし、戦後間もなく導入された合成殺虫剤、BHCの登場でウンカ防除についてはその役割を終えた。

なお、マシン油は炭化水素被膜によって虫体を覆い窒息死させるという物理的な作用で効果を発揮する。この作用故に薬剤抵抗性が発達することはなく、特にハダニ類の防除を目的として乳剤が昭和の初めに生産、出荷が始まった。現在でもミカン、ナシ、ブドウ

など果樹のカイガラムシ類、葉ダニ類の防除に5千トン規模で用いられ、広く普及している。

#### 3.3.2 無機化合物

##### (1) 石灰硫黄合剤

石灰硫黄合剤は、1851年にフランスのグリソン（Grison）によって創製されたという<sup>(3)</sup>。日本には明治の初期に紹介され、明治40年には果樹のカイガラムシ防除試験が行われ、その後各地に広まった<sup>(4)</sup>。その後、ムギのさび病防除にも用いられた。明治43年（1910）には、日本舎密製造会社（現日産化学工業）によって「硫曹液」の名前で、また大正元年（1912）年には関東酸曹社（現日産化学工業）が「サンソー液」の名前で石灰硫黄合剤の量産を開始した。これが、日本における農薬の工業生産の嚆矢とされる<sup>(5)</sup>。この剤は、適用場面の拡大と効果の確認とともにムギの病害防除と果樹類の殺虫殺菌剤として急速に拡大していった。生産量は昭和14年（1939）には22,500トンにまで拡大した<sup>(6)</sup>。戦後は高性能農薬が相次いで開発されたこと、および強いアルカリ性で硫黄臭が強いことなどから、さすがに使用量は減少していくが、それでも平成20年（2008）には5,000トンの生産出荷がある。

石灰硫黄合剤の主成分は、硫黄と石灰を水中で加熱して作られる多硫化石灰（ $\text{CaS}_x$   $x=4\sim 5$ ）である。空気中の酸素と炭酸ガスによって遊離硫黄を生成して、殺虫、殺菌作用を示す。その作用は遊離してくる単体硫黄によるエネルギー代謝電子伝達系のSH酵素阻害作用である<sup>(7)</sup>。なお、硫黄は銅などともに、世界農薬工業連盟の下部組織である「殺菌剤抵抗性対策委員会」（FRAC）による2012年の作用機構分類では、「多作用点接触活性」M1-M9とされており、“一般的に抵抗性が発達するリスクが少ない”とのコメントが付されている<sup>(8)</sup>。この薬剤が100年間もの長い間使われ続けていることの大きな要因である。

##### (2) ボルドー液、銅剤

フランスのボルドー大学で教授をしていたピエール・ミヤルデ（Pierre-Marie-Alexis Millardet）は1885年に硫酸銅、石灰、水の混合物（ボルドー液）がブドウのべと病に効果があることを偶然見出した。日本には明治30年（1897）に茨城県のブドウ園で最初に使用された<sup>(9)</sup>。その後ナシ、リンゴ、ミカンなどの果樹、ウリ類、トマト、キャベツなどの果菜類、ムギ類、コンニャクなどの病害防除に使用されてきた。

ボルドー液の成分は、塩基性硫酸銅カルシウム  $\{CuSO_4 \cdot xCu(OH)_2 \cdot yCa(OH)_2 \cdot 2H_2O\}$  であり、硫酸銅と生石灰の混合比によっていくつかの種類がある。たとえば4-4式ボルドー液は、硫酸銅400g、生石灰400g、水100Lの混合物である。その作用は古くから知られていた銅イオンの殺菌性によるものであり、呼吸系の電子伝達系のSH酵素阻害によるものとされている。ボルドー液はいわゆる庭先混合と称して、農家で使用時に混合して調製されることで普及してきたが、この調製が面倒でかつ、保存できないなどの欠点があった。これを改良した、粉剤、水和剤、キレート剤などの各種銅製剤が工業化されてきた。戦後には、有機銅剤も開発された。これら銅殺菌剤を図3.7に示す。

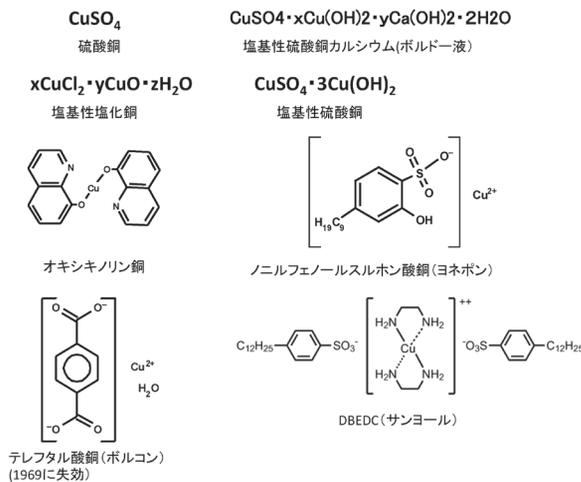


図 3.7 銅殺菌剤

銅殺菌剤は大正年間には古川鋳業、日産化学、三共などで製造が始まった。昭和に入り、日本農業などが工業生産を開始した<sup>(10)</sup>。戦前は1,000 t規模だったが、戦後増加して昭和32年(1957)には5,000t規模になった。その後漸減傾向にはあるが平成20年(2010)でも4,000t規模の出荷がされている。

なお、最近、有機農業が見直されてきており、有機農産物と称して市場に出回ってきている。ところがその生産方法があいまいなことから、市場に混乱を招く恐れが出てきたため、平成12年(2000)に「有機農産物の日本農林規格(JAS)」が定められた。これは、生産方法について基準を定めると同時に、化学的に合成された肥料、農薬、組み換え技術を用いた作物を用いることを原則禁止し、例外的に使用できる資材を詳細に定めている<sup>(11)</sup>。ここで使用できる農薬は、前述のマシン油、石灰硫黄合剤、そして銅剤のいずれもが含まれている。詳細は3.4.5(1)で述べる。

### (3) ひ素剤

無機ひ素剤の殺虫作用は古くから知られており、パリグリーン(アセト亜ひ酸第2銅)や、ロンドンパープル(亜ひ酸石灰とひ酸石灰の混合物)といった顔料に殺虫作用があることが知られていた<sup>(12)</sup>。1892年には米国でひ酸鉛( $PbHA_5O_4$ )がマイマイガの幼虫に効果があることが見出され、明治41年(1908)に入って横浜植木(後の東亜農薬)が初めて輸入した。大正10年(1921)には、北海道農試でひ酸石灰( $Ca_3(AsO_4)_2$ )がイネドロオイムシの防除に使用された。大正11年(1922)古川鋳業(後の日本農薬)、横浜植木がひ酸鉛の工業的生産を開始した。昭和7年(1932)には日本農薬がひ酸石灰の生産を開始し、昭和10年には日本人造肥料(後の日産化学工業)がひ酸鉄( $Fe(AsO_4)_2$ )の製造を開始、そのころから輸出も始まり、生産量も大幅に増加し、昭和16年にはひ酸鉛、ひ酸石灰、ひ酸鉄合わせて4,500tの生産量に達した<sup>(13)</sup>。当時ひ酸鉛は“毒剤”と称されていた。使用を奨励する当時のポスターを図3.8に示す。



甘藷の毒剤による駆除(岩手県) ジャガイモの防除(北海道)  
図 3.8 毒剤(ひ酸鉛)の使用奨励ポスター(左は大正14年、右は昭和5年)(日本植物防疫協会植物防疫資料館提供)

ひ素剤は、昆虫の消化系で遊離ひ酸となり、毒性を示すが、同時に動物にも強い毒性を示す。ラット急性経口毒性は80mg/kgであり、毒物に指定されている。急性中毒事例は無機ひ素化合物による場合が多い。一般に無機ひ素化合物は毒性が高く、有機ひ素化合物の毒性は低く、また三価のひ素は五価のひ素より毒性が強い。ひ素はSH基を持つ心筋内の乳酸脱水素酵素などの酵素と結合し、阻害することにより中毒症状を呈する。ひ素およびその化合物の健康影響評価については環境省が詳しく報告している<sup>(14)</sup>。

このようにひ酸鉛を中心としたひ素剤は大正年代に基幹殺虫剤のひとつとして位置づけられて以来広く普

及した。戦後農薬登録制度が発足したときの登録第一号がひ酸鉛であり

昭和34年頃には3,000t規模のひ酸鉛が生産出荷された。当時の登録票と製品ラベルを図3.9に示す。し



ひ酸鉛登録票(農薬登録第一号) 発売当時の製品パッケージ  
 図 3.9 ひ酸鉛農薬登録票と製品パッケージ(日本農薬(株)提供)

かし、その後は徐々に減少し、昭和46年(1971)に作物残留性農薬に指定された後、昭和53年(1978)に登録が失効し50年強にわたった役割を終えることとなる。

### 3.3.3 有機水銀剤

明治時代より無機水銀である昇汞(塩化第2水銀)が種子消毒、土壌消毒に使われていた。また、ボルドー液などの銅剤やホルマリンがイネ、ムギなどの種子消毒や散布剤として使われていたが、その効果は満足できるものでなく、薬害の懸念があることから広くは普及しなかった。こういう状況下に有機水銀製剤が登場し、戦前戦後のイネいもち病を始めとする農作物の病



図 3.10 水銀種子消毒剤ウスプルン製品パッケージ<sup>(2)</sup>

害に卓効を示すことがわかり、広く普及することとなる。

大正3年(1914)にドイツの世界最大の化学工業コンツェルンI・G ハルベン社傘下のバイエル社はウスプルン(メトキシエチル塩化水銀  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{HgCl}$ )を発明し、種子消毒によりムギの黒穂病に効果があることを確認、翌年にはウスプルンとして発売し話題を呼んだ。これが日本に紹介されたのは大正10年(1921)であった<sup>(15)</sup>、<sup>(16)</sup>。ウスプルンは、その後昭和10年(1935)頃には種子消毒により、イネいもち病、ムギ黒穂病など広範囲の病害に卓効を示すことが明らかになり、広く普及していった(図3.10)。

国内メーカーでは三共が昭和12年(1937)にはメルクロン(酢酸フェニル水銀  $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOCOCH}_3$ )を市販開始した。

昭和13年にはバイエル社のセレサン(酢酸フェニル水銀  $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOCOCH}_3$ )が三栄商店(後の日本特殊農薬製造)によって輸入され、満州における棉苗の病害である苗立ち枯れ病に卓効を示すことが確認され注目を浴びた<sup>(17)</sup>。ところがその後第二次世界大戦の勃発でドイツからの輸入は困難を極めて来る。この両剤についてI・Gハルベン社からの技術導入契約に成功したのは輸入販売をしていた三栄商店であった。一介の輸入販売業者が世界最大の化学工業会社から技術導入をするという決断をした経営者の才覚がうかがわれる。この導入を機に三栄商店は昭和16年(1941)に日本特殊農薬製造株式会社を設立、ウスプルンを100t/年、セレサンを200t/年生産すべく突貫工事を敢行し、翌年に八王子工場を完成させた。この工場は戦時下でもフル生産を続け、昭和20年(1945)8月の空襲で焼失するまで生産を続けた。

有機水銀剤はこのように、イネ、ムギほか広範囲の病害に普及し、これは昭和30年代後半まで続く。昭和30年代に入って、水俣病、第2水俣病など、工場排水の水銀汚染が社会問題化してきたことと、有機水銀いもち剤がコメに微量残留していることが明らかになってきたことから、昭和41年(1966)より農林省の指導により、非水銀化が図られた。その結果、昭和48年(1973)にはすべての水銀農薬の登録が失効した。これについては次節で述べる。

### 3.3.4 除虫菊(ピレトリン)

除虫菊(図3.11)<sup>(18)</sup>の一種であるシロバナムシヨケギク(*Chrysanthemum cinerariaefolium*)の花(子房)には殺虫成分であるピレトリン類が1.2-1.5%(乾燥花)含まれている。本節では、明治から戦前にかけて我が



図 3.11 除虫菊の花広島県因島市「金鳥の百年」より引用<sup>(18)</sup>

国で加速度的に発展したピレトリン類の研究開発、および除虫菊の栽培とそのころの産業利用についてその歴史をまとめる。

天然のピレトリン類およびその誘導体はピレスロイドと総称されるが、その後、昭和40年代以降に有機合成技術の発展も相まって数多くの合成ピレスロイドが開発され、家庭園芸用、防疫用のみならず農業用殺虫剤として劇的な発展を遂げる事となる。これに伴い、天然除虫菊の生産は漸減していく。

### (1) 除虫菊のルーツと生産

アルメニア地方の Juntikoff はコーカサス除虫菊の粉末に殺虫活性があることを19世紀の初めに見出した<sup>(19)</sup>。19世紀半ばにはダルマチア地方(現クロアチア)原産のシロバナムシヨケギクが用いられ、殺虫剤としてヨーロッパに広がった。除虫菊には以下の3種類があるが、ピレトリン含量が最も多いシロバナムシヨケギクがもっぱら使われている<sup>(20)、(21)</sup>。

シロバナムシヨケギク (ダルマチア除虫菊)

*Chrysanthemum cinerariaefolium*)

アカバナムシヨケギク (ペルシャ除虫菊)

*Chrysanthemum roseum*)

アルメニア除虫菊

(*Chrysanthemum Marshalli* Ascherson)

日本に除虫菊(粉末)が最初に紹介されたのは江戸時代末期の1860年頃であるとの文献<sup>(22)</sup>がある一方、明治14年(1881)に蚕取粉として大阪桂林堂によって初めて輸入され、その後明治17年(1884)にオーストリアのゲオルグ・ヒュッテロットによって除虫菊が紹介されたという記載<sup>(23)、(24)</sup>もあり定かでないが、いずれにしてもこの時期に日本に紹介されたようであ

る。

除虫菊の種子が日本に紹介されたのは明治18年(1885)に玉利がアメリカ種を持ち帰り、駒場の東京農林学校圃場に播種したとの記録、薬学の祖と言われる長井長義(エフェドリンの発見者(1845-1929))がドイツ種を目黒の衛生局薬草園の圃場に播種、栽培したとの記録がある<sup>(23)、(25)</sup>。

除虫菊の栽培を本格的に普及させたのは、和歌山のミカン園主であった上山英一郎である。上山は、明治18年(1885)に上山商店(現大日本除虫菊株式会社)を設立していたが、ちょうどその時、サンフランシスコの植物会社の社長であった H.E. Amooore から除虫菊の種子を入手し、翌年に和歌山で本格栽培を開始した。これをきっかけに上山は和歌山のみならず全国に除虫菊の栽培を奨励した。上山は、除虫菊栽培を普及させるために明治23年(1890)に「除虫菊栽培書」を自らの手で発刊し、殺虫剤としての効能、栽培、乾燥方法を岡山など瀬戸内海沿岸地方や北海道を中心に普及する努力を重ねた<sup>(26)、(27)</sup>。大正年代に入ってから北海道が除虫菊生産の中心となり、昭和10年には北海道だけでも作付けが2万ヘクタール(全国で2.9万ヘクタール)に増加した。乾燥花の収穫高は1.3万トンに達し、世界産額の70%を占めるに至り、その3分の2が輸出され、世界一の除虫菊生産国となった。昭和10年代の後半には、戦争により、輸出が減少したのと、食糧増産の必要性からその生産は大きく減少した。さらに戦後は、DDT、BHCのような有機合成農薬の登場、および合成ピレスロイドのアレスリンの登場で国内栽培は激減し、現在では全く生産されていない。代わりにケニア、タンザニア、ルワンダ、タスマニア、そして中国で栽培されており、2010年に乾燥花で約1万トンが生産されている。

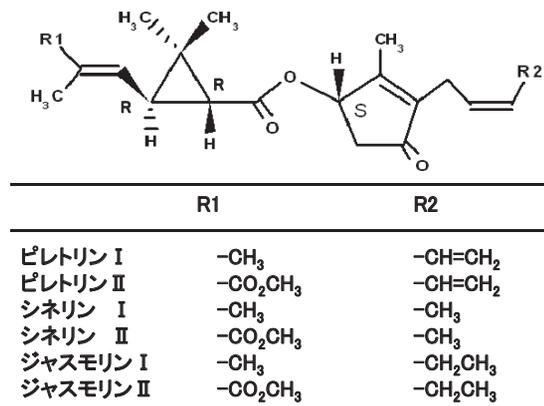


図 3.12 天然ピレトリンの化学構造

## (2) ピレトリンの化学

除虫菊の乾燥花にはピレトリンが約1～1.5%含まれており、蕾のころからその含量が増え始め、満開時に最高に達する<sup>(28)</sup>、<sup>(29)</sup>。これを石油系の溶剤で抽出すると、約20%のピレトリンを含む製品を得ることができる。これは図3.12に示す6種類の同族体の混合物である。カルボン酸部分が第一菊酸(Chrysanthemic acid)と第二菊酸(Pyrethric acid)の2種類、アルコール部分がピレスロロン、シネロロン、そしてジャスモロロンの3種類があり、その組み合わせでピレスリンIとII、シネリンIとII、そしてジャスモリンIとIIと名付けられている。その平面構造は、Fujitaniらの分離<sup>(30)</sup>、山本らの分解物からの構造推定<sup>(31)</sup>を経て、Staudingerらの研究<sup>(32)</sup>、さらにはLaForge<sup>(33)</sup>らにより最終的に解明された。カルボン酸部分はシクロプロパン骨格を、アルコール部分はシクロペンテン骨格という特徴的な構造を有している。

また立体構造については、カルボン酸部分は1954年にCrombieにより(+)-1R,3R-transと決められ<sup>(34)</sup>、アルコール部分については1958年にKatsudaらにより、(+)-S cisと決定された<sup>(35)</sup>。

これらの天然ピレトリンの平面・立体構造の解明をきっかけにして、昭和30年代後半から合成ピレスロイドの研究が大きく発展した。家庭用、衛生害虫用のみならず、多数の農業用合成ピレスロイド類の発明、開発の基礎になるものであり、その中で日本の研究者の果たした役割は大きい。

## (3) ピレトリンの殺虫作用と用途

ピレトリンは多くの害虫種に対して、即効的(ノックダウン効果)かつ低用量で効果を発揮する。一方哺乳動物に対しては、他の殺虫剤と比べてはるかに低毒性で選択性が高い薬剤である。昆虫類に対する致死量は、LD<sub>50</sub>で0.2mg/kgと非常に高い効果を発揮する一方哺乳動物(ラット)に対しては900mgと実に4,500倍の選択性を示す。魚毒は比較的強い<sup>(36)</sup>。

ピレトリンはケムシ類、アオムシ類、アブラムシ類、サルハムシ、ウンカ類などの農業害虫に加えて、ハエ、カ、シラミ、ゴキブリなどの衛生害虫にも卓効を示す。農業用途においては、即効的ではあるが、ニコチン、デリスに比較して、紫外線、酸化、そして熱に対して不安定な物質であるため、効果が不安定かつ持続性(残効)が短いという欠点がある。このため農業用には、石油浸出液、除虫菊石けん液などでウンカやアブラムシ、ケムシ、アオムシなどの駆除に用いられ、戦中でデリスの輸入が難しい時期に代替として使われた

りしたが、ひ酸剤の登場もあり、あまり普及しなかった。その一方、家庭用あるいは家畜用の殺虫剤としては即効性などの特徴が生かされ、大きく普及し、輸出も含めて先に述べたように昭和10年前半に1万トンを超える生産を誇り、世界中の需要をまかなうまでに発展した。

## (4) 蚊取り線香の発明

除虫菊は当初ノミとり粉として普及したが、上山はおがくずを混ぜて香炉で燻すことにより蚊遣り効果があることを見出した。さらにはこれを発展させて蚊取り線香を明治23年(1890)に発明した<sup>(18)</sup>。これは除虫菊粉に小麦粉などの糊を加えて棒状に成型したものであり、日本古来の仏壇線香の製造技術を生かして作られた。これが世界初の棒状蚊取り線香の誕生である(図3.13)。



図3.13 世界初の棒状蚊取り線香(大日本除虫菊(株)提供)

しかし、この棒状のものは、細くて40分程度しか持続せず、しかもカを殺すには2、3本を同時に焚く必要があった。これを改良するために渦巻状にするアイデアを上山の妻の「ゆき」が明治28年(1895)に提案した。当時の試作段階の木型が現在も保存されている(図3.14)。結局、太い線香を棒状に押し出してそれを渦巻に巻く



図3.14 世界初の渦巻蚊取り線香の試作木型(大日本除虫菊(株)提供)



図 3.15 初期（大正 8 年（1919））の手巻き渦巻蚊取り線香（大日本除虫菊（株）提供）



図 3.16 木製の線香押し出し機（さんだ蚊遣史料館提供）



図 3.17 蚊取り線香の押し出し機（大日本除虫菊（株）提供）

という製法に到達して、明治 35 年（1902）によく市販にこぎつけた<sup>(37)</sup>。当時の製品、木製押し出し機、工業的に使われた押し出し機が現存する（図 3.15、3.16、3.17）。昭和年代には手巻きから打ち抜き型の製法への改良を重ねて、今では燃焼時間も 7 時間半程度となった。このように、除虫菊を渦巻線香状として燻す方法は、煙成分とともに揮散することによって広範囲に効果を発揮するという画期的な発明となった。これは、国内のみならず海外でも mosquito coil として広く認められ、普及することとなった。当時、海外で使用されたポスターを図 3.18 に示す。

以上述べたように除虫菊（ピレトリン）は明治年代に我が国に導入されてから戦後の化学的研究に至るまで一貫



英語



ロシア語、中国語



中国語



インドネシア語



インドネシア語



ポルトガル語

図 3.18 戦前の蚊取り線香の海外ポスター（大日本除虫菊（株）提供）

して日本の技術が世界をリードしてきた。具体的にはその有効成分の単離と構造決定、除虫菊の栽培、そして用途開発である。この研究開発の基礎の下で 1960 年代以降になってから数多くの農業用合成ピレスロイド系殺虫剤が開発された。詳細は後述するがここでも日本の技術開発は世界をリードすることとなる。

### 3.3.5 ニコチン—現代有機合成殺虫剤のルーツ

前節 3.3.4 の除虫菊（ピレトリン）と並んでニコチンは現代の有機合成殺虫剤のルーツとして双璧をなす剤である。本節では明治時代の導入から、戦前、戦後

のニコチンの歴史をたどり、重要な役割を果たしてきたことをひもといてみたい。

ニコチンはナス科の植物たばこ属 (*Nicotiana*) に含まれるアルカロイドの一種であり、クエン酸、リンゴ酸の塩の形で存在する(図 3.19)。実用的にはたばこ粉、あるいは硫酸ニコチンが一般的である。

歴史的には 1560 年にフランスの Jean Nicot が薬草

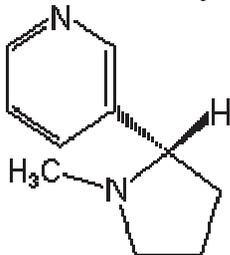


図 3.19 ニコチン

としてタバコをフランス上流階級に紹介したことに始まる。その後 1828 年にドイツのライマン、ポッセルトがタバコ葉を水蒸気蒸留することで単離し、Jean Nicot にちなみ Nicotine と名付けた<sup>(38)</sup>。化学合成については、1902 年に Craig によってなされ、その後も Speath (1928)、Craig (1933) により合成されているが、実用的にはタバコ葉 (*Nicotiana tabacum*) に 2-5%、マルハタバコ (*Nicotiana rustica*) に 5-14% 含まれているものが利用される<sup>(39)</sup>。

タバコ葉の殺虫性は、古くは 1690 年に ナシの Lace bug (グンバイムシ) の駆除に用いられたという記録があるという。1746 年には、Collinson によってスモモゾウムシに有効であることが見出された<sup>(40)</sup>。1910 年には Gillette によりナシ、モモの害虫コドリガの駆除に硫酸ニコチンを使用したという<sup>(41)</sup>。

日本では、明治 41 年 (1908) に煙草エキスが専売局で製造され、明治 43 年 (1910) に横浜植木社が米国から硫酸ニコチンを輸入したのが始まりである<sup>(42)</sup>、<sup>(43)</sup>。大正年代には水稻、蔬菜、果樹のアブラムシ、アザミウマ類、メイチュウ、シンクイムシなど各種害虫に対する効果が確認され広く普及した。戦前には硫酸ニコチンで 100t 規模、煙草粉で 2,000t 規模が使用され、DDT、BHC など合成農薬が登場した後も昭和 30 年代に 300t 規模で使用された。しかしその後は高性能殺虫剤が登場したことから役割はほぼ終わる。ニコチンの最大の欠点は哺乳動物への毒性が強く毒物に指定されていることである。硫酸ニコチンのラット LD<sub>50</sub> は 75 ~ 83mg/kg である<sup>(44)</sup>。

ニコチンの作用機構は、神経接合部 (シナプス) 後膜のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に

結合し拮抗的に働き興奮を起こして殺虫作用を起こすことによる<sup>(45)</sup>。

このようにニコチンは、哺乳動物に対する急性毒性の問題を抱えていたが、明治時代に始まり、戦後の食糧増産の時代にかけて、数少ない効果の高い殺虫剤のひとつとして使用された。その後新規ニコチン類縁体の研究開発は多くの研究者が努力してきたが、長いこと日の目を見なかった。しかし、ようやく戦後 50 年近くを経て、4.20 イミダクロプリドで後述するように、この天然殺虫成分をモデルとした哺乳動物への毒性回避と性能向上の二つを兼ね備えたいわゆるネオニコチノイド系殺虫剤が 1990 年代に数多く登場することとなる。この驚くべき発展を当時は誰が予想したであろうか。

### 3.3.6 デリス (ロテノン) - 南方マメ科植物の根 -

デリス (ロテノン) (図 3.20) は東南アジアのマメ科植物デリス (*Derris elliptica*) の根に含まれる殺虫成分である。

現地では古くから殺虫性と魚毒性が知られており、

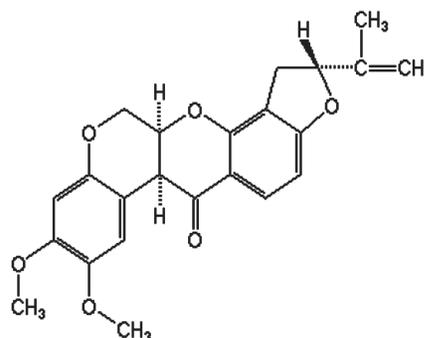


図 3.20 デリス (ロテノン)

根をすりつぶして川に流し、魚を採ったり矢毒として用いていた<sup>(46)</sup>。文献上では 1747 年に Rumphius が魚毒について<sup>(47)</sup>、1848 年に Oxley が農薬としての利用について発表したのが最初と言われている<sup>(48)</sup>。化学的には、明治 35 年 (1902) に永井によってその成分が単離され、ロテノン (Rotenone) と命名された<sup>(49)</sup>。昭和 7 年 (1932) には 武居ら (5)、Butenandt ら、LaForge らの 3 グループが独立して相次いでその化学構造を発表し、確定された。また、その全合成は、東大の宮野によって昭和 33 年 (1958) に達成された<sup>(50)</sup>、<sup>(51)</sup>。このようにロテノンの化学的研究は日本の研究者によって主導された。

デリスは、ピレトリン、ニコチンと並んで戦前には天然 3 大殺虫剤といわれた中の一つである。日本へは大正元年 (1912) にシンガポールから初めて輸入さ

れ、その効力が確認され、大正 12 年 (1923) には工場生産が開始され、デリス粉、デリス乳剤、デリス石鹼などの製剤が開発された。殺虫効果はピレトリンほどの速効性はないが、アブラムシ、グンバイムシ、サルハムシ、ウリバエなどの蔬菜害虫に致死性が高く確実な効果を示す。また、魚毒性は非常に強いという欠点があるものの、人畜毒性も比較的強く、散布後は比較的早期に分解して消失し、作物へ残留しないという特徴を持つ。

ロテノンの作用機構は、その後の研究でエネルギー代謝をつかさどる呼吸系電子伝達系の阻害作用によるものであり、ミトコンドリア中の呼吸鎖複合体 I の NADH-ユビキノ酸化還元酵素の電子移動を妨げて、殺虫活性を発現するということがわかっている<sup>(52)、(53)、(54)</sup>。

昭和に入り生産量は大きく増加し、主要生産会社であるデリス製剤 (株) を吸収合併した日本農薬社を中心にピレトリン、ニコチンと並ぶ主要農薬に成長し、昭和 17 年 (1942) には 250t が使用された。しかし戦時下には東南アジアからの輸入が途絶え、使用量が激減した。戦後は一時復活するが、魚毒性が非常に強いことから水質汚濁性農薬に指定され、使用量は昭和 30 年代以降減少し、最終的に平成 18 年 (2006) に登録が失効した。

### 3.3.7 クロルピクリン—最初の有機合成農薬—

クロルピクリン (図 3.21) の歴史は古い。1848 年にイギリスの Stenhaus によってピクリン酸の塩素化



図 3.21 クロルピクリンおよび昭和 20 年代の製品 (三井化学アグロ提供)

によって見つけれられた<sup>(55)</sup>。沸点 112℃ の蒸気圧が非常に高い (2.7kPa/20℃) 揮発性液体である。催涙性が強いので第一次世界大戦では毒ガスとして使用された

経緯がある。

クロルピクリンの貯穀害虫 (コクゾウムシ) への効果は、1917 年に W. Moore が見出し、Bertrand がこれを発表した。理化学研究所の山本亮はこれに注目し、大正 7 年 (1918) にわが国で初めて合成し、翌年その効果を確認した。当時は 2 硫化炭素 (CS<sub>2</sub>) や青酸ガスが倉庫燻蒸に用いられていたが、前者は爆発性の危険があることと貯蔵穀物の変性が欠点としてあること、後者はヒトにたいする毒性が強いことから、クロルピクリンが普及していった。しかしクロルピクリンは一過的な症状とはいえ強い催涙性があることから、昭和 25 年 (1950) に登場したメチルプロマイド (CH<sub>3</sub>Br) が登場したこともあり、昭和 60 年頃まで出荷量は 1000t 規模で推移する。

倉庫燻蒸と時を同じくして土壌殺菌、殺虫剤としての土壌燻蒸によっても卓効を示すことがわかってきた。チシャ、クワ、ショウガ、ゴボウ、サツマイモ、ジャガイモなど種々の作物の土壌害虫である線虫類、土壌病害に対しての優れた効果が大正から昭和初期にかけて確認された。ただ、強い刺激性による取扱いの難しさと当時としては高価なために本格的な普及は戦後になってからであった<sup>(56)</sup>。

クロルピクリンは日本で初めての有機合成農薬であり、以下に示すように化学工業各社が相次いで生産を開始した。

- 大正 10 年 (1921) : 三共 (向島工場)
- 昭和 3 年 (1928) : 保土ヶ谷曹達
- 昭和 5 年 (1930) : 三井化学
- 昭和 9 年 (1934) : 日本曹達 (二本木工場)、  
日本化薬 (小倉工場)
- 昭和 21 年 (1946) : 三菱化成工業

戦後になり、タバコ立ち枯れ病、ネコブセンチュウ対策としてクロルピクリンの土壌くん蒸が確立され、基幹剤に成長した。タバコに加えてカンショ、ジャガイモ、キャベツ、ハクサイ、ダイコン、ナスなど果菜類の連作障害対策に幅広く使われたことでその使用量は徐々に増加していき、昭和 50 年代には 5,000 トンに達し、さらに平成 21 年 (2009) には 9,000 トン規模の大型農薬となり、その出荷額は 90 億円規模である。

以上述べたように、クロルピクリンは製造開始から 90 年を経過した今なお大型の長寿農薬として広く用いられている。しかし、クロルピクリンの急性毒性は劇物であり、刺激性が強烈な薬剤である。使用者で

ある農業生産者にとっては使用時に細心の注意が必要とされ、取扱いが非常に厄介な薬剤である。それにもかかわらず今でも大量に使用されている理由については、以下が考えられる。

- (1) 殺虫殺菌効果が高いこと
- (2) 作物への残留が認められないこと
- (3) 果菜類の生産が産地化して、少品種の大規模農業が進んだこと
- (4) クロルピクリン工業会が主導して、施用方法、専用の施用機器を開発・普及し、作業員、および周辺に危害をおよぼすことの無いように使用者に対して安全使用を徹底させてきたこと
- (5) クロルピクリンと同様の効果を有する臭化メチルが1992年に“オゾン層破壊物質”に指定され、不可欠用途を除いてその使用が制限されていること<sup>(57)</sup>。

今後は土壌病害の防除をクロルピクリンなどの薬剤のみに頼るだけでなく、熱水、蒸気などの土壌消毒、連作の回避、栽培方法の開発など総合防除の視点に立った多様な防除技術の開発が望まれる。

### 3.3.8 明治から戦前までのまとめ

以上、本節では明治、大正、そして昭和戦前までの農業の概要をまとめた。江戸時代には想像もできなかった農業技術の発展と新しい農業の登場のより、農業生産性は大きく向上した。しかし、戦争の痛手は甚大であり、敗戦によって作り上げてきた農業産業は壊滅的となり物資不足から農業生産も大幅に落ち込むこととなる。戦時中に食糧確保を促したポスターを図3.22に紹介する。



図 3.22 戦時中の増産ポスター（北海道、茨城県）  
（日本植物防疫協会 植物防疫資料館）

この時代に登場した農薬のうち、マシン油、石灰硫黄合剤、銅製剤、ピレトリン、そしてクロルピクリンは、現在でも使われているまさに長寿農薬として役割を担っている。さらには、ピレトリンとニコチンについては、その後1980年代以降に登場した合成ピレスロイドとネオニコチノイドのルーツとして最も重要なものである。戦前までの主要農薬の生産量と金額を以下の表3.23に示す<sup>(1)</sup>。

この表を見てみるといくつかの特徴的なことが読み取れる。まず、昭和に入り、農薬産業全体が、大きく成長したことがわかる。昭和10年頃から、使用量が600万円弱から大きく増加し、昭和16年には4倍弱の2,100万円のピークを迎える。それ以降は戦時の混乱、物資不足から激減して終戦を迎えることになる。

次に品揃えであるが、殺虫剤では、ひ素剤としての無機剤、除虫菊、ニコチン、デリスの天然物、そして燻蒸に使われるクロルピクリンしか主要な薬剤がなかった。またマシン油については、大正時代から昭和初期には使用されていたが、このころになると戦争の影響で激減した。殺菌剤についても銅剤、石灰硫黄合剤、と限られた薬剤しか利用されていなかった。水銀剤については、種子消毒に効果が高いことから昭和中期に普及し始め、戦中の食糧増産対策として推奨され昭和14年頃から使用量が増加した。

戦後の復興に合わせて、その後有機合成農薬が数多く登場してくるわけであるが、当時の科学技術レベルでは現在の状況は全く予想できなかったといえる。

表 3.23 戦前の農薬生産数量と金額<sup>(58)</sup>

数量単位：t、金額単位：千円										
品目	昭和9年(1934)		昭和14年(1939)		昭和16年(1941)		昭和17年(1942)		昭和20年(1945)	
	数量	金額	数量	金額	数量	金額	数量	金額	数量	金額
ひ酸鉛	821	481	2,043	2,025	1,168	1,168	911	911	250	240
ひ酸石灰	8	4	817	378	3,213	1,317	2,403	985	1,200	640
ひ酸鉄	-	-	-	-	170	87	145	72	42	25
デリス剤	131	340	231	817	105	399	252	958	24	912
除虫菊剤	214	366	656	1,889	2,400	6,600	2,100	5,775	640	1,613
硫酸ニコチン	88	571	112	1,059	80	665	37	307	10	24
粉煙草	726	79	1,990	197	2,000	220	2,131	234	1,000	110
マシン油乳剤	1,405	84	2,070	805	-	-	-	-	-	-
ソーダ合剤	-	-	-	-	1,170	269	637	147	50	12
松脂合剤	415	48	-	184	-	-	-	-	-	-
松脂	303	74	40	18	-	-	-	-	-	-
苛性ソーダ	20	52	524	157	-	-	-	-	-	-
クロロピクリン	99	268	227	710	550	1,529	500	1,390	45	158
ホルマリン	233	169	1,400	910	1,200	804	1,130	757	500	335
青化ソーダ	21	50	300	810	300	372	200	248	100	124
硫酸銅	1,526	1,049	4,500	2,250	5,427	2,876	4,300	2,279	2,700	1,782
生石灰	4,380	207	15,000	370	15,000	345	10,000	230	4,000	92
水銀製剤	-	-	20	250	18	162	51	459	35	415
銅製剤	58	29	-	-	-	-	-	-	750	960
石灰硫黄合剤	9,367	774	22,500	3,000	9,000	810	8,500	765	6,000	540
その他(展着剤など)	819	963	11	1,834	2,977	3,871	3,100	3,416	970	1,367
合計	-	5,608	-	17,663	-	21,494	-	18,933	-	9,349

## 引用文献

- (1) 木村：「日本農業史」吉川弘文館 p266 (2010)
- (2) 農林水産省農産園芸局農産課：「日本の稲作」地球社 (1984)
- (3) 佐藤：「農薬と除害」p128 鳳文書院 (1947)
- (4) 農林省振興局植物防疫課：「農薬のあゆみ」p1 植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会 (1960)
- (5) 「百二十年史」日産化学工業株式会社 p43 (2007)
- (6) 農林省振興局植物防疫課：「農薬のあゆみ」p146 植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会 (1960)
- (7) 佐藤ら：「農薬学」p63 朝倉書店 (2003)
- (8) FRAC (Fungicide Resistance Action Committee) :2012年11月1日閲覧
- (9) 松中：「農薬のおはなし」p121 日本規格協会 (2000)
- (10) 農林省振興局植物防疫課：「農薬のあゆみ」p136 植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会 (1960)
- (11) 「農林水産省告示第59号」2000年10月27日付
- (12) 佐藤ら：「農薬学」p5 朝倉書店 (2003)
- (13) 農林省振興局植物防疫課：「農薬のあゆみ」p146 植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会 (1960)
- (14) 環境省：「ヒ素及びその化合物に関わる健康リスク影響評価について(案)」ホームページ[http://www.env.go.jp/council/07air/y073-10/mat05\\_2.pdf](http://www.env.go.jp/council/07air/y073-10/mat05_2.pdf) (2012年5月6日閲覧)

- (15) 田中：「農薬精義」 p79 養賢堂 (1956)
- (16) 「特農 - 1 - 」 p19 日本特殊農薬製造株式会社 (1966)
- (17) 堀尾：「農薬ことはじめ」 p57 日本特殊農薬製造株式会社 (1966)
- (18) 「金鳥の百年」 大日本除虫菊株式会社 (1988)
- (19) 田中：「農薬精義」 p198 養賢堂 (1956)
- (20) Y. Katsuda: "Progress and Future of Pyrethroids" Topics in Current Chemistry 314 p1-30 (2012) Springer Verlag Berlin Heidelberg
- (21) Y. Katsuda: "Development of and future prospect for pyrethroid chemistry" Pestic Sci., Vo.55. 775-782 (1999)
- (22) 佐藤：「農薬と除害」 p222 鳳文書院 (1947)
- (23) 松原：「日本農薬学史年表」 p24 学会出版センター (1984)
- (24) 桑山：「除虫菊」 農薬ことはじめ p20 日本特殊農薬製造 (株) (1966)
- (25) 勝田：「ピレスロイド化学の発展と展望」 日本殺虫剤工業会 30 年のあゆみ p110 日本家庭用殺虫剤工業会編 (2001)
- (26) 「ピレスロイド化学の発展と展望」 日本殺虫剤工業会 30 年のあゆみ p136 日本家庭用殺虫剤工業会編 (2001)
- (27) 上山：「除虫菊栽培書」 上山英一郎編 上山英一郎農園 (1890)
- (28) Katsuda et al, "Studies on the degradation of pyrethrins" Botyu Kagaku 20. p15-21 (1955)
- (29) Katsuda et al, "Studies on the degradation of pyrethrins" Botyu Kagaku 21. p139-144 (1956)
- (30) Fujitani: "Chemistry and Pharmacology of Insect Powder" Arch. Exp. Path. Pharmacol. 61. p47-75 (1909)
- (31) Yamamoto: "The Insecticidal Principle in *Crysanthemum cinerariaefolium*. Part II and III. On the constitution of pyrethronic acid" J. Chem. Soc. Japan 44. p311-330 (1923)
- (32) Staudinger et al: "Insektentende stoffe I-VI and VIII-X. Helv. Chi. Acta. 7. p177-458 (1924)
- (33) Laforge et al: "Constituents of pyrethrum flowers XVIII. The structure and isomerism of pyrethrolone and cinerolone" J. Org. Chem. 10 p114-120 (1945)
- (34) Crombie et al.: "The chrysanthemum carboxylic acids. VI. The configuration of the chrysanthemic acids. J. Chem. Soc. p470 (1954)
- (35) Katsuda et al. "The absolute configuration of naturally derived pyrethrolone and cinerolone. Bull. Agric. Chem. Chem. Soc. Japan 22 p427-428 (1958)
- (36) Elliott: "Synthetic pyrethroids, in Synthetic Pyrethroids, ed by Elliott" Amer. Chem. Soc, Washington DC. p1-28 (1977)
- (37) 「金鳥の百年」 p34 大日本除虫菊株式会社 (1988)
- (38) 上野：「タバコの歴史」 大修館書店 (1988)
- (39) 山本：「農薬学」 p83 南江堂 (1959)
- (40) 田中：「農薬精義」 p218 養賢堂 (1956)
- (41) 佐藤：「農薬と除害」 p318 鳳文書林 (1947)
- (42) 松原：「日本農薬学史年表」 p27 学会出版センター (1984)
- (43) 「農薬のあゆみ」 p135 植物防疫事業発展 10 周年記念大会実行委員会 (1960)
- (44) 硫酸ニコチン研究会「硫酸ニコチンの毒性試験の概要」 農薬時報別冊 p4 (1993)
- (45) M. Tomizawa, and I. Yamamoto: J. Pestic. Sci., 18, (1) p91 (1993)
- (46) 武居ら：「デリス」 p1 朝倉書店 (1944)
- (47) G.E. Rumphius: Herbarium amboinense, Amsterdam. Pt. 5, 492P., illus.Amsterdam, (1747)
- (48) T. Oxley: Some account of the nutmeg and its cultivation. J. Indian Archipelago and East Asia, 2 (10) 641-660, (1848)
- (49) 永井：「東京化学会雑誌」 23, 744, (1902)
- (50) M. Miyano et al., Chem. Ber., 91, Nr.10 (1958)
- (51) M.Miyano et al., Chem. Ber.,93, Nr.5,Nr.8 (1960)
- (52) 深見：化学と生物 10, (8) p506 (1972)
- (53) 吉田：化学と生物 26, (8) p506 (1988)
- (54) 三芳：化学と生物 33, (3) p151 (1995)
- (55) 田中：「農薬精義」 p326 養賢堂 (1956)
- (56) 小竹：「くん蒸剤クロルピクリン 70 年のあゆみ」 植物防疫 第 45 卷 (1) p23 (1991)
- (57) 大高：「土壌くん蒸剤を巡る新たな課題」 シンポジウム講演要旨 防除と農薬をめぐる新たな検討課題 p63 日本植物防疫協会
- (58) 「農薬のあゆみ」 p146 植物防疫事業発展 10 周年記念大会実行委員会 (1960) から抜粋

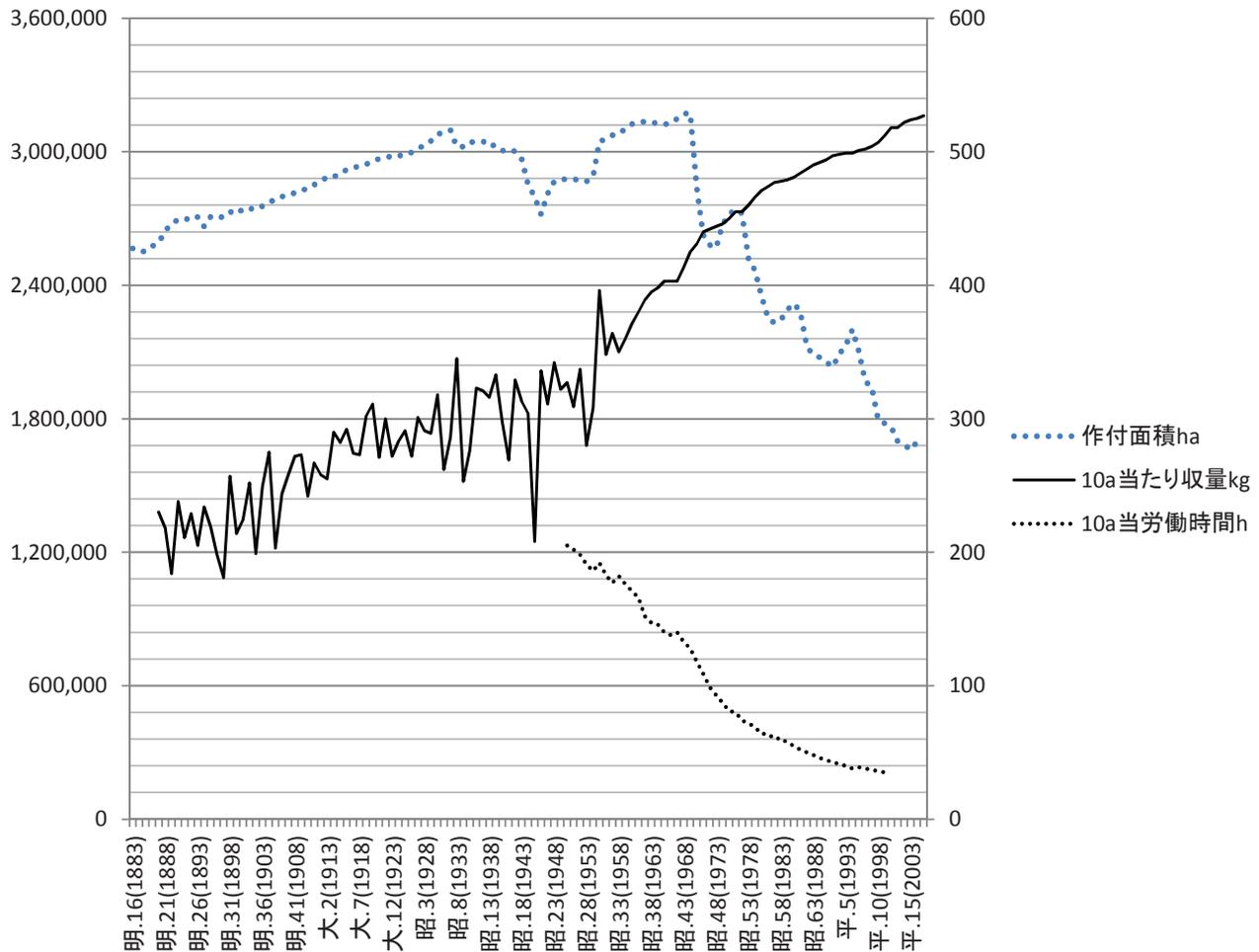


図 3.24 水稲作付面積、収量、労働時間の推移 (1)、(2)

### 3.4 戦中戦後の混乱・復興から現代合成農薬の進展

#### 3.4.1 概観

本節では戦中、戦後の混乱から現在に至るまでの約70年間に4段階に分けて、有機合成農薬が劇的に進展した歴史を述べる。

まず、3.4.2 復興期（昭和20年（1947）から15年間）では総合化学メーカーを中心とした海外からの技術導入による有機合成農薬の大量生産の本格化について述べる。次いで3.4.3 国産新農薬の登場（昭和35年（1960）から10年間）では、力をつけてきた国内メーカーによる独自製品の開発について述べる。続いて3.4.4 問題農薬の規制強化と代替薬剤の登場（昭和45年（1970）から20年間）では、毒性、残留性などの問題が発生した状況とその対応について述べる。さらには、3.4.5 成熟期から縮小の時代（平成2年（1990）から現在まで）では、課題を克服し、なおかつ超高性能を発揮する農薬の登場について述べる。

前節で述べてきた鎖国下の非常にゆっくりした技術開発、これに続いた明治、大正昭和初期の無機化合物と天然物主体の農薬の進展に比べて、戦後から現在に

至るまでの約70年間は、まさに技術開発が加速度的に進展した時代である。農業の生産性向上が進み、食糧事情が大きく好転した。生産性が向上した要因は、もちろん育種などの品種改良、栽培技術の向上、肥料、農機具の普及などが挙げられるが、高性能の新農薬が多数開発されたことが中でも大きな要因となっている。水稲を例にとってみよう。いもち病を始めとする病害防除、メイチュウ、ウンカ、ヨコバイなどの害虫防除、さらには、戦後開発された除草剤の登場により、不安定であった10アールあたりの収量は現在では2倍に増加して、500kg/10aを安定して生産できるようになってきている。また、機械化が進み、加えて高性能な除草剤が継続的に開発されたことにより、単位面積当たりの農業労働時間はなんと6分の1近くまで減少し、夏場炎天下のつらい除草作業はもはや過去の話となっている。図3.24に水稲作付面積、10アール当たりの収量、そして労働時間の年次推移を示す。

以上が農薬のいわば光の部分であった。一方で、人畜毒性が高いものがあったことによる安全性の問題、および、作物、土壌、そして水系などに長期に残留する問題、さらには有用生物、魚介類などに対する環境

表 3.25 農薬による中毒事故発生数 単位/人<sup>(3)</sup>

年次 (平均)	死亡事故 (内散布中)	中毒事故 (内散布中)	合計 (内散布中)
昭和 32 ~ 35 年	45	681	726
36 ~ 40	38 (20)	322 (296)	360 (316)
41 ~ 45	39 (15)	276 (252)	315 (267)
46 ~ 50	21 (4)	233 (216)	254 (220)
51 ~ 55	17 (6)	158 (147)	175 (153)
56 ~ 60	12 (2)	68 (59)	80 (61)
61 ~ 平成 2	6 (2)	54 (45)	60 (47)
平成 3 ~ 7 年	3 (1)	20 (13)	24 (14)
8 ~ 12	2 (0)	52 (41)	54 (41)
13 ~ 17	4 (1)	64 (54)	68 (55)
18 ~ 22	3 (0)	50 (28)	53 (28)

引用文献：「農薬概説」日本植物防疫協会（2011）を一部改変

注）昭和 32 ~ 50 年は厚生省薬務局監視指導課の調査

昭和 51 年～平成 12 年は農林水産省農産園芸局植物防疫課の調査

以降、都道府県を通じた農林水産省と厚生労働省との連携した調査

[http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n\\_topics/h20higai\\_zyokyo.html](http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_topics/h20higai_zyokyo.html)（平成 24 年 7 月 29 日閲覧）

この統計には自他殺を含まない

散布中以外の事故は誤用、誤飲によるもの

への影響が顕在化したのもこの時期であった。戦後の復興期は、食糧増産という大義名分のもとで、海外から導入された、DDT、BHC、ドリン剤や有機燐剤、PCP などが工業的に大量生産され、田畑に投入された。これら初期の農薬は、当時の科学技術では画期的な発明であり、その優れた防除効果から広く普及していった。しかしその危険性の評価については、当時の科学技術レベルが追い付かず、農薬を田畑に処理する際に適切な使用を怠った農業従事者に急性中毒者が数多くでた。

この時期の農薬中毒事故の発生件数を現在と比べて以下の表 3.25 にまとめる。ここで明らかなように、昭和 30 年代～40 年代にはパラチオンを始めとする急性毒性の高い農薬が広く使用されていたことから、事故件数は死亡が 40 ~ 45 名規模、中毒が 700 名規模で発生した。

この表は注にあるように、用途外使用（自他殺）を含んでいない。パラチオンは昭和 30 年には特定毒物に指定され、その使用に大きな制限が加えられたが、水稲、果樹の特効薬であること、比較的廉価であることから使用量が大きく増えていった。結局、危害防止のため、昭和 46 年の法改正で使用禁止の措置がとられ、低毒性の薬剤に置き換わっていく。その結果、事故の件数は、漸減していき、平成年代以降は農薬散布中の死亡事故、中毒事故は、10 分の 1 以下にまで減少した。

さらには長期の効果持続が期待できる農薬を大量に田畑に投入することによる作物残留、土壌残留の問題

が顕在化し、また、魚介類などの有用生物への悪影響や水系汚染の問題が発生する結果となった。当時の社会全体はこのようなことを全く想定しておらず、しかるべき法規制が後手に回ったことは否めない。また当時の科学技術水準もこの新規農薬の普及のスピードに追い付くことはできていなかった。

このような負の側面に対応して、問題ある農薬の使用制限、法規制の強化が順次進められた。企業の側も、より安全、かつ環境負荷の少ない農薬の開発に研究目標がシフトされていった。1970 年代以降になってこれらが実を結び、従来剤に代わる、低毒性、かつ低残留性高性能剤が次々と開発された。

1990 年代以降もこの条件を満たした数多くの高性能新規剤が次々と開発された。その中で、数多くの世界に誇れる日本発の開発品が生み出された。典型的な例がニコチンをリード化合物とする新規ニコチン誘導体（ネオニコチノイド）や、新規作用性を持つ殺ダニ剤である。

この年代は、「持続可能な農業」の考えのもと、より安全で環境保全を前面に打ち出した、農業技術の開発にシフトしてきている。環境に投下する農薬については、さらに負荷の少ないものを今までより少ない量にとどめることが求められてきている。農業はそもそも単一作物の大量栽培という、自然に手を入れる行動ではあるが、その中でも極力環境を保全した形での持続可能な農業が求められる時代になってきた。食糧増産は必要であるが、耕地面積の増加はもはや期待でき

ない現在、農薬の役割がますます大きくなっている中で、ある意味トレードオフの関係にある、環境保全、調和という難しい課題に直面している。これからは農薬のみに頼るのではなく、栽培方法、育種などあらゆる科学技術の組み合わせが求められている。

## 引用文献

- (1) 農林水産省作物統計から作表 (2012年11月5日閲覧)  
[http://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/sakumotu/sakkyou\\_kome/index.html#r](http://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/sakumotu/sakkyou_kome/index.html#r)
- (2) 「50年史」北興化学工業株式会社 p283 (2001) から作表
- (3) 「農薬概説」p145 日本植物防疫協会 (2011) を一部改変

### 3.4.2 復興期 (昭和20年 (1945) から15年間) —技術導入—

この期間は、戦後の混乱からの復興が大きな課題であったが、農業環境は特に深刻であった。労働力と肥料の不足から農業生産は大幅に低下し、1930年代の65%までに落ち込んだ。加えて海外からの食糧輸入の途絶、農家からの供出の低下、そして500万人に上る海外からの復員と引き上げによる消費人口の増加があり、未曾有の食糧危機に陥った。これに対して、配給制度が始まり、また米国の食糧援助がおこなわれ、さらには昭和21年 (1946) には小作を開放する農地改革が始まった。昭和22年 (1947) には農業協同組合法が制定されるなどの施策がなされた<sup>(1)</sup>。昭和25年 (1950) に勃発した朝鮮動乱による特需が起り、日本全体の復興を早めたという側面があり、昭和31年 (1956) には「もはや戦後ではない」と言われるほど復興が早かった。

農薬産業についても壊滅的な打撃を受け、昭和16年 (1941) の農業生産金額2,150万円が昭和20年 (1945) には930万円まで落ち込んだ<sup>(2)</sup>。農薬の復興は、ソーダ工業など主要化学会社および戦前から続いていた農薬会社による海外からの技術導入による工場生産の開始から始まる。同時に、粗製乱造の対策として、法規制など行政の動きも活発になってくる。

#### (1) 農薬取締法の制定

昭和年代に入り、農薬の製造が活発になってきたが、行政面では製造法および品質に関する指導程度の緩やかなものでこれといった施策はなかった。このころ、農薬の輸入が著しく増加してきたので政府は、昭

和13年 (1938) に「輸入農薬統制組合」を設立させ、硫酸ニコチン、デリス、鉛、そして松脂の4品目の輸入、配給の統制を始めた。昭和15年 (1940) には農業薬剤の配給統制が始まり、戦後昭和25年 (1950) まで続く。

戦中戦後の混乱期には、あらゆる物資が不足し、農薬が極端に不足する事態となった。その結果、粗悪品が乱造され、効果のない農薬が出回るようになった。昭和初期から、農薬の取り締まり強化の動きはあったものの、戦中に入ったため法整備は後手に回った経緯がある。昭和22年によく「農林省認定農業薬剤検査規定」が設けられ、前年に設立された「農薬協会」による出荷検査が始まり、優良農薬「農薬協会検査済証」が貼付された製品の普及が図られた。

その翌年昭和23年8月に、より大きな拘束力をもつ「農薬取締法」が施行された。この法律により、農薬の登録、表示が義務付けられ、新たに「農林省農薬検査所」(現在の農林水産省消費安全技術センター (FAMIC)) を設立し、ここでの検査を経て農林大臣による登録を受けることには、製造者は農薬を販売することが出来なくなった。この年の農薬登録数は449件であった。

このように「農薬取締法」は、当時の喫緊の課題であった食糧増産を達成するために、品質の優良な農薬を安定して製造し、農業生産者に供給することに主眼が置かれた法律であった。ちょうどそのころから、これまでとは比べ物にならないほどの高性能な有機合成農薬が続々と登場し始め、農業の生産性の向上と省力化に、大きく貢献することとなる。

昭和25年 (1950) に、「毒劇物取締法」が農薬などの毒性の強い化学物質 (医薬品および医薬部外品を除く) からの危害を防ぐ目的で制定された。毒物、劇物の分類は2.3.4章を参照願いたい。この法律によって製造、輸入、販売、表示、保管、そして廃棄などが定められている。これに該当しないものは通常「普通物」とされ、この法律の適用を受けない。昭和30年 (1955) 時点では、生産された農薬のうち、特定毒物が27.7%、毒物が20.2%、劇物が9.4%と毒物の比率が高かった。当時の社会情勢、科学技術レベルからすれば毒性が強くても高性能の農薬を使わざるを得ないという状況であった。

#### (2) 有機塩素系殺虫剤 (DDT、BHC、ドリン剤、D-D) の登場

画期的に効果の高い有機塩素系殺虫剤 DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane の略) がこのこ



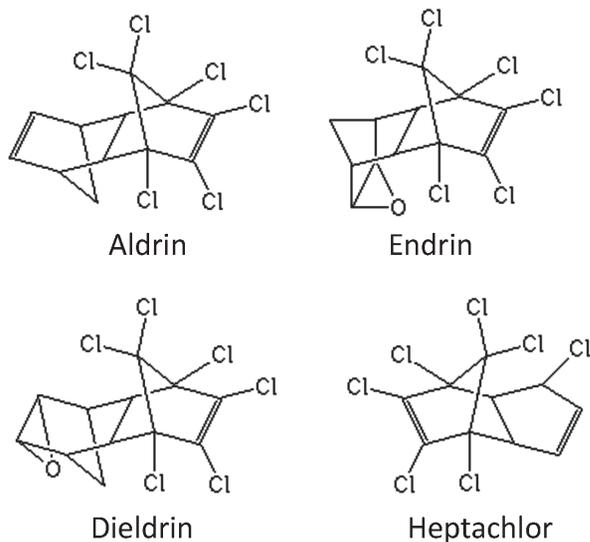


図 3-29 ドリン剤

このほかに蔬菜類、果菜類の土壌害虫であるネコブ線虫を駆除するための燻蒸剤 D-D がシェル社によって開発され、昭和 25 年（1950）から我が国でも使用されている。この剤は 1,3-ジクロロプロペンを主成分とする土壌燻蒸剤である。作用機構は反応性の塩素が SH 酵素に反応、阻害することによるものである。この剤は現在でも 9,000 トン約 50 億円程度生産されている。

### (3) 有機リン系殺虫剤（パラチオン、マラソン、ダイアジノン、ディブテレックス、EPN など）の導入—画期的な高性能殺虫剤、しかし毒性が…。

ドイツの IG.Farben の傘下の Bayer の Gerhard Schrader (1903-1990) は新しい殺虫剤の開発を目的として有機リン酸エステル系化合物の研究を行っていたが、1944 年にパラチオンを見出した<sup>(10), (11)</sup>。Schrader は神経ガスのサリンなどの発明者としても有名であるが、研究の目的は農業用途への応用であったという。エチルエステル体（パラチオン）とメチルエステル（メチルパラチオン）体（図 3.30）がある。特許権は終戦とともに連合軍のものとなり、米国では ACC (American Cyanamid) 社が特許を取得、日本特許も ACC 社のものとなった<sup>(12)</sup>。

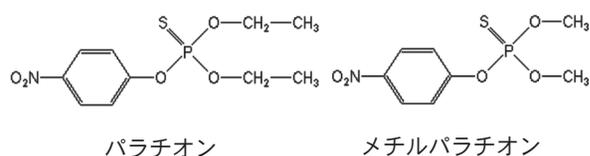


図 3.30 パラチオンとメチルパラチオン（ホリドール）

パラチオンが日本に紹介されたのは昭和 26 年（1951）のことである。Bayer 社から“ホリドール E605”の名前でもたらされたパラチオンは、ズイの中まで食入したメイチュウ（ズイムシ）に対しても優れた効果を示し、BHC、DDT を凌駕したため、たちまち脚光を浴びた。昭和 27 年（1952）には国内の農薬登録がなされ、農林省の食糧増産計画の補助もあり、爆発的に普及していった。この需要にこたえるために、日本特殊農薬社は Bayer 社から、住友化学は ACC からの輸入を開始し、その輸入量は、昭和 28 年（1953）に製品で 8,200t、翌年には 24 万 t に急増した<sup>(13)</sup>。

パラチオンは神経伝達をつかさどるアセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害作用によって神経伝達を遮断し殺虫活性を示す。この神経伝達の機構は哺乳動物にも存在するため、程度の差はあるが人畜に対する急性毒性が著しく強いという問題がある。パラチオン、メチルパラチオンのラット急性毒性は、それぞれ、10mg/kg、30mg/kg とシアン化カリウムに匹敵する。また、パラチオンは皮膚透過性があるため、散布者、あるいは散布後の田畑に立ち入る際には注意が必要であった。このため昭和 28 年には“特定毒物”に指定された。この安全性の問題は当初からわかっていたことではあったが、防除効果が抜群であったことから、昭和 28 年（1953）から爆発的に普及した。当時の製品とポスターを図 3.31 に示す<sup>(10)</sup>。

パラチオンの国産化はこういった背景のもとで当然



ドイツから届いたホリドール乳剤とポスター  
図 3.31 パラチオン乳剤（ホリドール）<sup>(10)</sup>

のこととして起こった。技術導入には、住友化学、日本曹達、イハラ農薬、日産化学、三井化学ほかが名乗を上げたが、結局、住友化学が独占製造権を ACC から昭和 27 年（1954）10 月に、翌 28 年には Bayer からメチルパラチオンの技術導入を行い月産 100 トン規

模で製造を開始した。

このようにパラチオンは、メイチュウ防除に画期的に効果があるため、特効薬としてもはやされ、食糧増産に大きく貢献した。それまでは、メイチュウの被害を避けるために田植え時期を遅らせて栽培せざるを得なかったが、台風被害により収量が減少するという問題があった。パラチオンの登場でこれが解決し、水稻の早期栽培を可能にした。四国農業試験場での防除試験ではパラチオン処理区では、無散布区に比べて99%の防除をしめし、収量は45-55%増加し品質も向上したとの報告がある<sup>(14)</sup>。

パラチオンの普及を契機に住友化学社はいち早く有機リン系化合物の開発研究に着手し、ほどなくパラチオンに代わる低毒性のMEP（フェニトロチオン、スミチオン）の開発に成功した。これについては4.3章で後述する。

有機リン系殺虫剤は、パラチオン以外にもこの時期以降に欧米で多数が開発され、以下の剤などが日本にもたらされた。比較的低毒性でかつ特徴のあるものは現在でも使われている。図 3.32 にこれらの剤を示す。括弧の数字は農薬登録を受けた（失効した）年を示す。

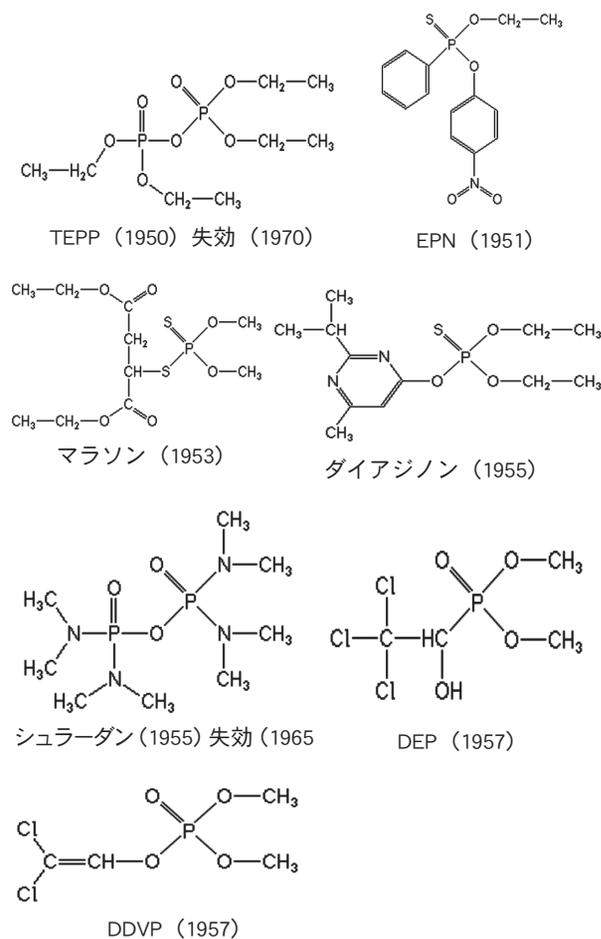


図 3.32 有機リン系殺虫剤

#### (4) いもち病散布剤水銀粉剤（セレサン石灰）の登場

3.3.3 項の有機水銀剤で述べたように、ウスプルン、セレサンなど水銀剤は主に種子消毒用として昭和10年代に導入され、水稻いもち病、ムギの黒穂病など各種病害の防除に広く普及してきた。それまではボルドー剤か石灰硫黄合剤程度しかなかったが、薬害が出やすいこと、使用勝手が悪いことから、この種子消毒水銀剤の登場は画期的なことであった。

昭和24年に高知県、広島県などでいもち病が大発生を見た。セレサンはそのまま水田に散布すると作物に薬害を起こすが、これを5倍の石灰で希釈し、粉剤として水田に散布するという方法が見出され、日本独自のセレサン石灰が誕生した<sup>(15)</sup>。昭和27年(1952)に農薬登録されたこの剤の効果は抜群で、昭和40年の初めまで殺菌剤の主役として大量に使用された。セレサン石灰の成功を契機に多数の有機水銀製剤が開発され、昭和40年(1965)時点で、有効成分で17種類、製剤として、粉剤130、水和剤31、乳剤29が登録されるようになった。製剤の使用量は、粉剤で昭和40年に11.6万トン、水和剤で昭和39年に2,600t、乳剤で昭和41年に779klに上った<sup>(16)</sup>。いもち病は多肥栽培により誘発されやすいということが知られていたが、この剤の登場で防除が可能となり、多肥栽培によりコメの増収につながった。セレサン自体はBayerの商品であるが、このセレサン石灰は日本での発明であり、特筆に値する。

一方、昭和30年代に始まったメチル水銀を含む廃液が原因の水俣病、次いで30年代後半には阿賀野川流域の第2水俣病が発生し、有機水銀の公害が社会問題、政治問題となった。このような時期に、公害のもととなったメチル水銀とは化学構造は異なるがセレサンなど酢酸フェニル水銀をふくむ水銀農薬の使用により、玄米への水銀の残留が微量ながら認められること、あるいは日本人の毛髪に含まれる水銀量が、外国人と比べて3倍量含まれることがわかってきた。農林省は、これらの状況を踏まえて、昭和41年(1966)になってようやく「非水銀農薬の使用促進について」という通達を出し、昭和43年に、まずいもち病水銀剤の使用を停止、次いで果樹野菜用途の水銀剤製剤が昭和45年に登録を抹消し、最終的に残った種子消毒用途についても、昭和48年(1973)に登録が失効し、有機水銀剤はすべて姿を消した。

このように、有機水銀剤は、いもち病はじめ各種病害防除に貢献してきたが、この薬剤が長期残留するという問題に対しては、代替薬剤が少なかったことから最終的な使用中止にいたるまでかなりの時間がかかったこと

は否めない。この水銀剤の残留による具体的な危害を受ける問題が起らなかったことは幸いであった。

### (5) 2,4-PA (2,4-D)、2,4,5-T、MCPA、PCP など本格的な除草剤の普及

2,4-PA (2,4-D)、2,4,5-T、MCPA は植物ホルモン様オーキシシン活性を持つ除草剤であり戦後間もなく日本に紹介された (図 3.33)。

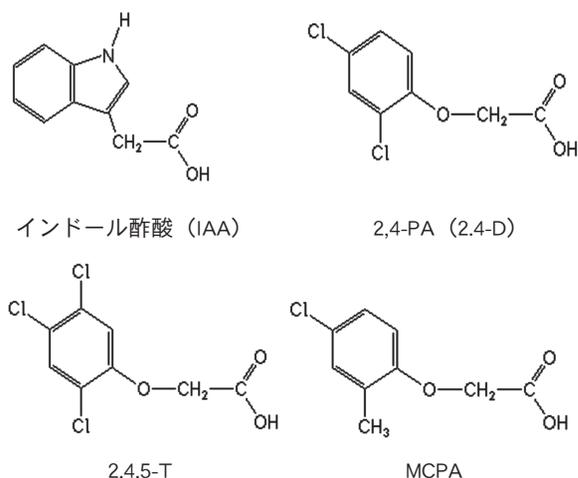


図 3.33 インドール酢酸とフェノキシ酢酸系除草剤

インドール酢酸の歴史をひもとくと 19 世紀にまでさかのぼり、C. Darwin (1809-1882) がイネ科植物の葉鞘の光屈曲性 (屈光性) を見出したことに始まる<sup>(17)</sup>。その後、Kögl らにより、屈光性は植物ホルモンの作用から起こる成長促進によるものであることが明らかになった。この成長促進作用がインドール-3-酢酸 (IAA) によるものであることが 1934 年に見出された<sup>(18)</sup>、<sup>(19)</sup>。Kögl らは同時に、IAA を高濃度に処理すると成長抑制作用も有していることを見出している<sup>(20)</sup>。この植物ホルモンの一群は後にオーキシシンと言われるようになる。

IAA と同様のオーキシシン作用を有する置換フェノキシ酢酸類は 1940 年代前半に複数の研究者によってほぼ同時に見出された。その経緯は J. Troyer<sup>(18)</sup>、および Orvin C、Burnside の文献<sup>(21)</sup>に詳しい。ここでは、簡単に発明のいきさつを述べる。

英国 ICI の Templeman は 2,4-PA および MCPA などの置換フェノキシ酢酸類が穀類の雑草防除に有効であることを見出し 1941 年に特許を出願した<sup>(22)</sup>。これとは別に米国 ACP 社の F. D. Jones は 2,4-PA の除草活性を見出し、米国に特許を出願した<sup>(23)</sup>。

このほかにも、英国の Rothamsted Experimental Station のグループ、米国シカゴ大学のグループもほ

とんどこの時期に同様の除草活性を確認していたが、戦時下での特許および文献の公開が制限されていたことにより、全く独立の 4 つの研究機関がほぼ同じ発明をほとんど同時期に完成させていたことが戦後になって明らかになった。

これらの剤は戦後いち早く日本に紹介され、その実用性が確認され、昭和 25 年 (1950) には 2,4-PA (2,4-D ソーダ塩) が登録された。昭和 26 年 (1951) には日産化学、石原産業が ACP 社 (後の Amchem) の特許許諾を受け、次いで、三井化学は ICI 社から、2,4-D、2,4,5-T、MCP の特許許諾を昭和 30 年 (1950) に受け、ナトリウム塩、アミン塩、エステルなどの自社生産を開始した。この間、ICI、ACP 双方の特許範囲に関しては抗争があったが、最終的には和解をみて、各社が自社生産を開始した。

2,4-PA、MCPA の各種塩、エステル類は、水稲ほかの広葉雑草に高い効果を示すことから急速に普及していき、省力化に大きく貢献した。水稲の場面では、当初はいったん落水してからでないとい処理できなかったのが、2,4-D、MCPA のエチルエステルの粒剤を用いれば、水田に水を張ったままでも防除できることが見出され、昭和 29 年頃から広く普及した。

PCP (Pentachlorophenol) (図 3.34) はもともと木材の防腐剤として使用されていたが、農業用としては、最初に果樹用の殺菌剤としてナトリウム塩が開発され、昭和 30 年 (1955) に登録された。

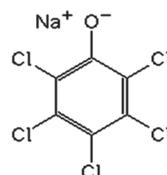


図 3.34 PCP

PCP は、前述した 2,4-PA や、MCPA では防除が難しいイネ科雑草に効果が高く、除草剤として昭和 31 年 (1956) に登録を受けた後、急速に普及して行った。またその後、粒剤の開発により、水稲の重要雑草であるノビエ防除剤として普及が進み昭和 30 年後半には水稲作付面積の 3 分の 1 に広く使用されるまでに至った。

PCP の作用機構はエネルギー代謝系における酸化リン酸化の脱共役作用による ATP の産生阻害による<sup>(24)</sup>。また、PCP のバリウム塩は、いもち病防除効果があることから、水銀剤の代替として注目され、昭和 38 年 (1963) に殺菌剤としても登録された。

しかし、PCPは魚毒性が非常に強いことが当初からわかっており、農林省は被害防止のための行政指導を昭和35年末に行うなど対策をとったが、それでも魚介類の被害が発生した。昭和37年には、PCPを処理したのちに発生した集中豪雨による流出のため漁業被害が有明海、琵琶湖で発生し大きな社会問題、政治問題となった。この年のPCPによる漁業被害は当時の金額で26億円に上ったという<sup>(25)</sup>。このため、翌年昭和38年には水産動植物に有害な農薬を規制できるように農薬取締法を改正し、政令で規制できるようにした。さらには昭和46年(1971)にはPCPは水質汚濁性農薬に指定され、その使用が大幅に制限されるようになる。後発の除草剤の出現もあり最終的には平成2年(1990)に農薬登録が失効する。

### (6) まとめとその他導入剤

以上述べたように、戦後の15年間は、復興の年代であり、その間に欧米で登場した数多くの高性能有機合成農薬をこぞって導入した時期である。この技術導入によって日本の農薬企業は、自社開発の体力を徐々に身に付けていき、その後の発展の基礎を作った時代となる。農薬の出荷額を見ると戦後間もなくの昭和21年(1946)の出荷額は、わずか1.5億円(昭和33年単価で補正すると21.5億円)であったのが、昭和34年(1959)には190億円強にまで成長する。そのうち50%が技術導入および輸入によるものが占めた<sup>(26)</sup>。いかにこの時代に海外依存度が高かったかを如実に現わしている。

しかし、パラチオンなど哺乳動物に対する毒性の強い剤や、DDT、BHCや水銀剤のように長期に残留する農薬が大量に使用されたことによる問題点も大きくクローズアップされた時期であった。農薬は毒である、という負のイメージが一般消費者に定着してしまったが、これを解決するのにその後長い年月をかけて、改良剤が次々と登場することとなる。

また、詳しくは述べないがこの頃導入された剤を以下にあげる(図3.35)。

ジチオカーバメート系の殺菌剤である、ジネブ(ダイセン)、アンバム(ダイセンステンレス)は東京有機化学工業がロームアンドハース社から導入した。また、殺ダニ剤のCPCBS(サッピラン)は日本曹達がダウ社から技術導入し、クロルベンジレート(アカール)は日本化薬がガイギー社から導入した。殺菌剤であるトリアジンは日本曹達社がピッツバーグコーク&ケミカル社から導入した。

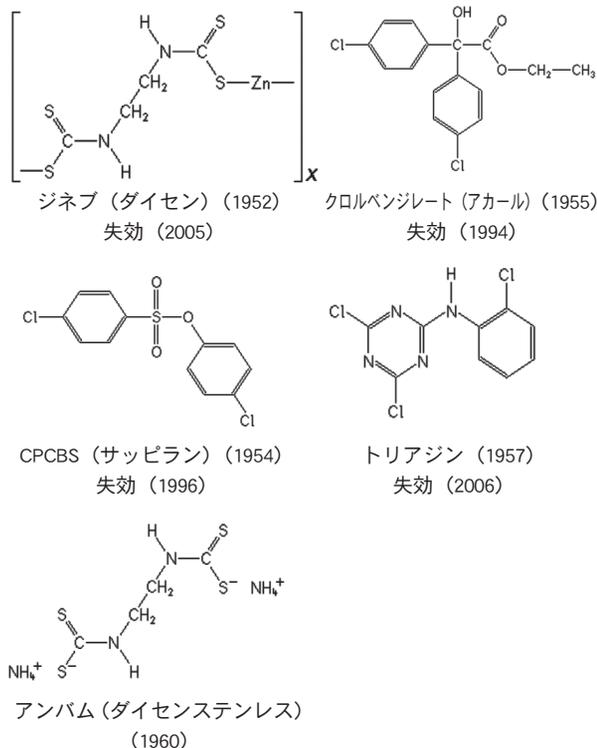


図 3.35 戦後の技術導入薬剤

### 引用文献

- (1) 木村:「日本農業史」p338 吉川弘文館(2010)
- (2) 「農薬のあゆみ」p146 農林省振興局植物防疫課編、植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会(1960)
- (3) O. Zeidler: "Verbindungen von Chloral mit Brom- und Chlorbenzol" Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft Vol 7. Issue2. 1180-1181 (1874)
- (4) P. Müller USP 2329074 (A) 1943-09-07
- (5) 日本特許 S20-169665
- (6) 山下ら:「農薬の化学」p151 文栄堂出版(1996)
- (7) 福永ら:「農薬化学」p78 日刊工業新聞社(1960)
- (8) 「農薬のあゆみ」p186 農林省振興局植物防疫課植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会編(1960)
- (9) 佐藤ら:「農薬学」p126 朝倉書店(2003)
- (10) 「特農-1」p347 日本特殊農薬製造株式会社(1966)
- (11) 福永ら:「農薬化学」p33 日刊工業新聞社(1960)
- (12) 「農薬のあゆみ」p64 農林省振興局植物防疫課植物防疫事業発展10周年記念大会実行委員会編(1960)

- (13) 「農薬のあゆみ」 p188 農林省振興局植物防疫課 植物防疫事業発展 10 周年記念大会実行委員会編 (1960)
- (14) 土山ら：「応用動物学会・日本応用昆虫学会合同大会講演要旨」昭和 31 年度、16、1956-04-10
- (15) 岡本：「セレスン石灰の共同研究」農薬ことはじめ 日本特殊農薬製造株式会社 (1966)
- (16) 堀：「日本新農薬物語」p1 日本植物防疫協会 (1973)
- (17) Darwin, C. R. 1880. "The Power of Movement in Plants." London: John Murray 592p
- (18) James R. Troyer "In the beginning: The multiple Discovery of the first hormone herbicides" Weed Science, 49: 290-297. 2001
- (19) Kögl, F., A. J. Haagen-smit, and H. Erxleben. 1934 "Über eine neues Auxin ('Hetero-Auxin') aus Harn". Zeit. Physiol.Chem. 228: 90-103.
- (20) Kögl, F., A. J. Haagen-smit, and H. Erxleben. 1934 "Über den Einfluss der Auxine auf das Wulzelwachstum und die chemische Natur des Auxins der Grascleoptilen". Zeit. Physiol.Chem. 228: 104-12, 121.
- (21) Orvin C. Burnside "The History of 2,4-D and Its Impact on Development of the Discipline of Weed Science in the United States" Phenoxy Herbicides Chapter 2., www.24d.org/abstracts/chapter2.pdf 2012 年 7.17 閲覧
- (22) W. G. Templeman et al. British Patent Application April 7,1941:issued Dec 13, 1945 対応日本特許 (特許公報 昭 26-2250)
- (23) F. D. Jones, "Methods and composition for killing weeds. US Patent 2,390,941 (1945) . Application in Canada June 2,1944, in United States May 4, 1945, issued December 11, 1945. 対応日本特許 (特許公報 昭 -26-2499)
- (24) 佐藤ら：「農薬学」p165 朝倉書店 (2003)
- (25) 河辺ら：「PCP の漁場への被害」日本水産学会誌 (31) No.9. p732 (1965)
- (26) 「農薬のあゆみ」p9、および 146 農林省振興局植物防疫課 植物防疫事業発展 10 周年記念大会実行委員会編 (1960)

### 3.4.3 国産新農薬の登場 (昭和 35 年 (1960) から 10 年間)

この時代は 1950 年に始まった朝鮮特需に続いて

1954 年からの神武景気、続く岩戸景気、いざなぎ景気と高度成長が続いた。農業環境はこの高度成長に連動して大きく変わった。1960 年代には農業人口は大きく減少し、その分が非農業部門へ移動した。その結果、兼業農家が大幅に増加した。これを支えたのが農業の機械化であり、農薬の使用による省力化であった。農産物の生産も回復し、昭和 44 年 (1969) には水稲作付面積が 317 万ヘクタールのピークに達し、コメ余りの時代に入った。以後は減反に転じ、消費者のコメ離れもあり、平成 23 年 (2011) に至っては 150 万ヘクタール強まで減少している。

農薬産業についても景気回復と連動して、有機合成農薬の導入が大きく寄与して戦後に急成長を遂げた。出荷金額で見ると昭和 35 年 (1960) には 280 億円であったのが、10 年後には 830 億円と 3 倍になった。また、農薬の種類は 9 割が合成農薬で、天然物と無機農薬は 1 割にまで減少していた。この合成農薬を大量に製造する原体製造会社 (=総合化学工業会社) と製剤メーカー (従来型農薬専門メーカー) とに分かれてきたのは昭和 30 年代以降のことである。

この時期に体力をつけた国内各社は、技術導入で培った合成技術を武器にして自前で新農薬を創製するという目標を掲げて研究開発に乗り出していた。また、パラチオンに代表される哺乳動物に対する毒性問題、PCP に代表される魚毒性の問題、DDT、BHC、そして水銀農薬に代表される長期残留毒性の問題が顕在化した時期であり、より安全な代替薬剤の登場が切望されていた。

#### (1) Silent Spring の出版

米国の Rachel Carson (1907-1964) が 1962 年に "Silent Spring" を出版した。邦訳は昭和 39 年 (1964) に「生と死の妙薬」として新潮社から出された。この書は、DDT、BHC、そしてドリソ剤などの有機塩素系農薬が環境汚染、生態系の破壊をもたらすとしてその使用に警鐘をならし、社会に大きな影響を及ぼした。この書を契機に農薬が環境に及ぼす影響の重要性が認識され、農薬メーカーにとっては環境、生態系への影響評価が開発の必須項目となっていった。この点で、本書のなした意義は大きいものがある。しかし、本書では農薬は適切に使用することに注意を喚起しており、全面的に中止すべきとは言っていないことも事実である。また、マラリアを媒介する蚊の駆除に用いられていた DDT が使用禁止となったことにより多くの人命が失われている事実がその後指摘されている。たとえばスリランカでは 1960 年代に毎年 250 万人いたマラ

リア患者が DDT の定期散布によってほぼゼロにまで減少したが、その後 DDT が使用禁止になって元にもどってしまったという。また世界保健機関 (WHO) によると、DDT は5百万人の人命を救い、一億人の発病を予防したという<sup>(1)</sup>。環境破壊と人命とどちらを優先するかという難しい問題を提起しており、DDT が果たした功績も冷静に考える必要がある。

## (2) 殺虫剤

昭和 36 年 (1961) に低毒性有機リン剤の MEP (スミチオン) が開発され、国内登録を取得した。パラチオンを始めとする有機リン剤の哺乳動物に対する急性毒性が非常に高いことを画期的に改善した薬剤で、世界商品となった。これについては、4.3 で詳細に述べる。有機リン剤はこのほかにも安全性が高い剤が多数開発された。代表的な化合物で現在も使用されているものは、バイエルの開発した PAP (エルサン、昭和 38 年 (1963) 登録)、住友化学が開発した CYAP (サイアノックス、昭和 41 年 (1966) 登録)、などがある。

この時代に新規骨格であるカーバメート系殺虫剤が多数登場した。起源は西アフリカに自生するマメ科植物 (*Physostigma venenosum*) の種子に含まれる毒性を持つアルカロイド物質であるフィズスチグミン (エゼリン) である (図 3.36)。強いコリンエステラーゼ

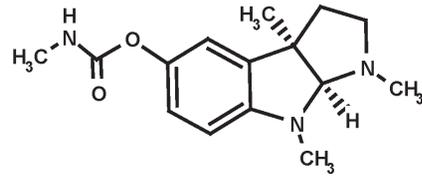


図 3.36 フィズスチグミン (エゼリン)

阻害作用があり、瞳孔収縮剤など医薬として用いられているが、昆虫に対しては殺虫作用を示さない。この化合物をモデルとして、カリフォルニア大学の Metcalf らの研究によって、多数のカーバメート骨格をもつ殺虫剤がその後見出された<sup>(2), (3), (4), (5)</sup>。日本で農薬登録を取得した代表的な化合物を登録、失効年とともに図 3.37 に示す

米国ユニオンカーバイド社 (UCC) が見出した NAC (デナボン) がまず昭和 34 年 (1959) に日本で農薬登録を取得した後に多くの化合物が登場した。いずれの剤も水稻のウンカ、ヨコバイ類に効果が高い。当時は有機リン剤のマラソンが多く使用されていたが、昭和 37 年頃からマラソンに抵抗性を示すツマグロヨコバイが問題視されていた。カーバメート類は、このマラソン抵抗性のツマグロヨコバイにも効果が高いことから広く普及することになり、この時代の代表的な水稻用殺虫剤となった。しかしメイチュウには効果が劣る。

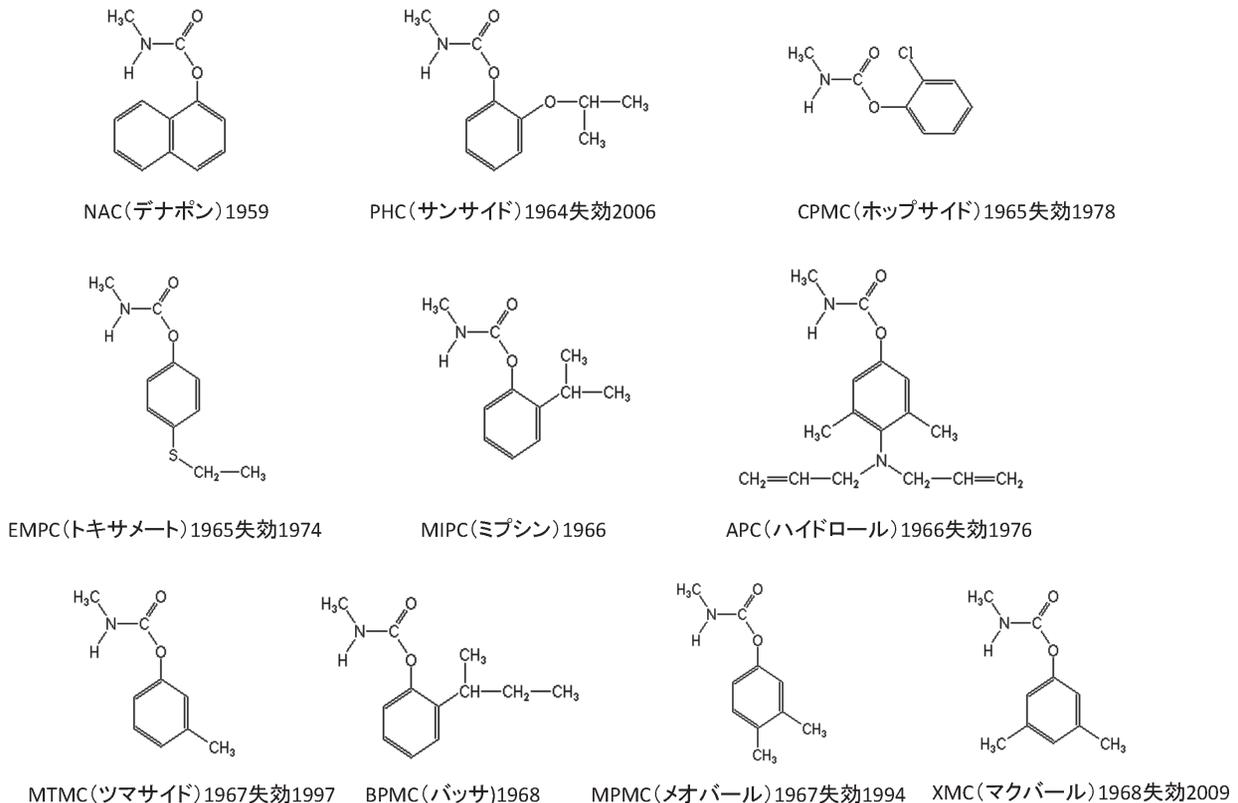


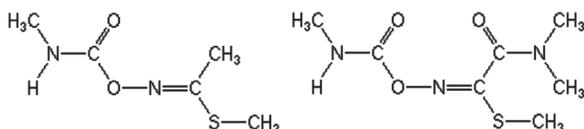
図 3.37 カーバメート系殺虫剤

このうち、NAC、PHC、APC 以外は日本企業が開発したものである。その後競合剤の出現と、連用による抵抗性問題が起こったことから使用量は減少し、多くの剤が登録を失効となるが、NAC、MIPC、BPMC は現在でも数億円規模で使用されている。

作用機構は、有機リン剤と同様の、神経伝達系のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害によるものである。AChE の水酸基がカルバモイル化されることにより、神経伝達が遮断される。類縁化合物の中には哺乳動物に対する毒性が高いものもあるが、日本で登録されたものは比較的安全性が高い (劇物相当)。

なお、少し遅れて、化学構造にベンゼン環を含まないオキシムカーバメート系の剤がデュポン社により見出された。昭和 45 年 (1970) にメソミル (ランネート) が、遅れて昭和 56 年 (1981) にオキサミル (バイデート) が国内登録を取得した (図 3.38)。これらは AChE 阻害作用で殺虫効果を示すことは上述の化合物と同じであるが、哺乳動物に対する毒性が比較的高いという欠点がある。一方で果樹、野菜分野の咀嚼昆虫に効果が高いという特徴があるので現在でも使用されている。

カーバメート系殺虫剤はこの時期に集中的に登場して主に水稲分野での有機リン剤に続く基幹殺虫剤として普及した。その後、欠点であった哺乳動物に対する



メソミル (ランネート) 1970 オキサミル (バイデート) 1981  
 図 3.38 オキシムカーバメート系殺虫剤

急性毒性を回避する研究が進み、1980 年代後半から、1990 年初頭にかけて、第 2 世代カーバメートとして開花する。4.16 でこの成果について詳述する。

また、殺虫剤としては特異な化学構造を有する殺虫剤カルタップ (パダン) が昭和 42 年 (1967) に武田薬品によって発明され、市販された。海産動物のネライストキシンをモデルにした化合物であり、広範な害虫種に効果をしめすことから広く普及した。学術的にも優れた研究が日本で達成された好例である。これについては 4.6 で紹介する。

### (3) 殺菌剤

この時期に待望の国産の殺菌剤が相次いで登場する。水稲紋枯れ病の殺菌剤として、庵原農薬は国産

農薬の第一号となる MAS (アソジン) を昭和 34 年 (1959) に、次いで MAF (ネオアソジン) を開発、市販した。技術導入に頼ってきた戦後の合成農薬の中で、日本発の農薬が誕生した。詳細は 4.1 で述べる。

昭和 36 年 (1961) に登場したのが東大で見いだされ、科研化学、東亜農薬、日本農薬が共同で開発した世界初の農業用途専用の抗生物質であるブラストサイジン S である。戦後大量に使用された有機水銀系殺菌剤の問題が起こり、非水銀殺菌剤が待望されていた時期に登場し広く使われた。また、昭和 40 年 (1965) には、北興化学によっていもち病用抗生物質カスガマイシンが開発された。この 2 剤は学術的価値も優れたものである。これらについては 4.2 で詳細に述べる。

昭和 40 年 (1965) にイハラ農薬 (現クミアイ化学) によって EBP (キタジン)、次いで IBP (キタジン P) が登場した。有機リン系のいもち病薬剤で、ブラストサイジンとともに非水銀化剤の切り札として爆発的に普及した大型剤である。植物体内への浸透効果があり、水稲の田面施用を可能にした。この剤については 4.7 で詳細に述べる。

昭和 42 年 (1967) にはイネ紋枯れ病、果樹野菜のうどんこ病、ナシの黒斑病、リンゴの斑点落葉病などに効果の優れた農業用抗生物質であるポリオキシシンが理化学研究所によって見出され、科研化学によって開発された<sup>(6)、(7)</sup>。農業用途の抗生物質はほかにも武田薬品が開発したイネ紋枯れ病に効果のあるバリダマイシン (バリダジン) が昭和 47 年 (1972) に農業登録を取得した<sup>(8)、(9)</sup>。武田薬品はさらに昭和 58 年 (1983) にうどんこ病に効果の高いミルディオマイシン (ミラネシン) を市販している<sup>(10)</sup>。このように農業用途の抗生物質殺菌剤はこの時代に相次いで日本の企業によって実用化された。抗生物質殺菌剤は低濃度で効果を示し、哺乳動物にも安全かつ作物残留がない、という大きな特徴を持つ。日本の技術開発が世界をリードした分野である。ポリオキシシン、バリダマイシン、ミルディオマイシンの構造式を図 3.39 に示す。

昭和 44 年 (1969) には三共がイネ苗立ち枯れ病、ごま葉枯病、野菜立ち枯れ病の土壌病害に卓効を示すヒドロキシイソキサゾール (タチガレン) を発明、市販した (図 3.40)。化学構造的に新規なイソキサゾール骨格を持ち、炭素、酸素、水素のみで構成されているという特徴ある殺菌剤である。また、この剤は発根、生育促進の作用を併せ持ち、健苗を作る効果があるので、水稲の箱育苗処理で普及している。また日本のみならず、アジア、欧米 30 か国以上で、イネ、野菜、シュガービートなどの殺菌剤として普及している<sup>(11)、(12)、(13)</sup>。

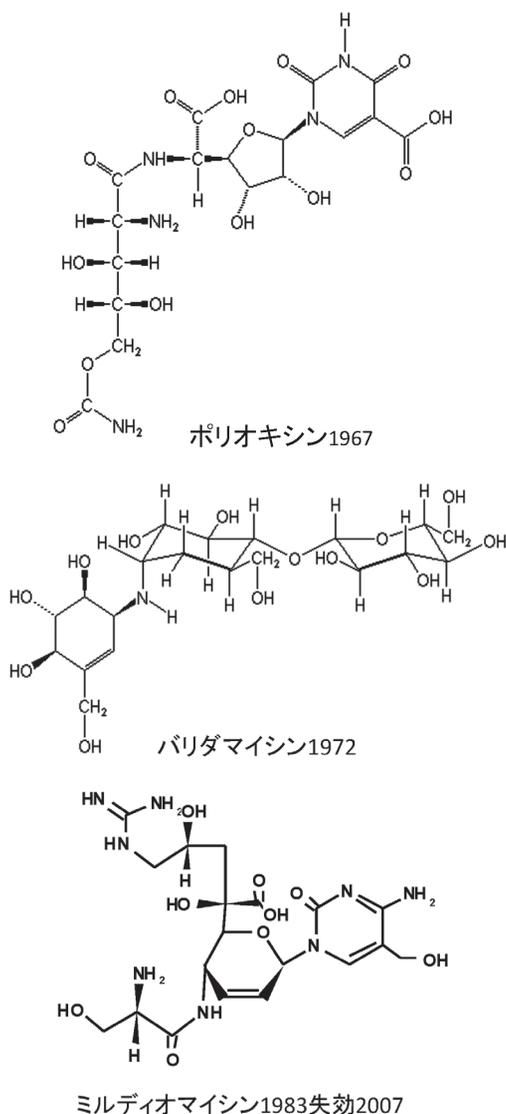


図 3.39 農業用抗生物質殺菌剤

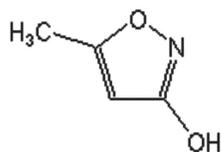


図 3.40 ヒドロキシイソキサゾール (タチガレン)

#### (4) 除草剤と植物成長調整剤

前節で述べた除草剤のPCPは昭和31年(1956)に登録がされたが、その後昭和35年(1960)に粒剤が開発されたのを機に水稲場面で急速に普及していった。しかし、当初からわかっていた魚毒性の懸念は現実のものとなった。そのため、昭和38年(1963)には農薬取締法を改正し、PCPの使用規制をするとともに代替剤を推進した。

この時期に日本発の大型剤が2剤登場した。一つは三井化学が開発し、昭和40年(1965)に登録を取得

したCNP(MO)である。詳細は4.5で述べる。もう1剤がクマイ化学によって昭和44年(1969)に登録を取得したベンチオカーブ(サターン)である。ベンチオカーブは多年生雑草にも効果を有しており、優れた防除剤として認められ水稲用除草剤として超大型商品となった。

この時代には、これら以外にも多種の除草剤が登録された。光合成阻害剤であるトリアジン系ではCAT(シマジン)、プロメトリン(ゲザガード)、アトラジン(ゲザプリム)、シメトリン(ギーボン)などが市販された。尿素系では、DCMU(カーメックス)、リニュロン(ロロック)、シデュロン(テュパサン)が、酸アミド系ではDCPA(スタム)などが登場した。また、ジニトロアニリン系のトリフルラリン(トレファノサイド)はイネ科雑草に特異的に効果があり、水稲、麦類、野菜類など多様な作物に使用できる剤が登場した。トリフルラリンは現在でも20億円規模の商品として広く使われている。

ここで植物成長調整剤について述べる。昭和39年(1964)に協和醗酵が開発したジベレリンが植物成長調整剤として正式に農薬登録を受けた。主に種無しブドウに用いられているが、それ以外にも多様な作用を持っている。明治時代に始まるジベレリンの発見から、構造決定、農薬としての開発にいたるまで、すべての過程で日本の技術開発がリードした点で特筆に値する薬剤である。これについては4.4で詳述する。また、この時代には発根促進剤1-ナフチルアセトアミド(ルートン)、着果促進剤4-CPA(トマトーン)、そして矮化剤ダノミジッド(ビーナイン)などが開発、市販されている。これらは現在でも使用されている。

#### 引用文献

- (1) 福田：「農薬に対する誤解と偏見」p228 化学工業日報社(2000)
- (2) R. L. Metcalf et al., J. Agr. Food Chem. 13, p220 (1965)
- (3) 西沢：「新農薬創製法」p36 山本ら編 南江堂(1965)
- (4) R. L. Metcalf et al., J. Econ. Entomol. 43, p670 (1950)
- (5) 重松：有機合成化学協会誌 29, (3) p254 (1971)
- (6) S. Suzuki et al., J. Antibiotic., 29, p848 (1965)
- (7) 堀：「日本新農薬物語」p479 日本植物防疫協会(1973)
- (8) T. Iwasa et al., J. Antibiotic., 24, p107 (1971)
- (9) 堀：「日本新農薬物語」p577 日本植物防疫協会

- (1973)
- (10) S. Harada et al., J. Antibiotic., 31, p519 (1978)
- (11) K. Tomita et al., Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 25, p1 (1973)
- (12) 加藤ら：「日本の農業開発」p209 日本農薬学会編 ソフトサイエンス社 (2003)
- (13) 「技術資料 タチガレン剤」三共株式会社編 (1998)

### 3.4.4 問題農薬の規制強化と代替薬剤の登場 (昭和45年(1970)から20年間)

#### (1) 概観

前半10年間は高度経済成長が終わり、その後低成長に移った。すでに1960年代後半には世界第2の経済大国になっていたが、昭和46年(1971)にドルショックが起り、翌年には列島改造計画が出された。続いて昭和48年(1973)には石油ショックが起り、狂乱物価と言われたインフレが進行した。

高度成長の弊害として起こった4大公害(水俣病、第2水俣病、四日市公害、イタイイタイ病)が社会問題となり、昭和46年(1971)には環境庁(後に省となる)が発足し、環境改善の動きが活発化するのもこの時期である。

農業産業は、昭和46年(1971)から本格的に始まった減反政策により水田の面積が縮小していったにもかかわらず、高度成長で続いた生産、出荷の躍進がこの年代も続く。昭和45年(1970)には830億円の出荷額であったのが、10年後の昭和55年(1980)には3,200億円まで伸び、3.7倍になる。農業に携わる労働人口の減少にもかかわらず、この間に多くの高性能新規薬剤が登場し、高品位の農作物を安定かつ高収量で生産できる体制になったといえる。食糧増産という大義名分が達成された後は、農業に対する見方が一変し、それが行政に反映され始めたのもこの時代である。農業がおよぼす“負の側面”すなわち、哺乳動物や魚介類に対する毒性の問題、作物や土壌に長期にわたって残留し、それを摂取あるいは暴露することによる長期毒性の危険性、さらには天敵などの有用生物や環境に対する影響が問題視されるようになった。すなわち、これまで行われてきた、“使用者の安全性”を確保するための急性毒性に関する規制に加えて、“最終消費者の安全性”の確保を重視すること、さらには、土壌、水系などの環境に及ぼす影響を最小限にとどめるといった視点が重視されるようになった。こうした状況のなかで新規、既存を問わず、農業に対する規制がこの年

代に強化された。

次に後半の10年間(昭和55年(1980)から)を概観する。昭和54年(1979)に起こった第2次石油ショックにより景気低迷が続き、昭和60年(1985)のプラザ合意以降の円高不況が続いた。しかし、その後の超低金利政策を発端としてバブル景気に突入り好景気に沸いたが、それも長くは続かず平成3年(1991)のバブル崩壊により一気に後退する。

農業環境は、田植え機、コンバインなどの機械化が進み、農業労働力の低下を補い、農業の普及と相まってさらに生産性が向上した。政府の農業予算は大半が米価対策に回ったが、大規模化などの構造改革は進まず、相変わらずの兼業形態が主流を占める。

農業産業については、不況と減反の影響により、それまでの急速な成長から穏やかな成長に移り、過当競争の時代となる。農業出荷額を見ると、この10年間の伸びは1.3倍となり4,000億円を突破するがここで頭打ちとなる。さらには平成8年(1986)にピークを迎えた後は漸減していき現在にいたる。農業出荷額の推移を図3.41(a)に示す。



図 3.41(a) 農業出荷額の年次推移 (農薬要覧から作表)

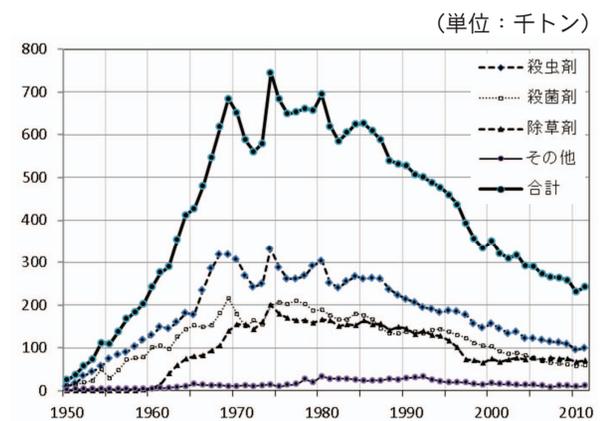


図 3.41(b) 農業生産数量(用途別)推移 (農薬要覧から作表)

ここで用途別の生産数量 (t,kl) ベースの推移を図3.41(b)に示す。前述の金額ベースの表3.41(a)と比べ

ると傾向は変わらないが、生産数量では1970年代にピークを迎えた後の減少が著しく大きいことがわかる。この理由は、田畑の作付面積が減少したことにより農薬需要が頭打ちになったことに加えて、単位面積当たりの処理量（投下量）が減少したことによる。これを可能にしたのは、有効成分の高性能化と、製剤の改良が進んだことによる。たとえば家庭用の洗剤の一回当たり使用量が減少し、コップ一杯使用していたのが現在ではスプーン一杯で済むようになったことと似ている。

農薬の安全性が戦後どのように改善されてきたかについて図 3.42 で示す。戦後の有機合成農薬が台頭し

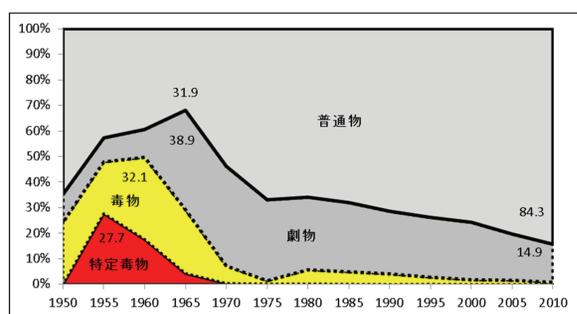


図 3.42 農薬の毒性別生産割合の推移 (金額比) 農薬要覧から作表

た初期は、パラチオンを始めとする毒性が高い薬剤の割合が高く、特定毒物と毒物に指定される農薬が全体の5割を超えた時期があった。この間は農業従事者の事故が増加したなど社会問題となったが、規制の強化と、より安全な新規農薬の登場で大きく改善された。昭和45年(1970)には特定毒物が0.4%、毒物が6.8%まで減少した。その後も減少が続き、現在平成23年(2010)には、特定毒物は0.0%、毒物が0.8%、劇物が14.9%にまで減少し、残りの84.3%が普通物となったことにより、農薬の安全性は劇的に高まった。

以上述べたように、この年代に農薬に対する規制が強化された。既存剤、新規剤を問わず、新しい基準に基づいた安全性試験を始めとする各種試験の実施、提出が求められたため、既存剤については淘汰が進んだ。新規剤に関しては試験実施項目の増加など、開発の経費の増加に加えて、技術的ハードルが高くなった。このため発明の成功確率が低下する。しかしこのような状況下でも、日本企業は、自主開発に多大な努力と投資を行い、数多くの大型の世界商品を生み出した。

## (2) 規制強化と農薬取締法の改正

昭和45年(1970)には有機水銀剤(散布剤)の販売禁止、翌46年にはDDT、BHC、アルドリン、ディ

ルドリンの販売が禁止された<sup>(1)</sup>。また、昭和46年(1971)に農薬取締法が大幅に改正された<sup>(2)</sup>。3.4.2(1)で述べたように、昭和23年(1948)に制定された農薬取締法は、当時の喫緊の課題であった食糧増産を達成するために、品質の優良な農薬を安定して製造し、農業生産者に供給することに主眼が置かれた法律であった。いわば農薬を使用する農業生産者の保護が目的であった。これに加えて、この改正では、農薬の適正使用により農業生産を安定させること、国民の健康保護を保護し、生活環境を保全することをつよく位置づけることが盛り込まれた。

この改正を受けて出された通達<sup>(3)</sup>によって、具体的には、①急性毒性試験、慢性毒性試験、および農作物、土壌における残留性試験の実施を義務つけたこと、②登録保留基準として作物残留性農薬(ヒ酸鉛、エンドリン)、土壌残留性農薬(ディルドリン、アルドリン)、水質汚濁性農薬(テロドリン、エンドリン、ベンゾエピン、およびPCP)を指定したこと、および、③既登録の農薬でも重大な危険性が考えられるときには登録を保留する(取り消す)ことができる、と定められた。

昭和59年(1984)に制定された「農薬の毒性試験の適正実施に関する基準(農水省GLP)」という基準が決められた。GLP(Good Laboratory Practice)はもともと医薬の分野で設けられた制度である。この背景として、1970年代に米国で医薬品の申請に用いたデータの不正が発覚したことからこれを防止するために医薬GLPが定められた経緯がある。農薬登録に必要なデータとして毒性試験32項目、生体内運命試験4項目、物理化学的性状試験15項目、水産動物への影響試験10項目、そして作物残留試験が要求されたが、それぞれについて、GLP基準に基づいて試験研究機関の組織体制、責任体制の明確化、試験操作手順(Standard Operation Procedure、SOP)の標準化、試験計画、操作手順に従った試験の実施、実験記録、関連資料の保存、そして自立的な信頼保証体制の構築が厳密に規定されている。またこの基準は新規登録のみならず、既存剤についても3年毎に必要な再登録の際の再評価に必要な毒性データに対しても求められている。

## (3) 殺虫剤

まず有機リン系殺虫剤であるが、この時代に比較的毒性が低く、特徴がある殺虫剤が数多く登場した。しかし、多くはその後登場する高性能剤の登場で姿を消すこととなる。ここでは、現在でも使われている剤の代表的なものを挙げる。ダウは昭和46年(1971)にクロルピリホス(ダズバン)の登録を取得した。昭

和 47 年 (1972) には三共がイソキサチオン(カルホス)を開発、登録を取得した。この剤は蔬菜、果樹の広範な害虫に効果があるので現在も広く使用されている。アセフェート(オルトラン)はシエブロンが開発し、昭和 48 年 (1973) に市販された。浸透移行性に優れており、散布のみならず、植穴処理ができるなど特徴があるため現在でも 70 億円規模の大きな商品となっている。日本バイエルはプロチオホス(トクチオン)を昭和 50 年 (1975) に開発した。この剤は、やや遅効的だが効果の持続性に優れているのと、土壌害虫をふくむ広範な害虫に効果があるため現在でも果樹、蔬菜などで広く使われている。また、ICI はピリミホスメチル(アクテリック)を昭和 51 年 (1976) に市販した。有機リン系殺虫剤はこのように多数が開発され、現在でも使用されているが、新規剤の開発競争はこの年代でほぼ終了する。これらの構造式を図 3.43 に示す。

次にカーバメート系の殺虫剤では、哺乳動物に対する毒性を大幅に低減した薬剤が 1980 年代に登場した。これらは第 2 世代カーバメート剤と位置付けられる。まずカルボスルファン(アドバンテージ)が昭和 58 年 (1983) に市販された。ついでベンフラカルブが大塚化学によって昭和 61 年 (1986) に国内登録された。さらにはアラニカルブ(オリオン)が平成 3 年 (1991) に大塚化学によって開発された。これらについては、4.16 を参照されたい。

さらに 1980 年代に入ると、これまでの剤とは全く化学構造の異なる多くの新規な大型殺虫剤が登場した。まず、昭和 58 年 (1983) に住友化学は、世界に先駆けて農業用のピレスロイドのフェンバレレート(スミサイジン)を市販した。これを契機にその後数多くの合成ピレスロイドが農業用途に開発された。これについては、4.14 および 4.18 を参照いただきたい。こ

の新世代合成ピレスロイドは各社がしのぎを削って開発競争を繰り広げた結果、1995 年頃までに数多くの剤が登場した。しかし、それ以降この系統の新規剤は出ていないことは興味深い。

また、昭和 58 年 (1983) には日本農薬がブプロフェジン(アプロード)を市販した。これは昆虫生育制御剤(Insect Growth Regulator IGR)の範疇に入る国産第一号の剤である。詳しくは 4.13 を参照願いたい。

日本曹達は、高性能殺ダニ剤の嚙矢ともいべきヘキシチアゾクス(ニッソラン)の農薬登録を昭和 60 年 (1985) に取得した。既存剤よりも 7 から 80 倍高い活性を示し、爆発的に普及した。この剤は海外でも広く普及した。詳細は 4.15 を参照願いたい。

以上述べたようにこの 20 年間は安全性などに問題があった古い剤が淘汰され、代わりにはるかに高性能で、かつ哺乳動物に対する安全が高い薬剤が数多く登場した。しかも新規剤の多くが日本発であり、戦後の復興期から研究開発に力を注いできた日本企業の成果が花開いた年代であった。

#### (4) 殺菌剤

殺菌剤では、1960 年代に続いて日本発の超大型剤がいくつか開発された。まず、日本曹達によって昭和 44 年 (1969) にチオファネート(トップジン)、次いで昭和 46 年 (1971) に、より効果が高いチオファネートメチル(トップジン M)が市販された。これまでにない新規な化学構造をもち、植物体内への浸透性があるという特徴を有し、果樹、蔬菜を始め多種の作物の病害に効果が高い。この剤は日本のみならず世界商品として広く普及した。詳細は 4.9 を参照願いたい。

フサライド(ラブサイド)は呉羽化学によって発明され、昭和 45 年 (1970) に農薬登録されたイネいもち

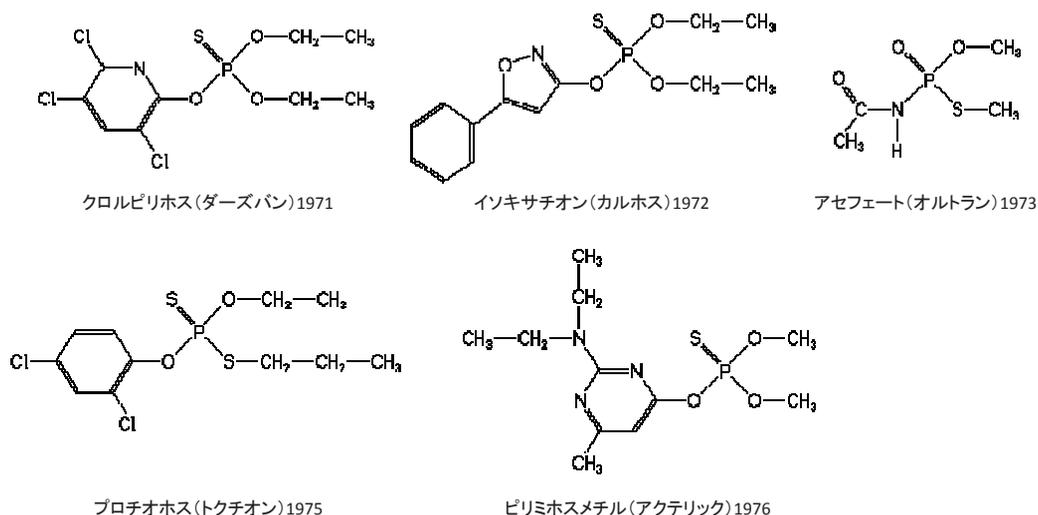


図 3.43 1970 年代に開発された有機リン系殺虫剤

病を対象とする殺菌剤である(図3.44)<sup>(4)</sup>。フサライドはいもち病菌の付着器形成以後の菌糸侵入を強く阻害し、その作用機構は、いもち病菌のメラニン生合成系の還元酵素(MBI-R)を阻害することによることがわかっている<sup>(5)</sup>。フサライドが登場してからしばらくして、海外メーカーが同様の作用を有するいもち病防除剤を2剤開発した。一つは、ダウ社が昭和56年(1981)に市販したトリシクラゾール(ビーム)であり、もう一剤は、チバガイギー社が昭和60年(1985)に市販したピロキロン(コラトップ)である。これらの剤の構造式を図3.44に示す。

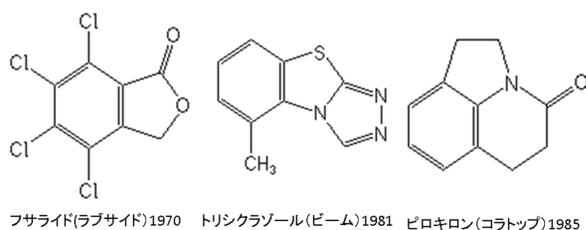


図 3.44 いもち病防除剤 (MBI-R 害剤)

この年代にイネいもち病の防除用の大型剤がさらに2剤登場した。いずれも日本メーカーの発明品である。一つは日本農薬が発明し、昭和49年(1974)に登録を取得したイソプロチオラン(フジワン)であり、もう一つは明治製菓が発明し、同じ昭和49年に登録を取得、市販したプロベナゾール(オリゼメート)である。当時いもち病が多発していたこと、および両剤ともに植物体内への浸透性があることから、水面施用、育苗箱施用どちらでも高い防除効果をしめすことから、超大型薬剤となり、広く普及した。詳細は、4.10 および、4.11 を参照願いたい。

以上のように殺菌剤は戦後50年を経て、銅系、水銀、ひ素などの無機化合物主体からほぼ有機合成化合物に置き換わり、性能も格段に向上した。新規剤の開発競争はその後も続き、新しい作用機構を持った殺菌剤が次々と開発されて行く。一方で、新しい殺菌剤は、その作用点が代謝系のピンポイントの特定酵素を阻害して効果を発揮するものが多い。この反面、連続して使用を続けると特定の阻害部位が変異を起こし、抵抗性を獲得して殺菌効果が弱くなりやすいという問題を抱えている。同一の薬剤を連用しないようにして、抵抗性の発現を避けるということが今以上に求められている。

## (5) 除草剤

除草剤についてもこの年代以降に大型新規剤の開発が相次ぐ。ここでは日本の主たる市場である水稲用除草剤、ついで畑作用除草剤について紹介する。

水稲分野の除草剤のヒエ剤については、前節 3.4.3 (4) で述べた CNP (MO) が昭和40年(1965)に三井化学によって開発、市販された。これについては 4.5 を参照願いたい。

昭和44年(1969)にベンチオカーブ(サターン)がクミアイ化学によって開発、市販された。これについては、4.8 に述べる。

昭和46年(1971)にはストウファー社によってモリネット(オードラム)が登場した。翌年には、ロースプーラン社のオキサジアゾン(ロンスター)とモンサント社のブタクロール(マーシエット)が登録を取得して市販された。これらヒエ防除剤の登場によって、イネの生育初期に使用する土壌処理剤と、生育中期に使用する茎葉兼土壌処理剤を組み合わせる複数回使用するといういわゆる「体系処理」が確立された。昭和49年(1974)には、この体系処理の施用面積が水稲栽培面積の2.3倍にあたる620万ヘクタールに達した<sup>(6),(7),(8)</sup>。

ヒエ剤についてはその後もさらに性能が向上したプレチラクロール(ソルネット)がチバガイギー社によって昭和59年(1984)に、次いで昭和61年(1986)にはメフェナセット(ヒノクロア)が日本バイエル社によって開発された。また、三菱油化はジメピペレート(ユカメイト)を同年に市販した。さらには、エスプロカルブ(フジグラス)がストウファー社によって昭和63年(1988)に市販された。次いで翌年には東ソーが見出したピリブチカルブ(エイゲン)を市販した。このように、より性能の優れた(ヒエの高葉期まで防除できる)ものがこの年代に数多く輩出され、各社の開発、販売競争が激化した。

上述のヒエ剤の構造式を図3.45に示す。

次にヒエ剤と合わせて使用されるカヤツリグサ防除剤と多年生を含む広葉雑草防除剤について述べる。2,4-PA (2,4-D) や MCPB などのホルモン剤、プロメトリン、シメトリンなどのトリアジン系がこの用途に使われていたが、さらに活性の高い多くの剤が開発された。

三井化学は昭和54年(1979)に多年生雑草のウリカワや一年生広葉雑草に効果の高いナプロアニリド(ウリベスト)を開発市販した<sup>(9),(10)</sup>。作用機構は2,4PAと同様のホルモン作用によるものである。この剤は「水田除草剤ナプロアニリドの開発」で昭和61年度第33回大河内記念生産賞を受賞した。

昭和電工(現エス・ディー・エスバイオテック)は昭和49年(1974)にカヤツリグサ科の雑草とくにホタルイに効果の高いダイムロン(ショウロン)の農薬登録を受けた。この剤は現在でも混合剤の成分として幅広く使用されている。

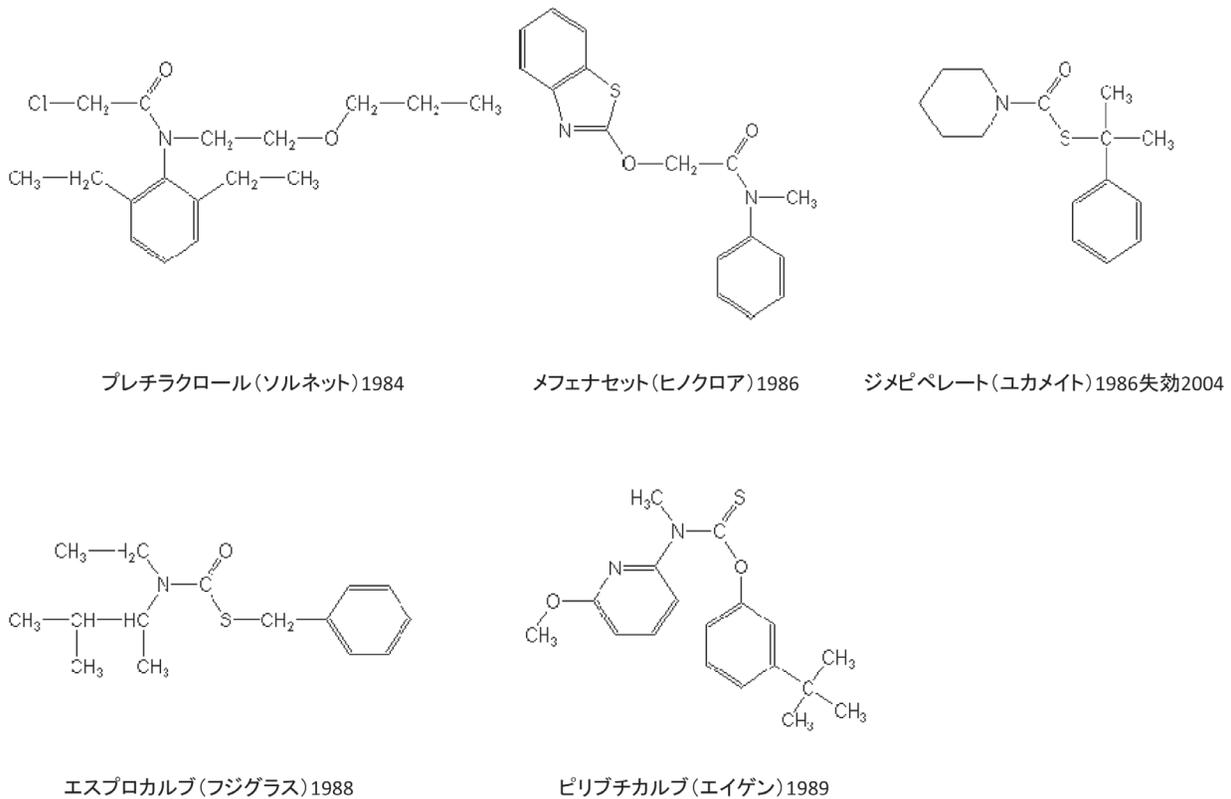


図 3.45 1980 年代に登場した水稲ヒエ除草剤

住友化学はプロモブチド（スミハーブ）を昭和 61 年（1986）に市販した。この剤はアミド構造に意図的にかさ高い置換基を導入した N-ベンジルブタンアミドであり、ホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリなどの多年生雑草に低薬量で効果を示す<sup>(11)</sup>。なお、この剤は近年問題になっているスルホニルウレア系除草剤に抵抗性を獲得した雑草に対して高い効果を示すことから平成 10 年代後半から急激に売り上げを伸ばしている。

また同様の作用をしめすクロメプロップ（ユカホープ）が三菱油化によって開発され、昭和 63 年（1988）に市販された<sup>(12)</sup>。図 3.46 にこれらの薬剤の構造式を示す。

ここで三共が開発し、昭和 54 年（1979）に農薬登録を取得した全く新しい骨格を持つピラゾレート（サンバード）について述べる<sup>(13)、(14)、(15)</sup>。ピラゾレートは、水稲一年生広葉雑草および、当時防除が難しいとされていたウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリなどの多年生雑草にすぐれた効果を示したことから一気に普及した。この剤の登場によって従来の体系処理から、散布回数を減らし省力化を可能としたいわゆる「一発処理」が可能となった。一発処理はその後の数多くの新規剤の登場によって、昭和 58 年頃より本格的に普及が開始され、それまでの体系処理にとって代わる

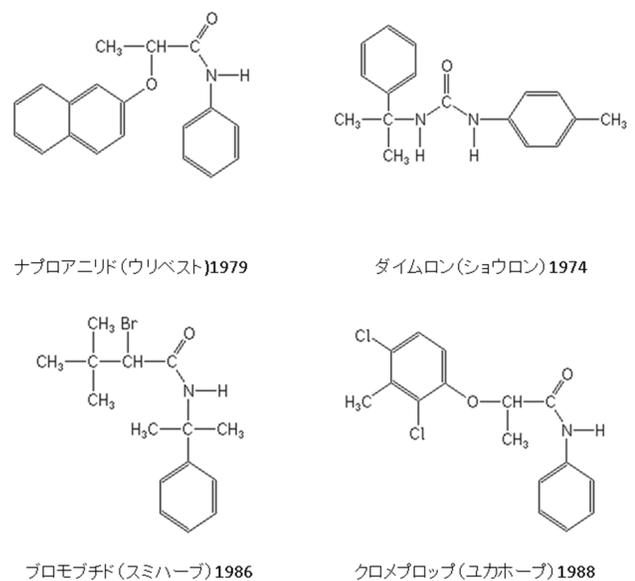


図 3.46 ナプロアニリド、ダイムロン、プロモブチド、クロメプロップ

こととなる。ピラゾレートはいわば一発処理剤の最初のきっかけ作った剤であると言える。

ピラゾレートは、植物の葉緑体に含まれる色素であるカロチノイドの生合成を阻害して枯死させるという特徴がある。作用機構は種々検討された結果、光合成電子伝達系をつかさどるプラストキノンの生合成系

で働く4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4HPPD)という酸化酵素を阻害することがわかっている。4HPPD阻害剤は、ピラゾレートの登場以来多くの会社が注目して研究開発を始めた結果、いくつかの化合物が見出された。代表的なものとして、昭和60年(1985)に石原産業が市販したピラゾキシフェン、昭和昭和62年(1987)に三菱油化が開発したベンゾフェナップが挙げられる。さらには化学構造が全く異なるが、作用機構が同じ除草剤としてイソオキサゾール系、トリケトン系の化合物が1995年以降に活発に開発されている。詳しくは成書<sup>(16)</sup>を参照願いたい。このようにピラゾレートは水稲用除草剤として新しい分野を作った剤である。この成果により、昭和60年度第32回大河内記念生産賞を受賞している。図3.47にこれら4HPPD阻害剤の構造式を示す。

水稲の広葉雑草を対象とした超大物薬剤が昭和62年(1987)に現れる。これがデュボン社によって開発されたベンスルフロンメチルである。この剤はヘクターあたり有効成分の使用量が50から75gと従来剤よりも二けた少ない薬量で効果を示すというまさに超高性能薬剤である。化学構造はスルホニルウレア(SU)構造を持つ新しいもので、作用機構もアセト乳酸合成酵素(ALS)を阻害するという新しいものでSU剤(ALS阻害剤)と称される。SU剤が最初にこの世に出たのは1982年に米国で市販された麦類の広葉雑草を対象としたクロルスルフロンであるがこのベンスルフロンメチルは構造改変をして水稲用として開発されたものである。この系統が発表されるや各社が、先行したデュボン社を追従して研究開発に乗り出した。その結果、日本では水稲用の薬剤として、日産化学がピラゾスルフロンを平成元年(1989)に、武田薬品がイマゾスルフロンを平成2年(1990)に、次いで日産化学はハロスルフロンを平成5年(1993)に相次いで開発、市販を開始した。その後もSU剤の開発競争は続き現在に至っている。この詳細は4.19を参照願いたい。

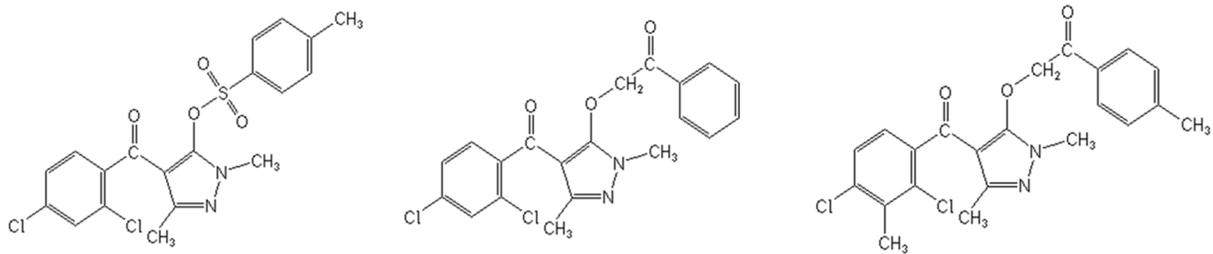
以上述べたように水稲除草剤は効果が格段に向上し

たヒエ剤、カヤツリグサ剤、そして広葉剤がこの年代に相次いで開発された。これらを混合して製剤化した水稲用除草剤が多数開発され従来剤を置き換えるとともに体系処理という複数回処理から、一発処理剤へと変革していった。一発処理剤のその後の進化については後述する。

最後に、水稲以外の分野(果樹、蔬菜、非農耕地など)の除草剤について述べる。

昭和55年(1980)にモンサントが開発したグリホサート(ラウンドアップ)が農薬登録された。この除草剤は、非選択の茎葉処理剤の範疇に属する。作用は遅効性ではあるが茎葉部に処理すると下方移行性があり、根まで枯死させるという大きな特徴がある。作用機構は、芳香族アミノ酸(フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン)の生合成酵素の5-エノールピルビルシキミ酸-3-リン酸合成酵素(EPSP)の阻害剤であることがわかっている<sup>(17)</sup>。土壌中では速やかに活性を失うので後作への影響がないため、果樹園の下草、蔬菜の畝間、非農耕地などで広範に普及した。一躍世界商品となり、国内でも年200億円を超える出荷があり、日本で最も売れている農薬となった。また米国ではグリホサート耐性の遺伝子をダイズ、トウモロコシなどの作物に組み込んで、本来非選択性であるグリホサートを使用しても作物には害を及ぼさない品種を作り出し、種子と除草剤をセットで提供するというビジネスが始まった。現在ではこれが広く普及している。

また、明治製菓は昭和59年(1984)に非選択性の除草剤であるビアラホス(ハービエース)を開発、農薬登録を市販した<sup>(18),(19)</sup>。この剤は放線菌(*Streptomyces hygroscopicus*)の産生する代謝産物で、醗酵生産によって得られる世界で初めての除草剤である。化学構造に炭素-リンの特異な結合をもつトリペプチドである。この剤の作用機構はアミノ酸のひとつであるグルタミンの生合成の阻害の結果蓄積するアンモニアによって毒性を示し殺草作用を示すことがわかっている<sup>(20)</sup>。農薬産業上のみならず、学術的価値も高いこの成果により昭

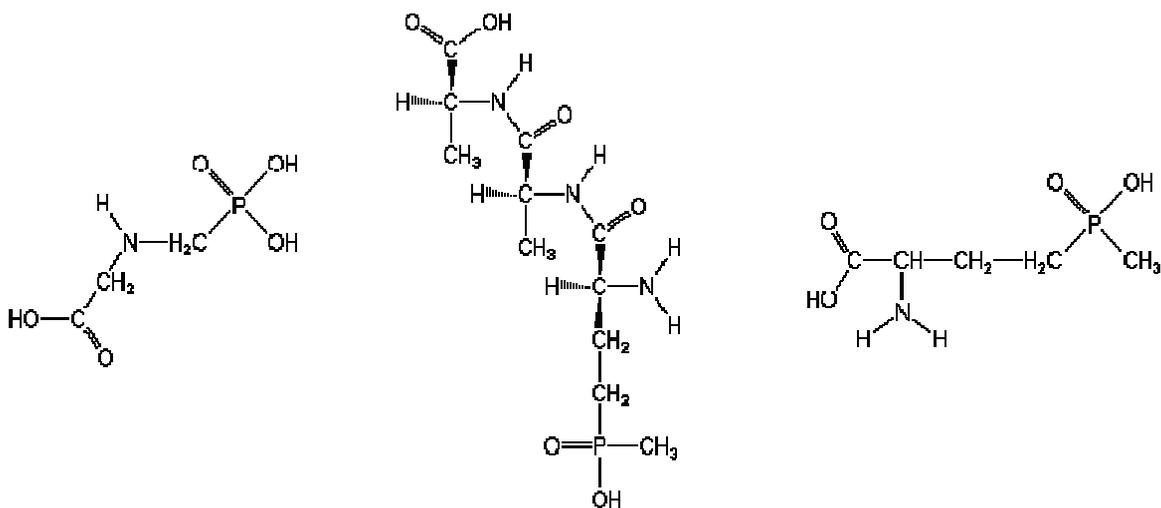


ピラゾレート(サンバード)1979

ピラゾキシフェン(パイサー)1985

ベンゾフェナップ(ユカワイド)1987

図 3.47 4-HPPD 阻害型除草剤



グリホサート(ラウンドアップ)

ビアラホス(ハービエース)

グルホシネート(バスタ)

図 3.48 非選択性の除草剤

和 63 年度第 35 回大河内記念生産賞を受賞したことを付け加える。なお、同年にヘキスト社によって類似構造をもつグルホシネート(バスタ)が農薬登録を取得したが、この剤もビアラホスと同じ作用機構を示す薬剤である。図 3.48 にこれらの構造式を示す。

日本曹達は昭和 55 年にイネ科雑草の除草剤であるアロキシジム(クサガード)を開発し、農薬登録を受けた。これに続いて同系統のセトキシジム(ナブ)を昭和 60 年(1985)に市販した。化学構造としてシクロヘキサンジオン構造を持つ全く新しい薬剤で、主に海外のテンサイ、ナタネ、ワタ、大豆などの市場に開発が進められた大型世界商品である。この骨格はその後大きな展開があり、いくつかの関連剤がその後開発されている。これについての詳細は、4.12 を参照願いたい。

また、石原産業は、昭和 61 年(1986)にフェノキシプロピオン酸構造をもつフルアジホップブチル(ワンサイド)を開発、農薬登録を取得した。これは、上述のセトキシジムと類似した作用すなわちイネ科雑草に選択性があるという特徴をもっている。また、日産化学は昭和 64 年(1989)に類似構造を有するキザロホップエチル(タルガ)を開発、市販した。この 2 剤は主要な市場が海外にあるため当初から海外展開を図り広く普及した。詳細は 4.17 を参照願いたい。

#### 引用文献

- (1) 昭和 46 年 11 月 30 日農林省令第 68 号
- (2) 農薬取締法施行令改正昭和 46 年 12 月 10 日政令第 368 号
- (3) 昭和 47 年 6 月 14 日 47 農政第 2538 号農林省通達
- (4) 千田：日本農薬学会誌 14 (3) p363 (1989)
- (5) 三浦：「新農薬開発の最前線」p61 シーエムシー出版(2003)
- (6) 竹下：雑草研究 49 (3) p220 (2004)
- (7) 竹下：植調 44 (12) p535 (2011)
- (8) 竹下：植調 45 (1) p29 (2011)
- (9) T. Yoshimoto, K. Igarashi, Y. Takasawa, M. Umemoto and T. Takematsu: CHEMTECH, 19, p431 (1989)
- (10) Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.: Research and Development in Japan Awarded the Okochi Memorial Prize 1987, The 33RD Technology Prize, p94 (1987)
- (11) 桐野：日本農薬学会誌 9 (3) p571 (1984)
- (12) 春原：雑草研究 45 (2) p124 (2000)
- (13) 中川ら：日本農薬学会誌 13 (2) p363 (1988)
- (14) 門谷ら：「日本の農薬開発」p291 日本農薬学会編ソフトサイエンス社(2003)
- (15) M. Ishida, K. Matsui, T. Yanai, K. Kawakubo, T. Honma, K. Tanizawa, M. Nakagawa and H. Okudaira: Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 36, p44 (1984)
- (16) 平井ら：「新農薬開発の最前線」p166 シーエムシー出版(2003)
- (17) 山下ら：「農薬の科学」p280 文永堂出版(1996)
- (18) 橘ら：「日本の農薬開発」p355 日本農薬学会編ソフトサイエンス社(2003)
- (19) 小川ら：明治製菓研究年報 13. P42 (1973)
- (20) K. Tachibana, T. Watanabe, Y. Sekizawa and T. Takematsu: J. Pestic. Sci., 11, p27 (1986)

### 3.4.5 成熟期から縮小の時代—規制強化が進むとともに、超高性能農薬の登場が続く— (平成2年(1990)から現在まで)

日本経済は平成3年(1991)にバブル景気が崩壊し、その後いざなぎ景気と言われる好循環があった。しかし景気回復の実感は乏しく、平成20年(2008)の9月に起こったリーマンショックにより再び景気が悪化し現在に至っている。失われた10年とも、失われた20年とも言われるほどに長期にわたる不景気が続いている。

農業環境はその間も低迷した。平成3年(1991)には牛肉、オレンジの輸入が自由化されるなどのことがあったために国内農業生産はますます弱体化した。食糧の自給率は年々低下し、昭和40年(1965)にカロリーベースで73%、生産額ベースで86%であったのが、平成23年(2011)にはそれぞれ39%、66%まで低下した。ただ自給率を見るには品目別にみる必要がある。数量ベースでの品目別の自給率(平成23年)を見てみると以下の通りとなる。ここで肉類、鶏卵、牛乳乳製品については飼料自給率を考慮していない数字であるがこれを見る限りでは、小麦、豆類を除けば自給率で50%を超えていることがわかる。

コメ	96%
小麦	11
いも類	76
豆類	9
野菜	71
果実	38
肉類	54
牛	43
豚	52
鶏	66
鶏卵	95
牛乳乳製品	65
魚介類	52

また、絶対的な食糧消費量も低下した。とくにコメは、消費量のピークが昭和37年(1962)に118.3kg/人・年であったのが年々低下し、平成23年(2011)には57.8kg/人・年まで低下した<sup>(1)</sup>。農業就業人口は、ピークの昭和35年に1,454万人だったが、平成24年には251万人にまで減少し、平均年齢も65.9歳と高齢化した<sup>(2)</sup>。

農業産業も農業環境に連動して停滞、減少の時期に

入る。前出の図3.41(a)に示すように出荷金額は平成8年(1996)の4,455億円をピークに減少が続き、平成23年(2011)には3,552億円と2割減少した。一方で食品の最終消費者である国民の食生活に対する安全、安心の関心が高まり、その対応として消費者保護の観点から「食品安全基本法」が平成15年(2003)に制定され、これに合わせて食品衛生法も改正された。

このような状況下で新農薬の開発のハードルはますます高くなり、新規剤の開発の成功確率が年々低くなった。このリスクを避けるために、海外においては大型の合併が進んだがその余波は日本にも波及し、いくつかの企業が農薬事業をあきらめて事業売却が進んだ。しかしこういう厳しい状況下でも日本発の新規農薬の登場は途切れることなく進んでいる。長いこと培ってきた農薬開発の技術基盤が日本企業に根付いていることの証であろう。

#### (1) 法規制の動き

平成2年(1990)にゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁を防止する目的で「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針」が環境省によって作られた。ゴルフ場では管理のために農薬が使われていたがこれに対する規制が後手に回っていたため、マスメディアでとりあげられ社会問題となっていた。この規制により農薬の適正使用が図られた。以降、環境省はゴルフ場の排水口から出る排水の農薬濃度の測定を毎年継続して行ってきた。平成2年の調査は、1,455のゴルフ場から46,000検体を測定したが、指針値を超過したものは10件(0.02%)であった。その後も年間10万検体を超えるサンプルの測定が実施されているが、基準値を超えたものは数件(全体の0.002%程度)にとどまり、2001年以降は基準値を超えたケースはゼロであった<sup>(3)</sup>、<sup>(4)</sup>。農薬の適正使用を徹底した成果と言えるが、この調査結果からわかるようにこの問題はもともと存在しなかったとも理解できよう。

平成12年(2000)に「有機農産物の日本農林規格(JAS)」が農林水産省によって定められた<sup>(4)</sup>。これは化学肥料や合成農薬を使用せずに旧来の天然の有機質の肥料や、農薬を復活させて生態系を保全させながら農産物を生産しようという社会的な流れの中で、有機栽培という定義があいまいなために市場で混乱が起こっていたことによる。この規格では化学的に合成された肥料、農薬を使用しないこと、遺伝子組み換え作物を使用しないことなどが厳密に定められており、それをクリアしたもののだけが「有機農産物」として

販売することが出来る。また、使用可能な肥料、土壌改良資材を規定しており、農薬については除虫菊、マシン油、石灰硫黄合剤、銅剤、ミルベメクテンなどの抗生物質、天敵、性フェロモン剤など、やむを得ない場合に限り使用することが出来るものが規定されている。ただ、現状では国内で収穫された有機農産物は、平成22年(2010)時点で全生産量の0.23%と少ない量にとどまっている<sup>(5)</sup>。

これに関連して、平成15年(2003)には化学肥料の窒素成分使用量および合成農薬の使用回数が慣行レベルの50%以下の条件で栽培された農産物を「特別栽培農産物」として表示、販売できる、という規則を定めた<sup>(6)</sup>。

次に「特定農薬」について述べる。これは農薬登録を受けていないが農薬としての効能があって、かつ人畜、水産動物に害を及ぼすことがないことが明らかなものについては「特定農薬」(特定防除資材ともいう)として指定し、農薬として取り扱う、という定めである<sup>(7),(8)</sup>。現在では、重曹、食酢、および地場の天敵(ナナホシテントウなど)が指定されている。

最後に、厚生労働省が平成18年(2006)に導入した「ポジティブリスト制度」について述べる<sup>(9),(10)</sup>。これは食品(農作物、加工食品、肉類、卵、乳製品、魚介類などすべての食品)中に残留する農薬、飼料添加物、動物薬(合わせて農薬等という)について、原則すべての農薬について残留基準値(一律基準値を含む)を設定して、食品中に基準値を超えて残留するときは販売、流通などを禁止する、というものである。これまでは「ネガティブリスト制度」となっていて、原則規制がない状態で、規制する農薬のみをリスト化して、その農薬を規制するというものであった。このため、輸入農産物については海外で使用されている農薬が日本では残留基準が設定されていないケースがあり、そういうものには規制ができない状態にあった。ポジティブリスト制度によって、残留基準が設定されていない農薬については「人の健康を損なうおそれのない量」として一律基準値0.01ppm(1億分の1)が設定されることとなり原則すべての農薬が規制できることとなった。

農薬は、使用基準に従って適正に用いられれば、残留基準を超えて食品中に残留することはなく、基準値以内の残留であれば人の健康に悪影響を及ぼすものではない。また、万一基準値を超えた食品を一時的に摂取したとしても、それは直ちに健康に悪影響を及ぼす、ということも意味しない。これは基準値の設定に際して、一生涯食べ続けたとしても影響がない量を基準に

して残留基準値が定められているからである。残留基準値、特に一律基準値は安全の基準というよりは、規制の目安(農薬が適正に使用されているかどうか)であると言える。

実際に我々が口にしている食品中の農薬残留の実態はどうなっているのだろうか。農林水産省、厚生省ほかが全国的な調査を実施しているがここでは厚生省が地方公共団体、検疫所における検査結果を集計して公表している概要を紹介する<sup>(11)</sup>。結論は農薬が検出された割合、基準値を超えた割合いずれもきわめて低い結果であった。農薬の適正使用の指導の効果が表れていると言える。

	農産物	加工食品
検査数	3,455,719	463,330
農薬検出数	9,804 (0.28%)	954 (0.21%)
内国産品	2,314 (0.36%)	29 (0.27%)
内輸入品	7,490 (0.27%)	925 (0.20%)
基準値を超えた数	417 (0.012%)	84 (0.03%)
内国産品	21 (0.003%)	0 (0.00%)
内輸入品	396 (0.014%)	84 (0.03%)

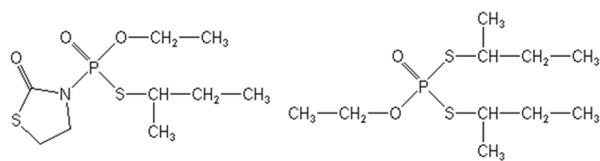
このように農薬の法規制は、環境汚染を防止すること、および最終消費者が口にする食品の安全性を確保することを主眼に整備されてきた。膨大な追跡調査の結果、現時点では問題点は見出されていないことから、農薬の適正使用の指導が成果を出していると言える。

## (2) 殺虫剤

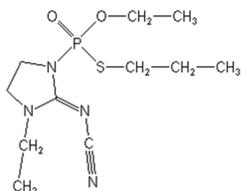
1990以降も高性能殺虫剤の開発が続くが、それまでの有機リン系、カーバメート系の時代から、新しい作用機構をもつ新規剤へと置き換わって行った。平成23年(2011)までの間に、新規に登録を受けた殺虫剤の有効成分(効果を示す化合物)の数は61剤ある(失効したもの、および天敵などの生物農薬は除く)が、そのうち日本企業の発明になるものは34剤(55.7%)であった。日本企業の高い研究開発力を示す好例である。ここでは日本発の主要な剤を中心に紹介する。

有機リン系については、土壌害虫(センチュウ)防除剤が3剤開発された。石原産業が開発したホスチアゼート(ネマトリン)は平成4年(1992)に登録を受けた<sup>(12)</sup>。FMC社は平成13年(2001)にカズサホス(ラグビー)を市販した。さらにアグロカネショウが開発したイミシアホス(ネマキック)は平成22年(2010)

に登録を受けた<sup>(13), (14)</sup>。カズサホスの有効成分は毒物であり哺乳動物に対する毒性が強いが、マイクロカプセル製剤（注1）にすることで劇物相当に毒性低減が図られている。他の2剤はいずれも哺乳動物に対する毒性は低く、選択的に蔬菜類のネグサレセンチュウ、ネコブセンチュウなどに効果が高い。土壌害虫の防除には燻蒸剤が用いられることが多いが刺激性が強いなど安全性の問題があることと、臭化メチルはオゾン層破壊の問題を抱えていることからこれとは別の化学的防除が望まれていた。ホスチアゼートは発売以来、広く普及し、出荷額で30億円を超える商品となっている。図3.49にこれらの構造式を示す。



ホスチアゼート(ネマトリン)      カズサホス(ラグビー)



イミシアホス(ネマキック)

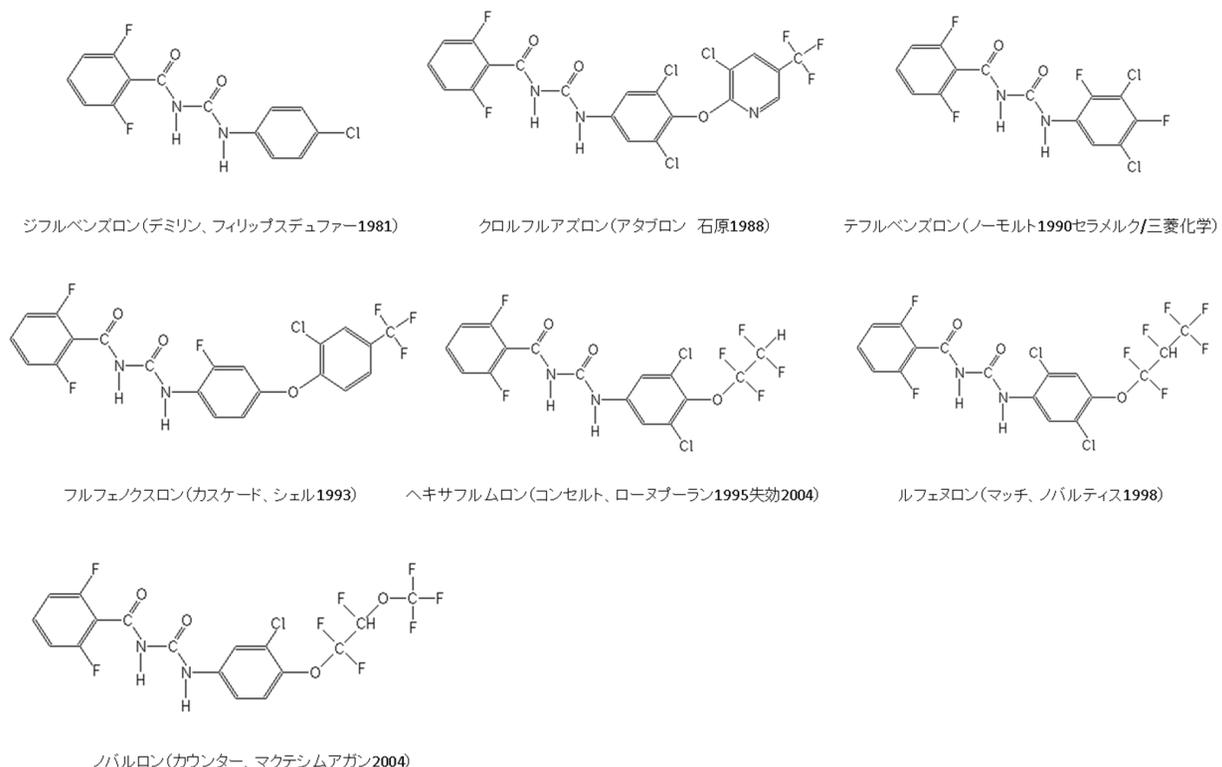
図 3.49 ホスチアゼート、カズサホス、イミシアホス

昭和58年(1983)に登場したフェンバレレート(スミサイジン)に代表される合成ピレスロイド系殺虫剤については前節3.4.4(3)でも触れたがこの年代の前半(1995)までに5剤が開発され、基幹的殺虫剤としてこの時代も普及が続いた。詳細は4.14と4.18を参照願いたい。

日本特殊農薬(現日本バイエル)の利部はイミダクロプリド(アドマイヤー)を発明し、平成4年(1992)に農薬登録を取得した。その作用機構が天然殺虫成分であるニコチンと類似していることからネオニコチノイド系と呼ばれる。この剤は世界で1,000億円を売り上げるといふ殺虫剤市場のトップに躍り出た。まさに超大型薬剤の登場である。これを登場をきっかけにしてその後平成14年(2002)までの10年間にそれぞれ特徴がある7薬剤が追随した各社によって集中的に開発された。これについては4.20を参照願いたい。

新しい作用機構で殺虫作用を示すもので、昆虫生育制御剤(Insect Growth Regulator IGR)と称されるものがこの時代になると盛んに研究され、多数の化合物が実用化された。チアジアジン骨格を持つプロフェジン(アプロード)は日本農薬が昭和58年(1983)に市場に投入した国産第一号のIGRである。詳細は4.13を参照願いたい。

IGRは昆虫に特有の生理すなわち脱皮、変態に作用し、機能をかく乱して殺虫効果を発揮する。種特異的



ジフルペンズロン(デミリン、フィリップスデュファール1981)

クロルフルアズロン(アタプロン 石原1988)

テフルペンズロン(ノームルト1990セラメルク/三菱化学)

フルフェノクスロン(カスケード、シェル1993)

ヘキサフルムロン(コンセルト、ローヌブーラン1995失効2004)

ルフェヌロン(マッチ、ノバルティス1998)

ノバルロン(カウンター、マクテシムアガン2004)

図 3.50 ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤

に働くので哺乳動物に対する安全性が高いこと、ミツバチなどの有用昆虫に対して安全である、という特徴を有する。反面、食毒として働くので遅効性であること、成虫には効果がないこと、甲殻類に影響が強いことなどのデメリットがある。

ベンゾイルフェニルウレア (BPU) 系化合物のジフルベンズロン (デミリン) がデュファーによって昭和56年 (1981) に市販されたのち、各社が注目してこの系統に参入し現在までに7剤が実用化されている。昆虫の表皮クチクラ層の成分であるキチンの生合成を阻害し、脱皮が妨げられることで効果を発揮する。これらを図 3.50 に示す。数字は登録年 (失効年) を示す。

昆虫ホルモンのひとつであるエクダイソン (脱皮、変態を誘導するステロイドホルモンで、脱皮ホルモン、前胸腺ホルモンとも言われる) をモデルとした IGR 殺虫剤がこの年代に開発された。ジベンゾイルヒドラジン骨格を有しており、果樹、蔬菜などの鱗翅目害虫の幼虫に優れた効果を示す。天敵や訪花昆虫に対しては選択性が高く影響が少ないという特徴を有する。まずロームアンドハースが平成6年 (1994) にテプフェノジド (ロムダン) の登録を取得し市場に出た。ついで、日本化薬と三共は共同開発によって、平成11年 (1999) にクロマフェノジド (マトリック) を市販した。さらにロームアンドハースは平成13年 (2001) はメトキシフェノジド (ファルコン) を開発、市販した<sup>(15)</sup>。幼虫が摂食すると、数時間で摂食行動を停止して脱皮を促進する結果、殺虫効果を発揮する。図 3.51 に構造式を示す。

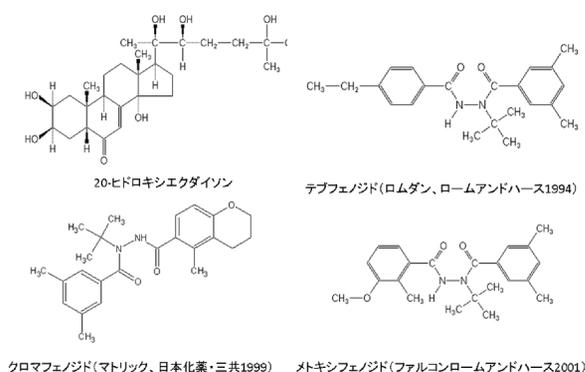


図 3.51 ジベンゾイルヒドラジン系殺虫剤

住友化学は平成7年 (1995) にピリプロキシフェン (ラノー) を開発、市販した。この剤は昆虫幼若ホルモン (Juvenile Hormone JH) と同様の活性すなわち変態を抑制して幼虫の成長を促進する作用により殺虫活性を発揮するという IGR である。同様の活性を持つ殺虫剤としては、メトプレングがハエ、蚊などを対

象とする防疫用として実用化され、またフェノキシカルブ (インセガー) がマーグ社によって平成2年 (1990) に鱗翅目害虫を対象に農薬登録を受けていた (平成16年に失効)。ピリプロキシフェンは、コナジラミ類、アザミウマ類、あるいはカイガラムシなど防除が難しい害虫に効果が高く、なおかつ光安定性もある。作用は、幼虫の変態阻害、蛹の羽化阻害、卵の孵化阻害と多彩であるが成虫には殺虫活性はない<sup>(16)</sup>。図 3.52 にこれらの構造式を示す。

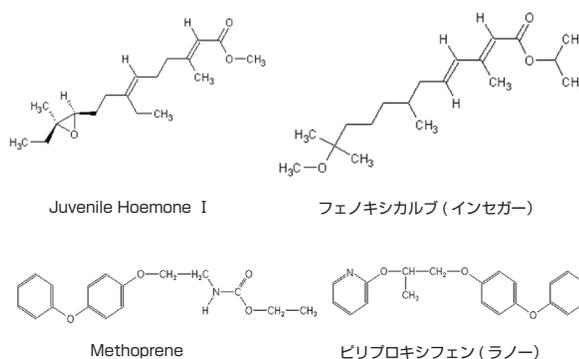


図 3.52 昆虫幼若ホルモン (JH)、および同様の活性を示す殺虫剤 (IGR)

ここでこの時代に登場した化学構造的にも作用機構の上からも新規な殺ダニ剤について述べる。前述のヘキシチアゾクス (ニッソラン) の登場 (昭和60年 (1985)) 以来現在に至るまでに15剤が農薬登録を取得した。そのうち5剤は海外メーカーの発明品であるが、残りの10剤はすべて国内メーカーの発明、開発によるものである。殺ダニ剤は世界的にみると比較的市場規模が小さく、また製品寿命も比較的短い。この理由で研究開発投資の回収が比較的難しく、大手海外企業は日本企業に比べてあまり力を注がない傾向がある。

ミルベメクチン (ミルベノック、コロマイト) は三共によって、北海道の土壌から分離された放線菌の産生する殺ダニ活性を有する抗生物質である。ミルベマイシン A<sub>3</sub> と A<sub>4</sub> の混合物で開発され、平成2年 (1990) に市販された。幅広いハダニ種に高い活性を示し、既存剤との交差抵抗性も認められないので果樹、蔬菜などに幅広く使用されている。作用機構は、神経系の GABA (γ-アミノ酪酸) 作動性の Cl<sup>-</sup> チャンネルにアゴニスト (注2) として作用し、チャンネルを活性化し致死させる。特筆すべきは、数ある殺ダニ剤の中でこの剤だけが抵抗性の発達が見られないことである。ミルベメクチンは施用されると速やかに消失することがこの抵抗性の発達を遅らせている一因であるといわれている<sup>(17)</sup>。この特徴から現在でも広く普及し

ている。詳細は井出らの文献<sup>(18)</sup>に詳しい。

レピメクチン（アニキ）は殺ダニ剤ではないが、ミルベメクチンと化学構造が類似しているのでここで合わせて紹介する。三共（現三井化学アグロ）が開発した殺虫剤で平成22年（2010）に農薬登録された。ミルベメクチンの構造を改変（13位にエステル構造を導入）して殺虫剤としての活性を追求した結果得られた。鱗翅目、半翅目、アザミウマ類の害虫に速効的に作用し、チョウの類に特に効果が優れている<sup>(19)</sup>。両剤の構造式を図3.53に示す。

ここでこの時期に相次いで登場したミトコンドリア電子伝達系複合体I阻害剤（METI）に分類される殺ダニ剤について述べる。日産化学は平成3年（1991）にピリダベン（サンマイト）を<sup>(20)</sup>、日本農薬は同年にフェンピロキシメート（ダニトロン）を開発、市販した<sup>(21)</sup>。その後、平成5年（1993）に三菱化学は、テブフェンピラド（ピラニカ）を<sup>(22)</sup>、さらに宇部興産/三共は平成7年（1995）にピリミジフェン（マイトクリーン）を<sup>(23)</sup>。ちょうど前述のヘキシチアゾクスが全盛期を迎えた1980年代後半以降にこれらの高性能剤がとってかわるよう登場したこととなる。これらの剤は1990年代前半に爆発的に普及し、殺ダニ剤市場の半分を占めるに至った。いずれも低薬量で効果を示すとともに、即効性があり、ハダニのすべての生育ステージに効くという特徴を有する。いずれの剤も呼吸系ミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害作用を持つことがわかっている。各社が独自に開発したこれらの剤が期せずして作用機構が同

一であることがわかった。市販してから数年後には交差抵抗性の発達が認められることとなり、漸減していく。

なお、この作用機構を持つ化合物で、殺虫剤として開発されたトルフェンピラド（ハチハチ）について合わせて紹介する。この剤は三菱化学と大塚化学との共同開発により、平成14年（2002）に農薬登録を受けた。鱗翅目害虫、半翅目害虫、アザミウマ類など広範囲の害虫に優れた効果を示すことから、広く普及している。さらには、ナス、スイカなどのうどんこ病にも効果がある。これらの構造式を図3.54に示す。

エトキサゾール（バロック）は八洲化学が開発、平成10年（1998）に農薬登録を取得した新規殺ダニ剤である。八洲化学はオキサゾリン骨格に着目して探索研究を行いエトキサゾールに到達した。ハダニの成虫には効果が低くないが、殺卵活性、若虫に対する活性は驚異的に強く、ppbレベルで活性を示す特徴を有しておりヘキシチアゾクスなどの既存剤の100倍程度の強さに達する。活性はヘキシチアゾクスと類似の脱皮阻害作用によるものとされるが詳しい作用機構は解明されていない<sup>(24)</sup>。

大塚化学はベンゾイルアセトニトリル系の全く新しい骨格の殺ダニ剤シフルメトフェン（ダニサラバ）を開発し、平成19年（2007）に登録を受け市販を開始した。作用はハダニ類に特異的で有用昆虫には効果を示さないという特徴があり、即効的でもある。作用機構はミトコンドリア電子伝達系複合体IIの阻害であると推測されている<sup>(25)</sup>。

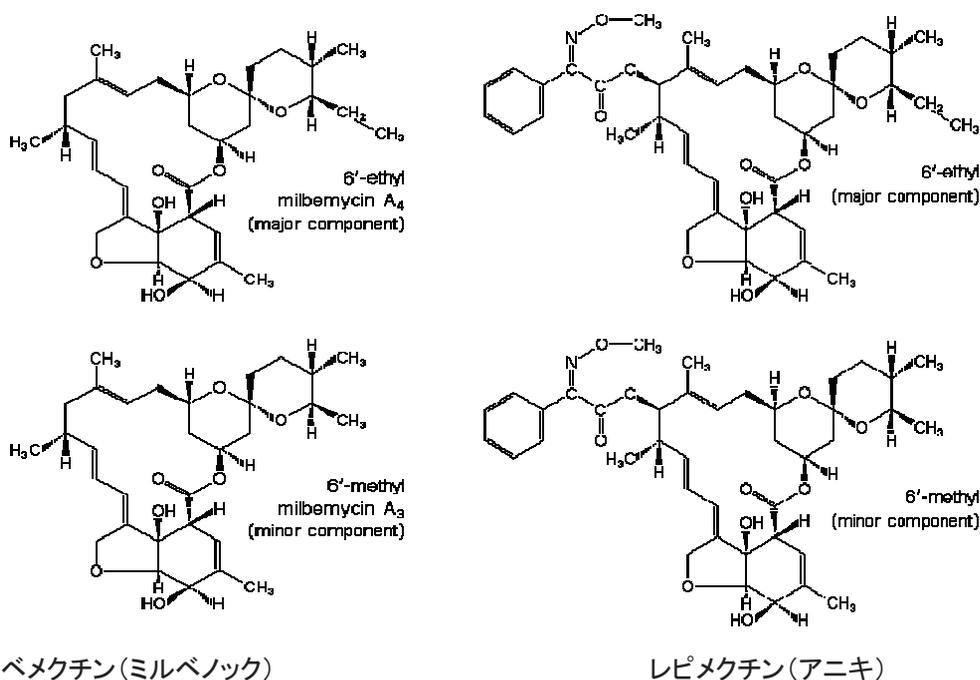
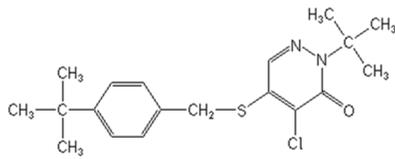
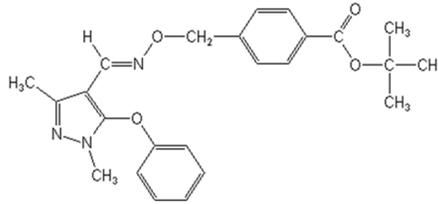


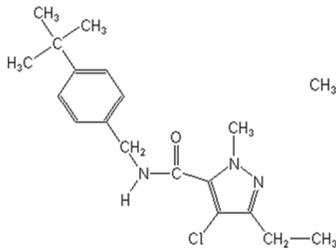
図 3.53 ミルベメクチンとレピメクチン



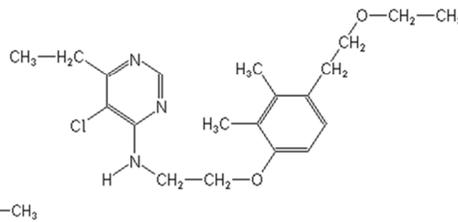
ピリダベン(サンマイト)



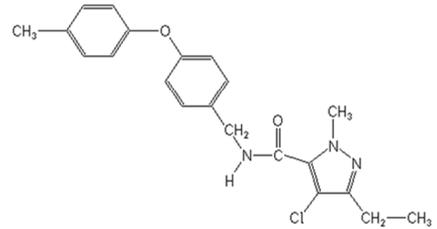
フェンピロキシメート(ダントロン)



テブフェンピラド(ピラニカ)



ピリミジフェン(マイトクリーン)



トルフェンピラド(ハチハチ)

図 3.54 METI 阻害剤

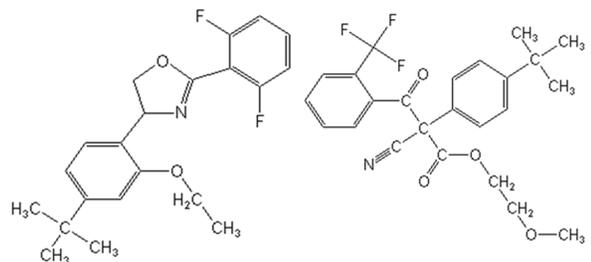
日産化学はアクリロニトリル骨格を有する殺ダニ剤シエノピラフェン(スターマイト)を發明、平成20年(2008)に農薬登録を取得した。シエノピラフェンは各種ハダニ類に殺卵活性が強く、既存剤との交差抵抗性も示さない。この剤も前述シフルフルメトフェンと同様にミトコンドリア電子伝達系複合体IIの阻害作用を有する<sup>(26)、(27)、(28)</sup>。

日本農薬は、強い殺ダニ活性を有するピフルブミド(試験場号NNI-0711)を平成24年(2012)の学会で報告している。現在開発中でまだ市販されていないが、この剤もミトコンドリア電子伝達系複合体IIの阻害作用を有するようである<sup>(29)、(30)</sup>。

以上述べた最近開発されたあるいは開発中の殺ダニ剤の構造式を図3.55に示す。

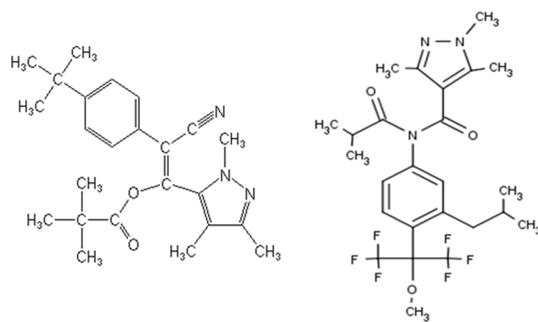
このように過去に考えられなかったほどの高性能な殺ダニ剤が順次開発されてきた。約120億円強の国内殺ダニ剤の市場はいまやこれらの高性能剤でシェアを分け合っているのが現状である。この間海外メーカーの開発剤もあるがこれらはいずれも日本メーカーが主導して国内開発をしたものである(アセキノシル、ピフェナゼート、フルアクリピリム)。まさに殺ダニ剤に関しては圧倒的に日本メーカー発の薬剤が主流を占めている。抵抗性との戦いが宿命としてあるため継続的に新規剤が求められており、さらなる発展が期待されるがハードルはますます高まっているのも事実である。今後も新しい作用機構の剤、あるいはソフトな薬剤で天敵などに安全な薬剤の登場に期待したい。

最後に、再び殺虫剤に話を戻す。最近、新しい化学



エトキサゾール(パロック)

シフルメトフェン(ダニサラバ)



シエノピラフェン(スターマイト)

ピフルブミド(NNI-0711)

図 3.55 1998 年以降に開発された日本発の殺ダニ剤

構造を有し、その作用機構も新しい殺虫剤が数多く登場している。その中で日本企業が發明、開発したものがいくつかあるのでこれを紹介する。

住友化学は鱗翅目害虫、アザミウマ類に効果の高いピリダリル(プレオ)を發明し、平成16年(2004)に農薬登録を取得、市販を開始した。鱗翅目害虫、アザミウマ類などに効果が強く、既存の有機リン剤、合成ピレスロイド、IGR剤に抵抗性を獲得した害虫にも効果が高い。作用機構の詳細はいまだ解明されていない

がこれまでにない新規な機構で働いていると考えられている<sup>(31)、(32)、(33)</sup>。

フロニカミド（ウララ）は石原産業によって開発されたフッ素含有ピリジン骨格を有する殺虫剤で、平成18年（2006）に国内登録を取得した。鱗翅目害虫には効果がないが、果樹、野菜のアブラムシ類、アザミウマ類に選択的に効果を示し、植物体内への浸透移行性がある。作用機構はわかっていないが既存のどのタイプにも属さないという<sup>(34)</sup>。

日本農薬は平成19年（2007）にこれまでにないフタル酸ジアミド構造をもち、全く新しい作用特性を有するフルベンジアミド（フェニックス）を開発、市販した<sup>(35)</sup>。この剤は果樹のハマキムシ類、野菜のヨトウムシ、コナガなどの鱗翅目害虫の専用剤として注目されている。効果は食毒として作用し、残効性も長いという特徴がある。作用はやや遅効的だが体がアコーディオン状に収縮する症状により致死に至る<sup>(36)</sup>。作用機構は、昆虫の筋肉の収縮をつかさどるリアノジン受容体（RyR）に作用するという。フルベンジアミドはRyRを活性化させて、その結果カルシウムイオンが筋肉に放出され、筋肉の収縮をもたらす殺虫効果を発現する。この作用機構については成書に詳しい<sup>(37)</sup>。フルベンジアミドの登場は世界の農薬メーカーを刺激し、各社が開発競争に入った。その中でデュポンは、同様の作用を示すクロラントラニプリロール（アセルプリン）の開発に成功し、平成21年（2009）に登録を取得した。この系統については現在各社が注力している分野であり、今後の展開が期待される。

メタフルミゾン（アクセル）は日本農薬が開発、

平成21年（2009）に登録を取得したセミカルバゾン構造を持つ殺虫剤である。野菜、茶の鱗翅目害虫に効果が高い。作用機構は、神経系のナトリウムチャンネルに作用するという報告がある<sup>(38)</sup>。このナトリウムチャンネルに作用するものとしては合成ピレスロイドが知られているが、メタフルミゾンは合成ピレスロイドに抵抗性を発達させた害虫にも効果があるので作用機構が異なっていると考えられている。この作用機構はデュポンが平成13年（2001）に登録を取得したインドキサカルブ（トルネード）<sup>(39)</sup>と同様である。化学構造もインドキサカルブのオキサジアジンを開環させた構造とみることが出来る。

日本農薬はキナゾリノン骨格を有するピリフルキナゾン（コルト）を平成22年（2010）に登録を取得した。この剤は果樹、野菜のアブラムシ類、カメムシ、アザミウマ類、カイガラムシ類に効果が高い。摂食、吸汁が出来なくなり、即効的に葉から落下するという昆虫行動制御剤（Insect Behavior Regulator、IBR）の範疇に入る薬剤である<sup>(40)、(41)、(42)</sup>。作用機構は不明であるが、平成10年（1998）に市販されたピメトロジン（ノバルティス）に類似している。また両剤の化学構造も部分的に類似している。日本農薬の研究陣は1980年代後半よりメトキシアクリレート系の殺菌剤の探索研究を行っていたが、その中間体を利用して合成されたアミノキナゾリン誘導体がアブラムシ類に殺虫活性があることを見出し、研究を開始した。また、上述のフルベンジアミドの合成中間体であるパーフルオロアルキル置換アニリン類を導入することによってこのピリフルキナゾンに到達したという。

上述の化合物の構造式をまとめて図3.56に示す。

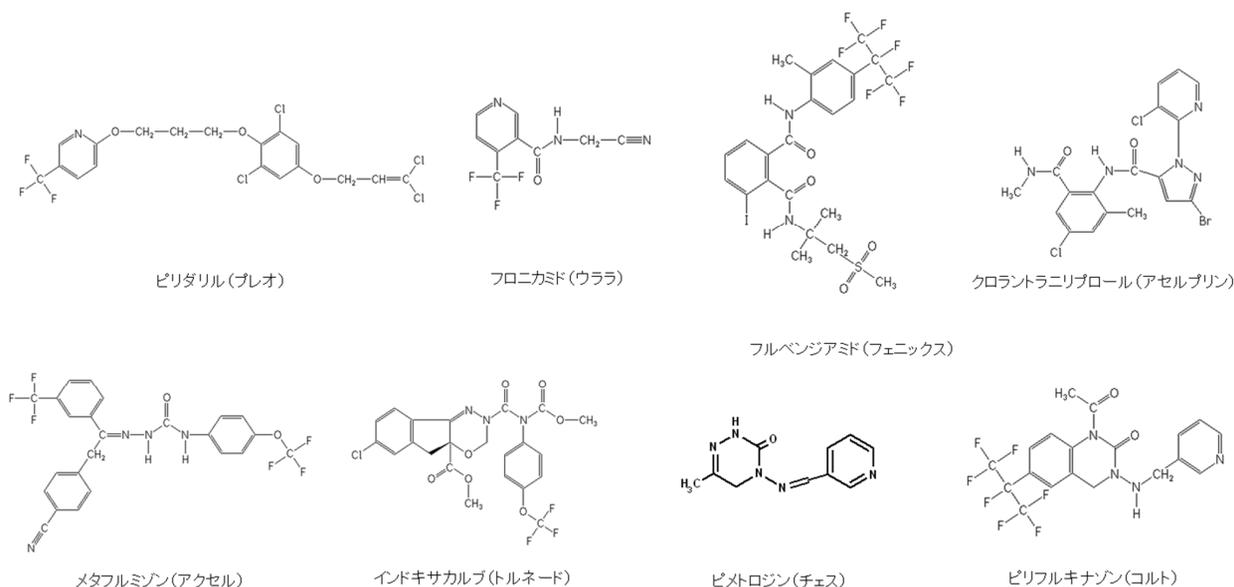


図 3.56 2000 年以降に開発された新規作用性の殺虫剤

以上述べてきたように、この時代は、高性能かつ哺乳動物に対する安全性と環境への影響が少ない薬剤が多数登場した。化学構造はこれまでにない新規構造であり、なおかつ作用特性、作用機構も新規なものが続々と開発されている。開発のハードルが高くなっていくにもかかわらず日本企業が見出した薬剤が多くを占めており、世界商品になっているものも多々あることは特筆に値する。既存剤に抵抗性を獲得した害虫が出現するなかで、作用機構の異なる薬剤の出現は常に求められており、今後の発展が期待される。

## 引用文献

- (1) 農林水産省 食糧自給率基礎資料 [www.maff.go.jp/j/zyukyu/zikyu\\_ritu/012.html](http://www.maff.go.jp/j/zyukyu/zikyu_ritu/012.html)  
2012年11月23日閲覧
- (2) 農林水産省 農林水産基本データ <http://www.maff.go.jp/j/tokei/sihyo/index.html>  
2012年11月23日閲覧
- (3) 農薬工業会：「農薬 Q&A」 p 211 (2010)
- (4) 農林水産省告示第 59 号 平成 12 年 1 月 20 日  
[http://www.maff.go.jp/j/jas/jas\\_kikaku/youki.html](http://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/youki.html)
- (5) 平成 22 年度有機農産物等の格付け実績  
[http://www.maff.go.jp/j/jas/jas\\_kikaku/pdf/jiseki\\_h22\\_241016r.pdf](http://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/pdf/jiseki_h22_241016r.pdf)
- (6) 農林水産省通知 食流第 3889 号 平成 4 年 10 月 1 日  
[http://www.maff.go.jp/j/jas/jas\\_kikaku/tokusai\\_a.html](http://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/tokusai_a.html)
- (7) 農林水産省・環境省告示第一号 平成 15 年
- (8) 「農薬概説 2011」p 300 日本植物防疫協会 (2011)
- (9) 厚生労働省「食品衛生法等の一部を改正する法律」平成 15 年法律第 55 号 平成 15 年 5 月 30 日公布
- (10) 服部：シンポジウム「ポジティブリスト制度の 5 年間」講演要旨 平成 23 年 1 月 17 日 日本植物防疫協会 (2011)
- (11) 厚生労働省：「食品中の残留農薬検査結果の公表について (平成 17~18 年度) 平成 24 年 10 月 29 日公表  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu2/121029-1.html>
- (12) 小柳ら：日本農薬学会誌 23, (2) p174 (1998)
- (13) 大崎ら：植物防疫 64, (5) p333 (2010)
- (14) アグロカネシヨウ株式会社：「農薬抄録 イミシアホス」農林水産安全技術センター (FAMIC)  
平成 19 年 12 月 10 日
- (15) 柳ら：日本農薬学会誌 31, (2) p182 (2006)
- (16) 波多腰ら：日本農芸化学会誌 77, (8) p730 (2003)
- (17) 青木ら：日本農薬学会誌 19, (3), S125-131 (1994)
- (18) 井出ら：三共研究所年報 45, p1 (1993)
- (19) 一ノ瀬：植物防疫 64, (9) p626 (2010)
- (20) 平田ら：日本農薬学会誌 20, (2), p213 (1995)
- (21) 濱口ら：日本農薬学会誌 20, (2), p203 (1995)
- (22) 岡田ら：日本農薬学会誌 25 (3), p310 (2000)
- (23) 植物防疫 50, (10) p41 (1996)
- (24) 鈴木ら：日本農薬学会誌 26, (2), p215 (2001)
- (25) 瀧井：「農薬からアグロバイオレギュレーターへの展開」p101 シーエムシー出版 (2009)
- (26) 瀧井ら：日本農薬学会第 31 回大会講演要旨集 p113,114 (2006)
- (27) IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry Kobe, Japan, Poster I -1-i-21C (2006)
- (28) 春山：「今月の農業」(8) p46 (2008)
- (29) 古谷ら：日本農薬学会第 37 回大会 講演番号 A304 (2006)
- (30) 中野ら：日本農薬学会第 37 回大会 講演番号 A305 (2006)
- (31) 土屋：日本農薬学会誌 30 (3), p278 (2005)
- (32) 坂本ら：日本農薬学会誌 37 (3), p283 (2012)
- (33) S. Saito, S. Isayama, S. Sakamoto, K. Umeda and K. Kasamatsu: Brighton Crop Prot. Conf. -Pests and Diseases, 1, p33 (2002)
- (34) M. Morita, T. Ueda, T. Yoneda, T. Koyanagi, S. Murai and N. Matsuo: Brighton Crop Prot. Conf. -Pests and Diseases, 1, p59 (2000)
- (35) T. Nishimatsu et al., The BCPC Congress 2005 Congress Proceedings, 1, p57 (2005)
- (36) M. Tohnishi et. Al., J. Pestic. Sci., 30, (4), p354 (2005)
- (37) 波多野：「農薬からアグロバイオレギュレーターへの展開」p75 シーエムシー出版 (2009)
- (38) V. L. Salgado et al., Veterinary Parasitology, 150, p182 (2007)
- (39) 鶴淵ら：日本応用動物昆虫学会誌 47, (1), p29 (2003)
- (40) M. Uehara, T. Shimizu, S. Fujioka, M. Kimura, K. Tsubata and A. Seo: Pestic. Sci., 55, p343 (1999)
- (41) 諏訪ら：第 53 回日本応用動物昆虫学会大会講演要旨 p132 (2009)
- (42) 諏訪ら：植物防疫 65, (3), p192 (2011)

(注1) マイクロカプセル製剤は、高分子膜で被覆したスラリー状の製剤で徐放性を目的として作られる。好ましくない毒性の軽減、作用の持続性（残効性）、作物に対する薬害の軽減などに効果がある。  
 (注2) アゴニストは、受容体（作用点）に本来作用する物質（この場合はGABA）と同じ働き（促進）をする物質のこと。

### (3) 殺菌剤

ここで1990年代以降に開発された主要な殺菌剤、とくに日本で開発されたものについて述べる。イネいもち病用途の殺菌剤については、戦後から水銀剤、有機塩素系、有機リン系、抗生物質など多様な作用特性をもつ剤が開発されてきた。この年代に入るとこれまでにない作用特性、作用機構を有する剤が登場した。

まずメラニン生合成阻害作用により効果を発揮するいもち剤について述べる。呉羽化学が昭和45年(1970)にフサライド（ラブサイド）を開発、市販した。これについては前節3.44(4)で述べたがMBI-Rと分類されて、第2世代のMBIと位置付けられている。その後、このフサライドとは異なる新規な化学構造を有しているMBI剤が1990年代の後半に登場した。以下に述べるこれらの剤はいもち菌のメラニン生合成の過程の中で、フサライドとは異なるステップすなわちシタロン脱水素酵素を阻害することからMBI-Dと呼ばれ、第3世代のMBIと位置付けられている<sup>(1)</sup>。

日本バイエルは平成9年(1997)にカルプロパミド（ウィン）を開発、市販した。発明者である利部は、イネのファイトアレキシン（注1）であるモミラクトンを誘導する物質（抵抗性誘導物質）として論文に発表された置換シクロプロパンカルボン酸誘導体に着目してその関連化合物を検討していた。一方で、同時に行っていた除草剤の探索研究の過程で、置換フェネチルアミンとかさ高いアルカンカルボン酸誘導体からなるアミド体はいもち菌に対する殺菌活性を見出したことから、この二つを組み合わせることで検討を重ね、カルプロパミドに到達したという（図3.57）。当初の狙いは抵抗性誘導作用だったが、結果的にはこの剤は抵抗性

誘導の効果は認められるが、むしろメラニン生合成阻害作用によるものである、ということが分かった<sup>(2)、(3)</sup>。数多く発表される論文に対する着眼力、それをリード化合物として展開するときの着想力、さらには、失敗の連続を克服する執着力の結果がこの成功につながったものと言える。利部はこの剤のほかに、世界商品となったイミダクロプリドとチアクロプリド（4.20を参照願いたい）の発明者でもあるが、これらを加えて3種類の新規剤をほぼ同時に発明している。この発明は天からの贈り物であろう、と回顧している<sup>(3)</sup>が、真の成功の理由は、贈り物だったわけではない。本人の頭の中にある“引出し”の中身の豊富さ、そこからアイデアを取り出す手順の良さ、さらにはもっとも重要な要素である不断の努力、そして運の良さ（セレンディピティー：成功をもたらす力）を持っていたという総合の結果であろう。

このカルプロパミドの登場に続いて、住友化学が平成12年(2000)にジクロシメット（デラウス）<sup>(4)</sup>を、そしてACCと日本農薬が同年にフェノキサニル（アチーブ）を開発、市販した。

また、武田薬品は平成3年(1991)にフェリムゾン（タケプラス）を開発、市販した。これはMBIとは異なった作用、すなわち、細胞膜に作用して菌糸の生育を抑制する作用により殺菌活性を示すとの報告がある<sup>(5)</sup>。これらの構造式を図3.58に示す。

次にエルゴステロール（糸状菌の細胞膜を構成する脂質成分で、スクワレンから生合成される。動物細胞のコレステロールに相当する）の生合成を阻害して殺菌作用を示す薬剤群（Ergosterol Biosynthesis inhibitor: EBI剤という）について述べる。1970年代にこの系統に属する殺菌剤が登場して以来、各社が次々と開発を進めてきた。植物体内への浸透性があり、予防効果だけでなく治療効果があること、ムギ類、大豆、蔬菜類、果樹などの幅広い重要病害に優れた効果を示すことから広く普及した系統である。1990年代以降、農業用殺菌剤の中で最も重要な薬剤群である。この系統は抵抗性の発達が緩やかであり、効果の低減リスクも比較的小さかったが、数多くの薬剤が長いこと使わ

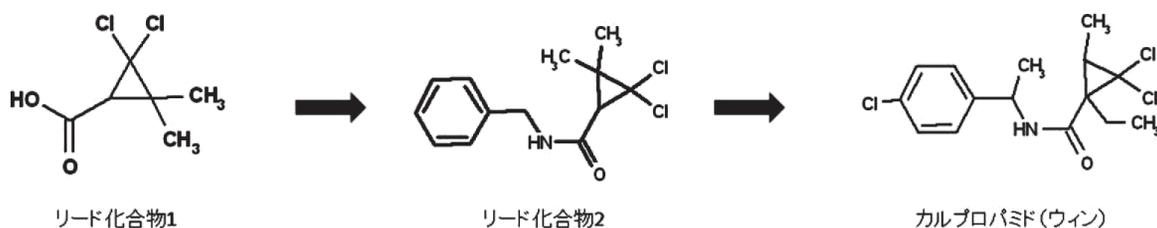


図 3.57 カルプロパミドとそのリード化合物

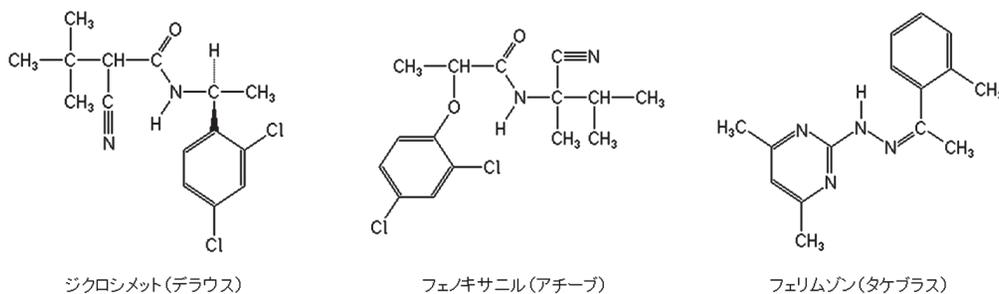


図 3.58 1990 年代以降に開発されたいもち病防除剤（メラニン合成阻害剤ほか）

れた結果、徐々に抵抗性の問題が顕在化してきている。2000 年以降はこの系統の研究開発は活発でない。

日本で最初に開発された EBI 剤はセラメルクが発明し、昭和 52 年（1977）に登録を取得したトリホリン（サブロール）である。その後バイエルが昭和 58 年（1983）にトリアジメホン（パイレトン）を市販した。これをきっかけに各社が開発に乗り出し、多数の剤が登場し、まさに 1980 年代の後半からの 20 年間は EBI 剤の開発ラッシュとなった。現在国内登録を有している EBI 剤は 20 に上る。そのうち日本企業が発明したものは 7 剤あり、それぞれ特徴を持っている。これらの構造式と開発メーカー、登録年を図 3.59 に示す。いずれもイミダゾール、トリアゾールなどの含窒素ヘテロ環構造を有しているのが特徴である。

1990 年代に入り EBI 剤の開発競争が一段落してきたが、ちょうどそのころに新しい作用機構の殺菌剤が登場した。これが天然ストロビルリンをモデルとしたストロビルリン系薬剤である。ストロビルリンは担子菌の一種 *Strobilurus tenacellus* から見出された抗菌性物質である<sup>(6)</sup>。化学構造にメトキシアクリレート構造を持つことが特徴である。日本で最初に農薬登録を受けたのは平成 9 年（1997）に BASF が開発したクレソキシメチル（ストロビー）である。ついでゼネカが開発したアゾキシストロビン（アミスター）が翌年平成 10 年に農薬登録を受けた。その後 20 社を超える企業がこの系統の開発競争に参入し、現在まで 10 剤が農薬登録を受けた。ストロビルリン系殺菌剤の時代に入ったと言える。このうち日本企業が開発したのは 2 剤ある。これらの剤を図 3.60 に示す。

塩野義製薬は、メトミノストロビン（オリブライト）を発明し平成 10 年（1998）に市販した。これはイネいもち病を始め紋枯れ病葉枯れ病など、水稻の病害に幅広く効果がある。塩野義の研究陣は除草剤のイソオキサゾール誘導体の展開を行っていた時に、弱いながら殺菌活性があったことに着目して検討を続けた。さらにこのヘテロ環構造を開環させたものを展開させてメトミノストロビンに到達した<sup>(7)</sup>。

また、ごく最近の平成 24 年（2012）にクミアイ化学がピリベンカルブ（ファンタジスタ）の農薬登録を取得した。この剤は果樹、野菜など広範囲の幅広い病害に適用があるとともに、ストロビルリン系薬剤に抵抗性を発達させた病菌にも効果が高いという特徴があるという<sup>(8), (9)</sup>。まだ登録を取得したばかりなので今後の普及が期待される。

以上述べたストロビルリン系の作用機構は、ミトコンドリア（注 2）中の電子伝達複合体 III（Qo）を阻害することによって菌の呼吸を阻害するということがわかっている。

この作用はもともと糸状菌が作り出すストロビルリンによるものであることは上述したが、この糸状菌自身はこれによって呼吸が阻害されているわけではない。作用点での感受性が低いなどなんらかの防御機構があるとの報告がある。コムギのうどんこ病や、キュウリのべと病などでこの系統の薬剤の抵抗性の発達が進んできていることを考えると、この防御機構が関連しているかもしれない。

以上述べた EBI 剤とストロビルリン系剤のほかにも、日本企業が発明した殺菌剤が 2000 年代に入り数多く登場してきた。これらはいずれも作用機構が上述の 2 系統とは異なっており、既存剤に抵抗性を発達させた病菌にも効果を発揮するのが特徴である。

石原産業は平成 13 年（2001）にシアゾファミド（ランマン）の農薬登録を取得して販売を開始した。重要病害であるジャガイモ疫病やブドウのべと病（いずれも卵菌類）に有効である。国内はもとより、海外でも展開を図り 16 か国で販売されている。特許で殺菌活性が知られているシアノイミダゾールやベンズイミダゾール構造に着目して構造展開をはかりシアゾファミドに到達した。作用機構はストロビルリン系と同じ呼吸系の阻害剤であるが、異なる部位（電子伝達複合体 III（Qi））に作用していることがわかっている<sup>(10)</sup>。

日本曹達は平成 14 年（2002）にオキシムエーテル構造を持つシフルフェナミド（パンチョ）を開発、登録を取得した。ムギ類、野菜類、果樹のうどん粉病な

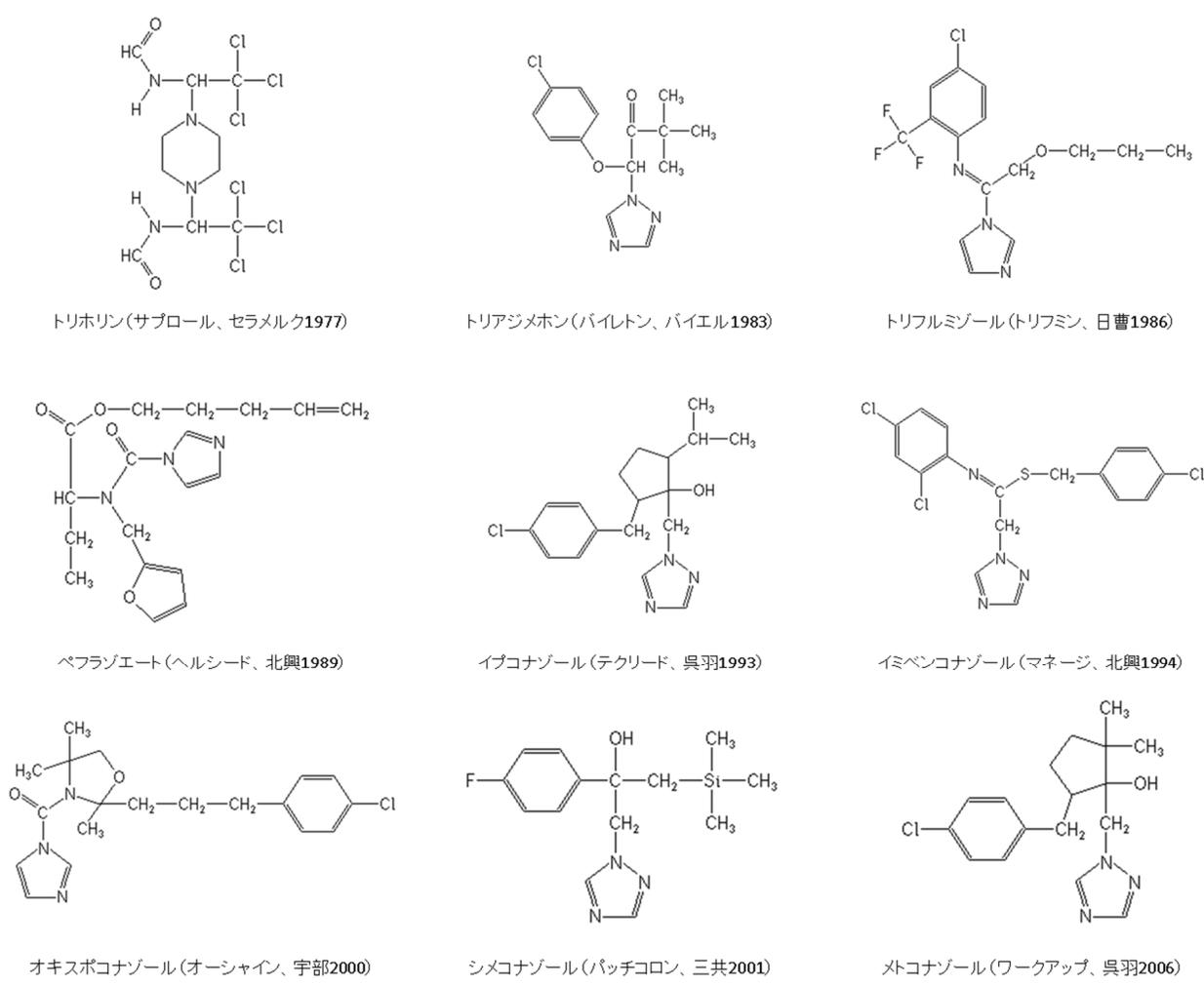


図 3.59 エルゴステロール生成阻害剤 (EBI)

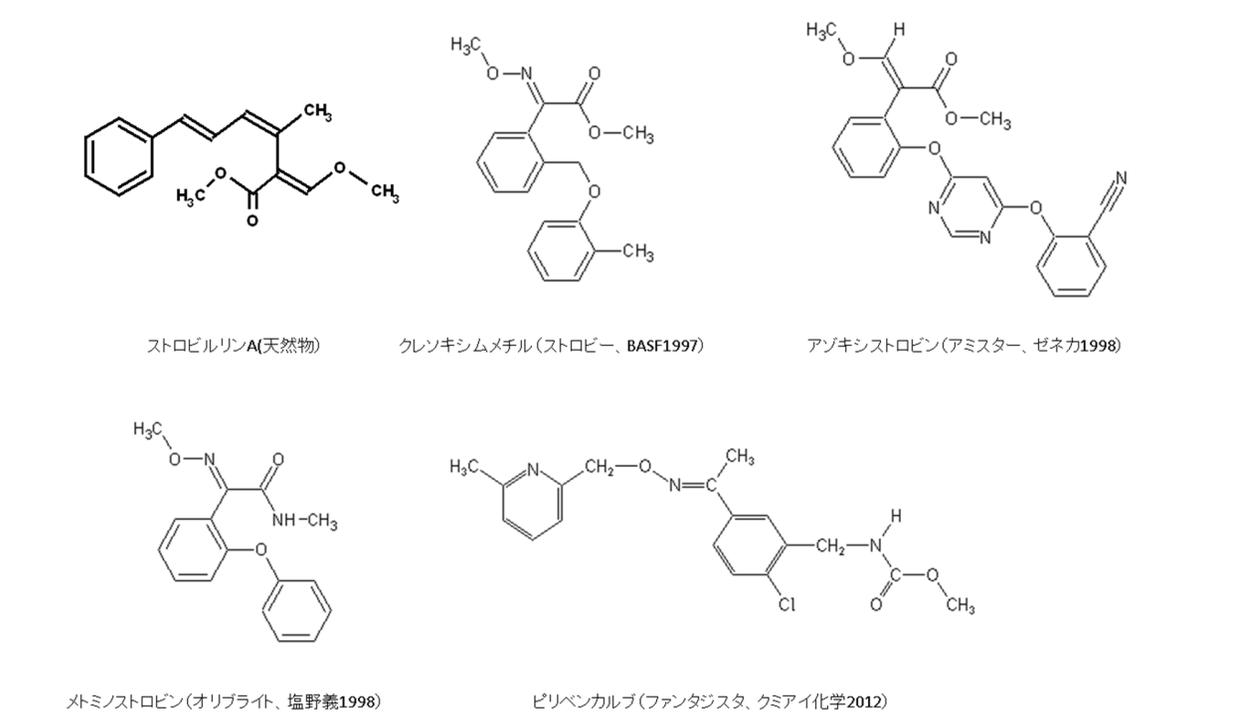


図 3.60 代表的ストロビルリン系殺菌剤

ど幅広い効果を持ち、かつ既存剤に抵抗性を示す病害にも効果があるという特徴を持つ。日本曹達は除草剤のアロキシジムの開発に際してオキシムエーテルの合成の知見があり、これを既存殺菌剤に応用することでこの剤に到達したという。作用機構は既存剤とは異なる新しい作用によるものであるが、詳細はいまだ解明されていない<sup>(11)</sup>。

クミアイ化学は平成19年(2007)にベンチアバリカルブイソプロピル(マモロット)を開発、市販した。これはアミノ酸のバリンのアミドカーバメート構造をもつ疫病、べと病に対して予防効果と治療効果を併せ持つ剤である。バイエル社のバリン誘導体の殺菌活性に関する特許を基に構造の展開を行い、ベンゾチアゾール骨格をもつ本剤に到達した。作用機構は細胞壁の生合成を阻害しているという報告がある<sup>(12)、(13)</sup>。

日産化学はスルファモイルトリアゾール骨格を有するアミスルプロム(ライメイ)を開発して、平成20年(2008)に市販した。疫病、べと病に効果が優れており、速やかに植物体内に浸透することで予防効果が高い<sup>(14)、(15)</sup>。作用機構は上述のシアゾファミドと同様の呼吸系の阻害によって効果を発現するようであるが詳細な報告はない。化学構造的にはスルファモイル基を有するアゾール骨格を持つ点で両者は類似している。

三井化学は平成20年(2008)にカルボン酸アミド構造を持つベンチオピラド(アフエツト)を開発、市販した。灰色かび病、うどんこ病、葉かび病、黒星病、モニリア病など幅広い病害に優れた活性を示す。また、既存剤に抵抗性を発達させた病菌にも効果が高

い。作用機構は呼吸系における電子伝達複合体IIのコハク酸脱水素酵素の阻害である<sup>(16)、(17)</sup>。この作用機構を持つカルボン酸アミド系の殺菌剤はクミアイ化学のメプロニル(バシタック、1981登録)、日本農薬のフルトラニル(モンカット、1985登録、住友化学のフラメトピル(リンパー、1996登録)などがすでに開発されているが、ペンチオピラドはこれらの剤が効きにくい病害にも効果が高い。また、最近問題になってきたEBI剤やストロピルリン系薬剤に抵抗性を発達させた病害に対しても効果がある。

石原産業はピリオフェノン(プロパティー)の販売を英国で開始した。これはベンゾイルピリジン骨格を持つ殺菌剤で、コムギ、キュウリなどのうどんこ病に優れた効果があるという<sup>(18)、(19)</sup>。この剤は病原菌の吸器、分生子の形成阻害および二次付着器、菌糸の形態以上を引き起こすことにより殺菌作用を示す。化学構造としてはBASFが開発したメトラフェノンのベンゼン環をピリジン環に変換させたもので、石原産業が得意とするピリジン化学の蓄積の成果といえる。日本ではまだ農薬登録がなされていない。以上述べた2000年代に日本企業が開発した新規殺菌剤を図3.61に示す。

以上述べたように、1990年以降の殺菌剤の状況は大きな展開を見せた。メラニン生合成の阻害剤の新しいタイプであるMBI-D剤、幅広い病菌に効果が優れたエルゴステロール阻害剤(EBI)、そしてストロピルリン系殺菌剤が相次いで登場した。さらには、作用機構も化学構造も新しい殺菌剤が数多く登場した。これらのうち日本企業が開発した薬剤が多くを

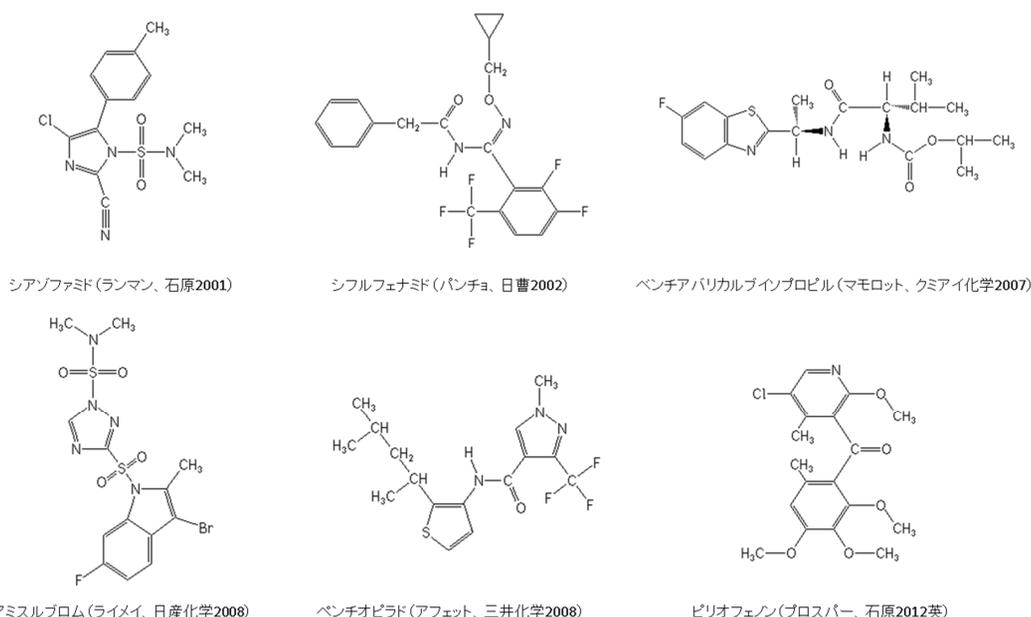


図 3.61 2000 年以降に開発された新規殺菌剤

占めていることは特筆すべきであろう。病菌が抵抗性を獲得するという本質的な課題を抱えている中で、同一の作用機構で働く薬剤の連続使用を避ける、あるいは使用量そのものを減らすなどによって抵抗性の発現をある程度は遅らせることが可能であるがそれも限界があろう。開発する企業から見れば、薬剤の高活性を追及すると同時に、安全性の確保、環境への影響評価などクリアすべきハードルがますます高くなっているが、新しい作用機構で働く新規な殺菌剤の開発は常に求められている。

## 引用文献

- (1) 三浦：「新農薬開発の最前線」p49 シーエムシー出版 (2003)
  - (2) 倉橋ら：日本農薬学会誌 24, (2) p204 (1999)
  - (3) 利部：有機合成化学協会誌 58, (6) p6060 (2000)
  - (4) A. Manabe, K. Maeda, M. Enomoto, H. takano, T. Katoh, Y. Yamada and Y.Oguri: J. Pestic. Sci., 27, (3) p257 (2002)
  - (5) 松浦ら：日本農薬学会誌 19, (4) pS197 (1994)
  - (6) T. Anke et al., J. Antibiot. 30, p806 (1977)
  - (7) 益子ら：日本農薬学会誌 26, (2) p203 (2001)
  - (8) S. Kataoka, M. Takagaki, T. Nakano, K. Kaku, S. Fukumoto, S. Watanabe, K. Nozaki and T. Shimizu: 11th IUPAC International Congress of Pesticide chemistry, Book of Abstracts (2), 138 (2006)
  - (9) S. Kataoka, M. Takagaki, K. Kaku and T. Shimizu: J. Pestic. Sci. 35, (2) p99 (2010)
  - (10) 大島ら：日本農薬学会誌 29, (2), p147 (2004)
  - (11) 佐野ら：日本農薬学会誌 32, (2), p151 (2007)
  - (12) Y. Miyake, J. Sakai, M. Shibata and K. Nagayama: British Crop Prot. Conf., 1, p105, (2005)
  - (13) 境ら：日本農薬学会誌 35, (4), p501 (2010)
  - (14) 高橋ら：日本農薬学会第 32 回大会講演要旨集 SI3 (2007)
  - (15) 真鍋ら：「農薬からアグロバイオレギュレーターへの展開」p36 (2009)
  - (16) 櫻井ら：日本農薬学会誌 36 (4), p520 (2011)
  - (17) 勝田：日本農薬学会第 32 回大会講演要旨 SI9 p33 (2007)
  - (18) 特開 2004-168757 (石原産業)
  - (19) ファインケミカル 39, (10) p43 (2010)
- (注1) ファイトアレキシンは植物が病菌などに感染してストレスを受けた時に植物体内に産生する抗

菌性 2 次代謝産物をいう。ファイト (phyto) は植物、アレキシン (alexin) は防御物質を意味する。  
(注2) ミトコンドリアは、細胞中に含まれる小器官で、その内膜に呼吸をしてエネルギーを産生するための電子伝達系をつかさどる複合体 (酵素) が存在する。

## (4) 除草剤

除草剤についての 1990 年代以降の進展について見よう。水稲用ヒエ剤については、前節 3.4.4 (5) で述べた剤に加えて多くの高性能の剤が登場した。

1990 年代の後半に作用機構研究が進展した。従来タンパク合成阻害作用によるとされてきたクロルアセトアミド系除草剤 (ブタクロール、プレチラクロールなど) が、脂肪酸合成系における超長鎖脂肪酸の炭素鎖延長合成酵素 (Very-Long-Chain Fatty Acid Elongase: VLCFAE) の阻害によるものであることがはっきりしてきた<sup>(1), (2)</sup>。この範疇に入る薬剤が多数開発された。

徳山曹達 (現トクヤマ) は昭和 55 年 (1980) に農薬の研究開発に参入し、宇都宮大学との共同研究を開始した。クロルアセトアミド系除草剤に種々の複素環を導入する検討を行い、最終的にチオフェンを導入したテニルクロール (アルハーブ) に到達し、平成 5 年 (1993) に登録を取得した。既存のクロルアセトアミド系の除草剤よりも数倍活性が高く、ノビエだけでなくカヤツリグサ、コナギなどにも効果が高い<sup>(3), (4)</sup>。

保土ヶ谷化学は平成 7 年 (1995) にエトベンザニド (キックバイ) を開発、市販した。ヒエに選択的に効果があり、混合剤として使用される<sup>(5)</sup>。

中外製薬はカフェンストール (ハイメドウ) を発明、平成 8 年 (1996) に市販を開始した。ヒエの 2.5 葉期まで効果があり、残効性も長く、混合剤の母剤として広く普及している。平成 10 年には 45 万ヘクタールを超える面積に使用されている大型除草剤となった。またシバにも適用がある。除草剤として新規なカルバモイルトリアゾール骨格をもっている<sup>(6), (7)</sup>。

インダノファン (トレビエース) はオキシラン環とインダンジオン骨格を結合した新規の水稲用除草剤である。三菱化学はオキシラン構造をもつダウのトウモロコシ用の除草剤トリディファン (現在は使用されていない) に着目して独自の化合物展開を図り、これまでの除草剤にない新規構造をもつインダノファンに到達し、平成 11 年 (1999) に登録を取得した。ヒエの 2.5 葉期および広葉雑草に 120-150g/ヘクタールという低薬量で優れた効果を発揮する<sup>(8), (9)</sup>。

フェントラザミド (イノーバ) は日本バイエルが発明し

た水稲用の除草剤である。平成 12 年（2000）に登録を取得、混合剤の主成分として市販された以降急速に普及し、基幹ヒエ剤として位置づけられる薬剤となった。ユニロイアルが最初にテトラゾリノン骨格の除草活性を明らかにしたが、この構造を改良することによりヒエに対する除草活性を飛躍的に増大させた<sup>(10)</sup>。

クミアイ化学は水稲ヒエほか一年生雑草に効果が優れているフェノキサスルホンを開発、平成 24 年初に農薬登録申請を行った。今後の普及が期待される剤である。スルホニル基で置換されたイソキサゾリン系の構造をもち、100~250g という低薬量で効果が優れているという。また、クミアイ化学は類似した化学構造をもつピロキサスルホンを同時期に開発した。この剤はコムギ、トウモロコシ、ダイズなどの主要作物には安全性が高く、シロザ、イチビなどの広葉雑草に効果が強く、さらには、近年問題になっているグリホサート耐性の雑草にも効果が高いという特徴がある。ピロキサスルホンは 2011 年にオーストラリアで、2012 年には米国で登録されている<sup>(11)、(12)、(13)</sup>。

ここで述べた薬剤はいずれも先に述べた VLCFAE の阻害作用によって効果を発揮する剤である。それぞれの化学構造が多岐にわたっているが、このことは今後も同様の機構で働く全く別の新しい化合物が見出される可能性を秘めており、今後の進展が期待される。新規薬剤の発明にとって、ターゲットとすべき作用機構を研究することの重要性を物語る好例であろう。これら VLCFAE 阻害剤を図 3.62 に示す。

次に 1990 年後半から活発に研究されているカロチノイド合成（4-HPPD）を阻害して作用を発現する剤

について述べる。4-HPPD については 3.4.4 (5) で触れたが、三共が昭和 54 年（1979）に開発したピラゾレート（サンバード）の登場が嚆矢となる。その後 1980 年代後半になってピラゾール骨格をもつ除草剤が日本企業の手によって開発された以降はこのピラゾール誘導体の開発は行われていない。その後、代りに登場したのがトリケトン誘導体のベンゾピシクロン（ショウエース）でエス・ディー・エス・バイオテック（SDS）によって見出され、平成 13 年（2001）に農薬登録を受けた。トリケトン構造を持つ化合物が除草活性を有することは 1980 年代から知られていたが SDS は開発目標を水稲用途において検討を開始した。構造変換を重ねた結果、この系統で初めて水稲分野に適用性の高いベンゾピシクロンに到達した。200~300g/ヘクタールの薬量で一年生広葉雑草、多年生雑草に優れた効果を示す<sup>(14)、(15)、(16)</sup>。とくに SU 系除草剤に抵抗性を獲得したイヌホタルイ、コナギなどの雑草に効果が高いという特徴があることから急速に普及し、平成 21 年（2009）には 50 万ヘクタールに使用されるようになった。また、これとは別にバイエルはテフリルトリオン（マイティーワン）を平成 22 年（2010）に、シンジェンタはメソトリオン（カリスト）を同年に開発、市販を開始した。

この 4-HPPD 阻害剤は、このトリケトン骨格を持つ剤の登場以降、活発に研究がおこなわれている分野である。今後の展開が期待される。

最後にこの時代に大きな進展を遂げた光色素（クロロフィル）生合成阻害により殺草活性を示す除草剤の進展について述べる。この作用を示す化合物の歴史は

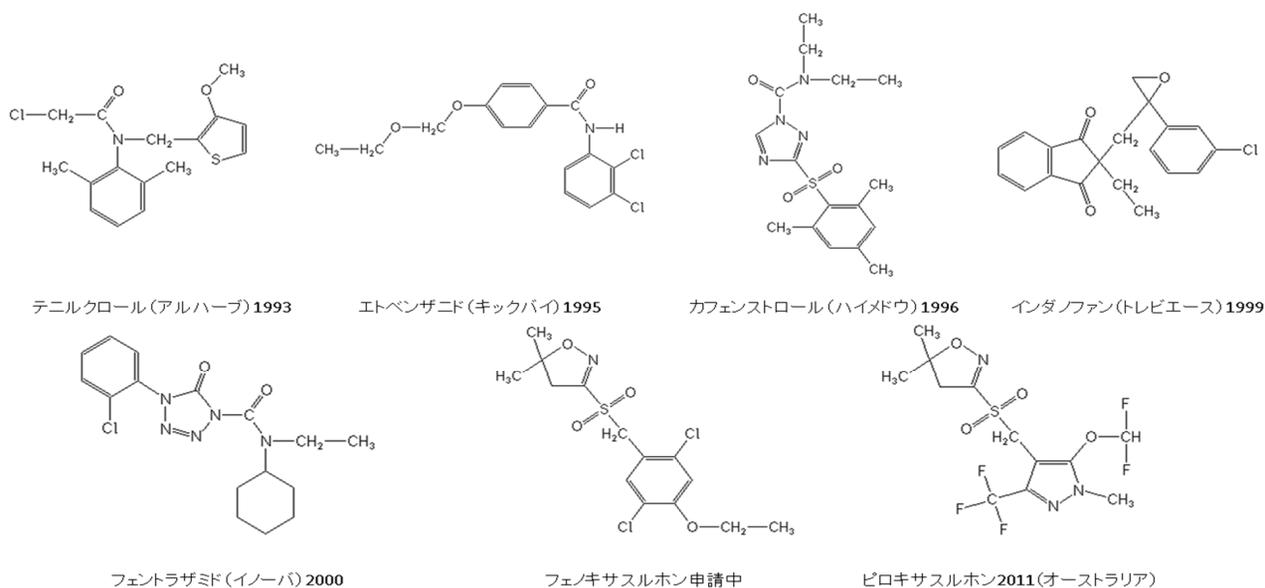
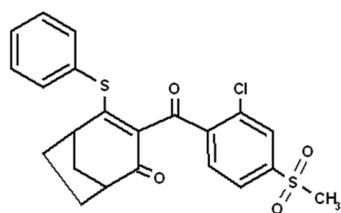
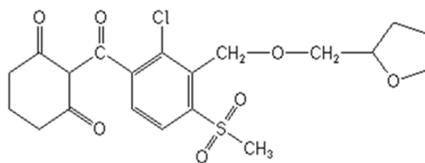


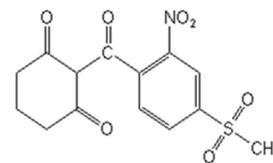
図 3.62 1990 年以降に開発された VLCFAE 阻害剤



ベンゾビスシクロン(ショウエース2001)



テプリルトリオン(マイティワン2010)



メントリオン(カリスト2010)

図 3.63 2000 年以降開発されたトリケトン系 4-HPPD 阻害剤

古く、ジフェニルエーテル系除草剤に遡る。4.5 でも触れるが NIP (昭和 38 年に登録)、CNP (昭和 40 年に登録) そしてクロメトキシニル (X-52) は除草活性を発現するには光の存在が必要であり、当時は光要求型除草剤と言われていた。その後、化学構造は全く異なるオキサジアゾン (ロンスター) が昭和 47 年 (1972) にローヌプーランによって開発された。この剤は現在でも水稲用除草剤として使用されている。また、三菱化学 (当時は三菱化成) が昭和 56 年 (1981) に環状イミド構造をもつクロルフタリムを發明、市販した。この剤は芝生用途の除草剤として現在も使われている。これらの化学構造は全く異なるものであるが、ジフェニルエーテル系と同様の光要求型の範疇であった (図 3.64)。

1980 年代後半になり、これらの作用は、葉緑素 (クロロフィル) の生合成過程におけるプロトポルフィリン IX の合成酵素であるプロトポルフィリノーゲン IX 合成酵素 (protoporphyrinogen-IX oxidase: PPO) を阻害する結果、光増感作用で産生する活性酸素によって植物が枯死することによるものであることが明らかになった<sup>(17), (18), (19)</sup>。この PPO 阻害剤は、その後各社が開発競争に入り多くの剤が開発された。

住友化学は、フルミクロラックベンチル (Resource) を 1994 年にダイズ用の除草剤として開発<sup>(20)</sup>、さらにフルミオキサジン (スミソーヤ) を平成 12 年 (2000) 年に国内登録を取得した。米国でも 2001 年にダイズ、ピーナッツ用途で登録を取得している<sup>(21)</sup>。

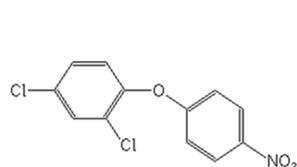
科研製薬はペントキサゾン (ベクサー) を水稲のヒ

エヤ広葉雑草用途で開発、平成 9 年 (1997) に市販した。一年生雑草全般に効果があり、スルホニルウレア剤に抵抗性を獲得したアゼナ類、ミズアオイ類にも効果が高いという特徴を持つ<sup>(22)</sup>。現在では 40 種類に上る混合剤が開発されており、水稲用除草剤のヒット商品となった。

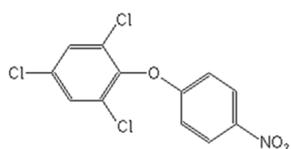
日本農薬は平成 11 年 (1999) にピラフルフェンエチル (エコパート) を開発、市販した。この剤はスルホニルウレア並みの低薬量 (6-12g/ヘクタール) でムギ類の広葉雑草 (ヤエムグラなど) に効果が高い。海外でも欧州で登録を取得している。この剤は化学構造的にも従来の PPO 阻害剤とは異なり、ベンゼン環がヘテロ環の炭素原子と結合している (C-C 結合) ことが特徴である<sup>(23), (24)</sup>。

クミアイ化学は、平成 14 年 (2002) にフルチアセトメチル (ベルベカット) を開発、市販した。トウモロコシの強害雑草であるイチビに 3-10g/ヘクタールの薬量で優れた効果を示す<sup>(25)</sup>。この剤は米国では 1991 年にダイズ、トウモロコシ用途に登録を取得している。

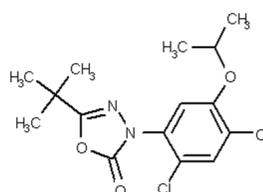
日本企業によって開発された PPO 阻害剤を述べたが、海外企業もこの分野に参入しており、競争が激化している。海外企業は日本での水稲市場を主対象に日本の農薬登録を取得した剤には、平成 11 年 (1999) に FMC によるカルフェントラゾンエチル (ハーディ)、平成 13 年 (2001) にローヌプーラン (現バイエル) によるオキサジアルギル (フェナックス)、そして平



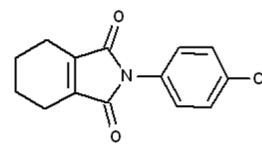
NIP(ニトロフェン)



CNP(MO)



オキサジアゾン(ロンスター)



クロルフタリム(ダイヤメート)

図 3.64 光要求型の初期の除草剤 (PPO 阻害剤)

成 19 年 (2007) にシェリング (現バイエル) によるピラクロニル (ピラクロン) が挙げられる。これら PPO 阻害剤の構造式をまとめて図 3.65 に示す。

以上述べてきたように除草剤の分野では 1990 年代以降に高性能新規剤の登場が相次いだ。作用機構の面からみれば、ALS 阻害剤、VLCFAE 阻害剤、4-HPPD 阻害剤、そして PPO 阻害剤の研究開発が盛んに行われている状況にある。しかし大きな課題が二つ出てきた。一つは、華々しく登場した ALS 阻害剤の抵抗性による効果低減の問題であり、もう一つはダイズなどの畑作分野でのラウンドアップ耐性問題である。除草剤は殺虫剤、殺菌剤に比較すれば抵抗性の発現の問題がほとんどなく、商品寿命は比較的長いものという考えがもはや通じなくなった。これを解決するには、それに代わる新規な作用を持つ剤を継続的に探し出すことが第一に挙げられるが、これに加えて既存剤、新規剤を問わず如何にして抵抗性の発達を避けるような上手な使い方が求められる。ラウンドアップ耐性のダイズに代表される遺伝子組み換え作物の登場により、安定して作物が効率的に栽培できるようになったのは大きな成果であったが、現在は一つの薬剤にすべてを求めたことの反動が出ているのが現状である。この課題を解くことが今後の除草剤研究に求められている。

### 引用文献

(1) P. Böger: J. Pestic. Sci., 28, (3), p324 (2003)  
 (2) 種谷ら: 日本農薬学会誌 36, (4), P527 (2011)  
 (3) 小笠原ら: 雑草研究 34, (2), p131 (1989)  
 (4) 加藤ら: 有機合成化学協会誌 56, (3), p221 (1998)  
 (5) 安斎ら: 雑草研究 40, p28 (1995)  
 (6) M. Kanzaki et al., Brighton Crop Protection

Conference-Weeds, 3 (7C-1), p923 (1991)  
 (7) 神崎ら: 雑草研究 45, (2), p118 (2000)  
 (8) A. Hosokawa, T. Shike, M. Katsurada, O. Ikeda, N. Minami and T. Jikihara: J. Pestic. Sci., 26, (1), (2001)  
 (9) 直原ら: 有機合成化学協会誌 59, (9), p845 (2001)  
 (10) 柳ら: 日本農薬学会誌 27 (2), p199 (2002)  
 (11) 高橋ら: 日本農薬学会第 35 回記念大会講演要旨 p52, (2010)  
 (12) 種谷: 日本農薬学会誌 37, (3), p269 (2012)  
 (13) S. Knezevic, A. Datta, J. Scott and P. Porpiglia: Weed Technol., 23, p34 (2009)  
 (14) 関野: 日本農薬学会誌 27, (4) p388 (2002)  
 (15) K. Sekino, H. Koyamagi, E. Ikuta and Y. Yamada: J. Pestic. Sci., 33, (4), p364 (2008)  
 (16) 小松原ら: 日本農薬学会誌 34, (2), p136 (2009)  
 (17) M. Matringe et al., Biochem. J., 240. P231 (1989)  
 (18) P. Böger and K. Wakabayashi: "Peroxidizing Herbicides" Springer Verlag, (1999)  
 (19) B. Nicolaus, G. Sandmann and P. Böger: Z. Naturforsch. 48c, p326 (1993)  
 (20) 橋本ら: 住友化学 1995-1, p4, (1995)  
 (21) 永野ら: 住友化学 2001-1, p14 (2001)  
 (22) 平井ら: 日本農薬学会誌 26, (2), p194 (2001)  
 (23) T. Mabuchi, Y. Miura and T. Ohtsuka, J. Pestic. Sci., 27, (1), p39 (2002)  
 (24) 三浦ら: 有機合成化学協会誌 61 (1) p2 (2003)  
 (25) T. Miyazawa, K. Kawano, S. Shigematsu, M. Yamaguchi and K. Matsunari: Brighton Crop Protection Conference-Weeds, p23 (1993)

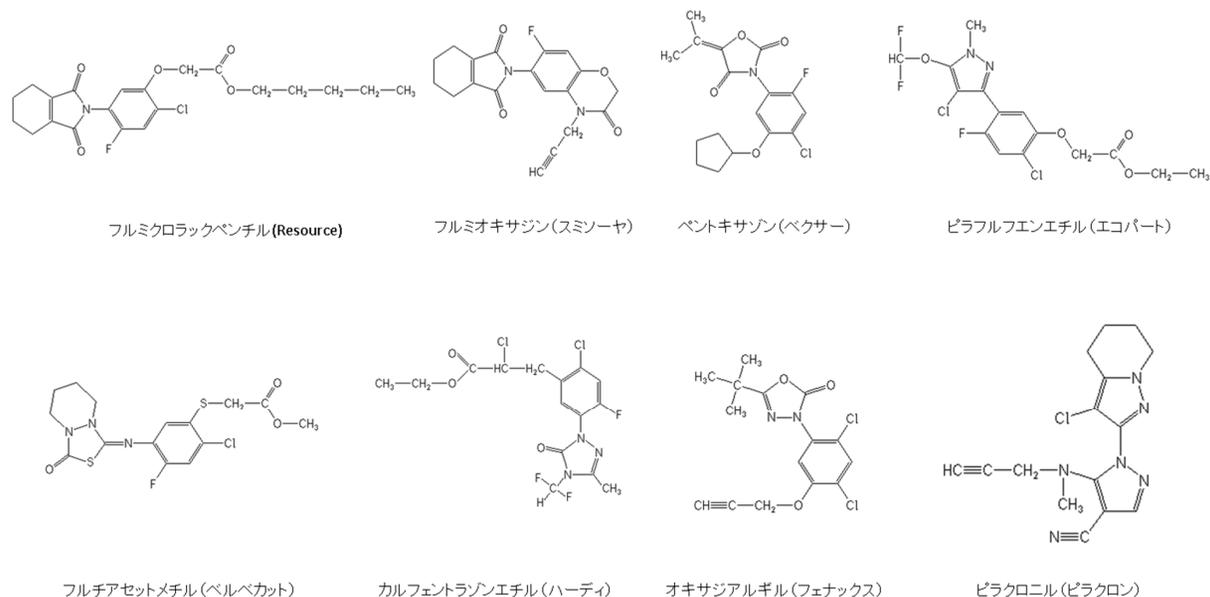


図 3.65 PPO 阻害型除草剤

# 4 | 日本発の新農薬

本章では、日本発の世界に誇ることが出来る新農薬について述べる。まず、日本で登録されている農薬の状況（平成24年6月時点）を見てみよう。登録農薬のうち、無機化合物、一般的な低分子化合物、補助剤、殺鼠剤、そして天敵などの生物農薬を除いたいわゆる有機化合物に限ってその登録数と、その中で日本企業が開発した剤をまとめると以下ようになる<sup>(1), (2)</sup>。

殺虫剤：登録122剤のうち日本発54剤（44.3%）  
殺菌剤：登録98剤のうち日本発43剤（43.9%）  
除草剤：登録138剤のうち日本発51剤（44.0%）  
植物成長調整剤：登録25剤のうち日本発11剤（41.5%）  
合計：登録383剤のうち日本発159剤（41.5%）

このように4割強の農薬は日本で創製され開発されたものであった。欧米の大企業は合従連衡を繰り返してきた結果その規模は日本企業に比べ圧倒的に大きく、研究開発投資の金額も巨大となっている。それに比べ規模の小さい日本企業は効率の良い新剤の創成能力を発揮して、世界商品に育ったもの、あるいは科学技術的に独創的な価値のある薬剤を数多く見出してきた。

本章では、その中でも特にインパクトの大きい剤をピックアップして開発の経緯、その意義について述べるとともに、なぜこのように日本発の農薬が数多く登場してきたか、その理由についても言及してみたい。なお紙面の都合でここにあげることでできなかった日本発の農薬がこのほかにも数多くあることを付記する。

## 引用文献

- (1) 渋谷：「SHIBUYA INDEX」15th Edition, Shibuya Index Research Group (2010)
- (2) 農林水産消費安全技術センター (FAMIC) ホームページ (2012 6 月閲覧)  
<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/index.htm>

## 4.1 国産農薬第1号の殺菌剤 MAS (アソジン)、ネオアソジン (MAF) の発明

MAS (アソジン)、MAF (ネオアソジン) は、庵原農薬（後のイハラ農薬、クミアイ化学工業）が発明し

た有機ヒ素系の水稲紋枯れ病やブドウの晩腐病に効果を示す殺菌剤である（図4.1）。

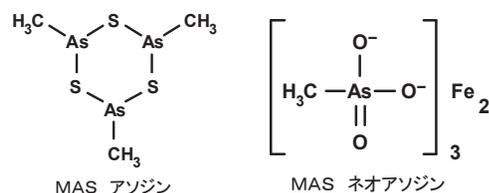


図 4.1 MAS アソジンと MAF ネオアソジン

昭和34年（1959）にメチルアルシンスルフィド MAS（アソジン、Methyl Arsenic Sulfide）をまず登録した後、作物に対する薬害を軽減したメチルアルソンサン鉄塩 MAF（ネオアソジン）を昭和36年（1961）に農薬登録を取得した。その効果が優れていたことにより特に MAF は広く普及し各種の混合剤が開発された。この剤が、日本で最初に独自開発された有機合成農薬である。

当時水稲は、早植え、密植、かつ多肥栽培が普及してきていたが、この結果として紋枯れ病が多発するようになり、いもち病とならび、稲の2大病害となっていた<sup>(1)</sup>。昭和43年には、200万ヘクタールの発生があったという。このような状況下で発明された MAF は紋枯れ病に特効的な効果を示すことから爆発的に普及して行った。イハラ農薬は、販売を製剤各社に開放したこともあり、昭和43年（1968）には原体生産が300トン、製剤合計で4万トンの販売を記録し、市場占有率は80%に達したという<sup>(2)</sup>。

その後、ポリオキシシン、バリダマイシンなどの後発剤が出てきたことにより漸減し、最終的に平成10年（1998）には登録が失効し、その役割を終えることとなる。ここでは、その開発経緯を述べる。

庵原農薬は昭和初期に静岡県でマシン油や石灰硫黄合剤の製造を始めた柑橘同業組合を前身とし、昭和24年（1949）に設立された農薬製剤メーカーである。パラチオンやマラソン導入剤の製剤を手掛けて発展してくるとともに、研究開発を早くから手掛け、独自商品を開発し原体メーカー（注1）に脱皮することに意欲を燃やしていた。昭和28年（1953）には合成研究者2名を東京工大に派遣して、本格的に合成農薬の探索を開始した。研究テーマとしてリンと同じ5族に属するヒ素に着目し、その殺菌作用を見出し、MASの開発に成功した。昭和34年には合成工場を稼働させ、

本格的に原体製造企業としてのスタートを切った。

庵原農薬は、もともと製剤メーカーであったが、有機合成農薬が海外から紹介された戦後の早いうちから試験研究組織を充実させてきた。昭和34年(1959)には、化学、昆虫、製剤、植物病理、動物実験などを手掛ける総合研究所をいち早く完成させ、本格的な農薬企業としての体制を整えた(図4.2)。当時としては異例ともいえる研究開発重視の姿勢は、当時の経営陣の決断であり、その後のIBP、ベンチカーブなど大型自社開発剤を数多く開発する基盤となった。



図4.2 昭和34年落成の庵原農薬総合研究所<sup>(3)</sup>

なお、このアソジン剤の発明は、第7回大河内記念技術賞(1960)<sup>(4)</sup>、次いで第3回有機合成化学協会賞(技術)(1963)<sup>(5)</sup>を受賞している。いずれの賞も農薬関係では最初の受賞となったことから見てまさしく日本発の新農薬の嚆矢となった発明として意義深いものである。

#### 引用文献

- (1) 高坂:「今月の農薬」第20巻、第4号 p230 (1976)
- (2) 「イハラ農薬史」p108 クミアイ化学工業(1969)
- (3) 提供:クミアイ化学工業(株)
- (4) 長澤ら:「農薬としての有機砒素剤の開発研究とその企業化」大河内賞受賞業績ダイジェスト 第2集 p113 大河内記念会(1962)
- (5) 長澤:「有機ヒ素系農薬の合成とその開発及び企業化」有機合成化学協会誌 第22巻、3号 p170 (1964)

(注1) 原体メーカーとは、原体(有効成分である化学物質の工業製品)をもっぱら製造し、これを販売する会社をいう。これにたいして製剤メーカーは、原体を、水和剤や、乳剤などの製剤(農薬の

製品)に加工して、販売する会社をいう。原体メーカーみずからが製剤を行い、製品を販売する形態をとる会社もある。

## 4.2 世界初の農業専用抗生物質プラストサイジンS(ブラエス)の発見および、それに続くカスガマイシン(カスミン)の登場

プラストサイジンS(ブラエス)は放線菌(*Streptomyces glyseochromogenes*)の産生するいもち病菌などの糸状菌に効果を示す抗生物質である。日本で発見、開発された世界で最初の農業用途専用の抗生物質で、いもち病を主対象として、昭和36年(1961)にラウリル硫酸塩が、次いで翌年に、作物への薬害がより少ないベンジルアミノベンゼンスルホン酸塩が農薬登録された(図4.3)。

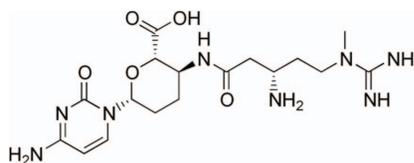


図4.3 プラストサイジンS(ブラエス)

いもち病の防除には、有機水銀製剤が使われていたがその後継として広く使用された。その後、耐性菌が一部で出現したこと、後発の高性能薬剤が複数開発されたことにより、平成16年(2004)に最終的に登録が失効<sup>(注1)</sup>しているがこの薬剤の果たした役割は大きい<sup>(1)</sup>。

昭和28年に開発された有機水銀いもち剤は、3.4.2の(4)項で述べた通り、その優れた効果から、広く使用されるようになった。しかし、昭和30年代に入ってから、水俣病、第2水俣病など、工場排水の水銀汚染が社会問題化してきたことと、有機水銀いもち剤がコメに微量残留していることが明らかになるにつれ、非水銀の効果の高い農薬が待望されるようになっていた。

東大の住木、米原らのグループは、農林省農業技術研究所(当時)の福永、見里らと共同で、全国から集めた土壌からいもち病に効果のある抗生物質生産放線菌の探索を開始していた。昭和25年頃に開始されたこの研究では、1万株のスクリーニングが行われ、その結果、和歌山県雑賀崎の土壌から、プラストサイジンS(いもちを殺す、の意)が見出された。この開発に当たっては、東亜農薬(現クミアイ化学)、日本農薬、

および科研化学（現科研製薬）が共同で行った<sup>(2)</sup>、<sup>(3)</sup>。

本剤の作用機構はタンパク質合成阻害によるものであり、植物体への浸透性があるので予防効果と同時に治療効果も発揮する<sup>(4)</sup>。

一方、この剤が普及されるにつれ、粉剤を散布する際の眼に対する刺激性が問題になった。この眼障害を軽減するために種々添加剤が検討され、その結果酢酸カルシウムを添加すると著しく軽減されることがわかり、昭和49年（1974）以降はこの問題も解決された。

このようにブラストサイジンSは、非水銀のいもち病防除薬剤として定着し、その出荷量は原体換算で、昭和39年（1964）には70t規模となった。その後、新しいいもち剤が開発されたことなどにより、使用量は漸減したが、世界初の農業用抗生物質としての価値は特筆に値する。この成果で、昭和39年（1964）に第11回大河内記念生産賞を受賞している<sup>(5)</sup>。

ブラストサイジンSの市販開始から4年遅れになるが、昭和40年（1965）になって新たないもち病防除用の抗生物質剤カスガマイシン（商品名カスミン）が北興化学によって開発されたことに触れる<sup>(6)</sup>、<sup>(7)</sup>。カスガマイシンは北興化学が、微生物化学研究所の梅澤濱夫との共同研究の結果、奈良県春日神社の土壌から見出した放線菌（*Streptomyces kasugaensis*）の産生するアミノ糖系の抗生物質である（図4.4）。

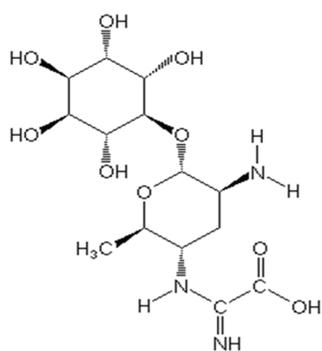


図 4.4 カスガマイシン（カスミン）

この剤は、シャーレ試験ではいもち病菌に対して直接的殺菌効果はないが、イネの体内が酸性であるときに強い抗菌力を発揮し、治療効果も高いという特徴がある。作用機構はブラストサイジンSと同様のタンパク質合成阻害であり、mRNA・リボソーム・tRNAの生合成開始体の形成阻害による。哺乳動物や魚介類に対する毒性がきわめて低く安全性が高いものである。ただ、連用すると耐性菌が発生して効果が悪くなることもあり、昭和46年（1971）には、山形県庄内地方で本剤を多用したことによると思われる効果の低下が認められた。しかし使用を中止すると数年で効

果が回復することが認められている<sup>(8)</sup>。このように、カスガマイシンはいもち病に対する効果が優れておりかつ安全性も高いことから、現在（2011）でも原体で150トン規模が生産されており、単剤、混合剤合わせて35製剤を数え、いもち病基幹薬剤として重要な位置を占めている。

以上述べたように、有機水銀剤の代替薬剤のはしりとして、ブラストサイジンS、続いてカスガマイシンが登場したが、そのほかにもいもち病に効果のある薬剤としては、昭和30年（1955）にPCPナトリウム塩（クロン）が開発されたのち、昭和38年（1963）から昭和43年（1968）にかけてPCPバリウム塩（ゴビー）、PCBA（ブラスチン）、PCMN（オリゾン）、そしてCBA（ミノコール）などが相次いで登場した。しかしこれらは、効果が不安定であったことや、稲わらに残留した薬剤が後作に薬害をおこしたこと、さらには魚毒が強いことなどの理由から広く普及せず、早期に姿を消した。しかし、その後、IBP（キタジン）、イソプロチオラン（フジワン）、プロベナゾール（オリゼメート）など特徴あるいもち病薬剤が日本のメーカーによって相次いで開発されてきた。これについては後述する。

## 引用文献

- (1) 堀：「日本新農薬物語」p37 日本植物防疫協会（1973）
- (2) 「五十年史」p239 日本農薬株式会社（1981）
- (3) 「二十五年史」p168 東亜農薬株式会社（1967）
- (4) 山下ら：「農薬の科学」p64 文永堂出版（1996）
- (5) 高木：「農薬ブラストサイジンS 24年の展開」大河内賞30年のあゆみ p210 大河内賞30周年記念出版編集委員会（1987）
- (6) 「50年史」p40 北興化学工業株式会社（2001）
- (7) 堀：「日本新農薬物語」p124 日本植物防疫協会（1973）
- (8) 山口：「農業用抗生物質製剤の応用」p99 農業用抗生物質ハンドブック

（注1）登録の失効とは、製品の整理や経済的な理由から定められた3か年毎の再登録の申請をしない時にその登録が取り消されることをいう。また、安全性など問題点があつて登録が取り消された時も失効となり、その時は使用・販売の禁止、回収などの措置が取られる。

### 4.3 低毒性有機リン殺虫剤 (MEP、フェニトロチオン) スミチオンの登場

前章 3.4.2 (3) で述べたように、戦後間もなく登場したパラチオン、メチルパラチオンを代表とする有機リン剤の登場は革命的ともいえる恩恵をもたらし、戦後の当時の喫緊の課題であった食糧増産に大きな貢献をしてきた。本節では、ポストパラチオンともいべき、住友化学によって見出された MEP (スミチオン) についての発明、開発、普及の経緯について述べる。MEP は、日本が生み出した大型国際農薬のパイオニアであり、開発後 50 年を経過した現在でも世界中で使用されている日本発の代表的農薬として君臨している (図 4.5)。

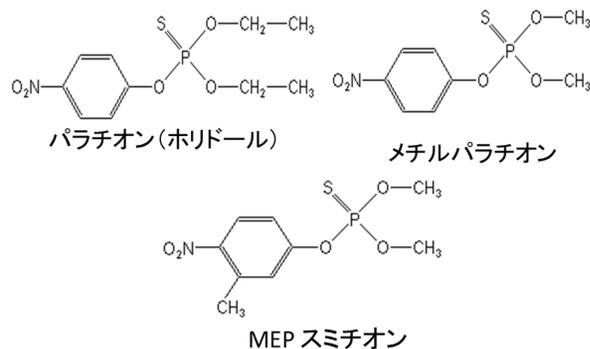


図 4.5 有機リン系殺虫剤

ドイツの Bayer 社の G. Schrader は 1944 年にパラチオン、メチルパラチオンを発明した。これらは昭和 26 年 (1951) になってから日本に紹介され、その卓越した効果から翌年には輸入が開始され爆発的に普及して行った。住友化学は当初、米国 ACC 社から輸入し、製品の販売を行っていたが、性能が優れていることから国産化を決意し、昭和 28 年 (1953) には日本での特許を保有しているアメリカンサイアナミド社 (ACC) および、Bayer 社から技術導入を受け、製造を開始した。

パラチオンの哺乳動物に対する急性毒性はラットで 2~22mg/kg とかなり強かったが、ニカメイチュウに効果が高いという特徴を有していた。一方で、同じ有機リン剤の化合物では比較的毒性の低い殺虫剤 (DEP、マラソンなど) もその後日本に導入されたが、それらのニカメイチュウに対する効果は十分でなく、パラチオン、メチルパラチオンの独壇場となっていた。

こうした背景の中で、住友化学の西澤らは、当初からこの哺乳動物に対する毒性に懸念を抱いており、それが契機となって、独自にパラチオンに代わる低毒性有機リン殺虫剤を新テーマと位置付けて昭和 31 年 (1956) に研究を開始した。最初は 3、4 名の研究者に

よる試行錯誤の繰り返しであったという。また、探索合成の初期の段階から、カメイチュウを殺虫活性評価に用いると同時に、哺乳動物に対する毒性評価も指標として研究を進めるという手法は、当時欧米では行われておらず異例のことであった<sup>(1)</sup>。こうした努力が実を結び、当初の目的にかなう MEP に到達したのは研究を始めて 4 年目の 1959 年であり、ただちに特許を出願したが、幸運にもこの特許<sup>(2)、(3)</sup> はバイエル社よりも数週間早かったことがその後明らかになった<sup>(4)</sup>。

その後 2 年間の実用化試験で有効データを蓄積し、昭和 36 年 (1961) 12 月 26 日に農薬登録 4962 号を取得し、翌年から販売を開始した (図 4.6)。販売当初はパラチオンの普及が進んでいたことから販売が伸び悩んだが、水稻のみならず、果樹、野菜に普及をはかるとともに、カ、ハエなどの衛生害虫にも高い効果を示すことから防疫薬としても普及を進めた。

農 薬 登 録 票	
登録番号	第 4162 号
登録年月日	昭和 36 年 12 月 26 日
登録の有効期間	昭和 37 年 12 月 25 日
農薬の種類名	MEP 乳剤 住化スミチオン乳剤
物理的・化学的性状成分 (有効成分)	住化スミチオン油状液体 717L (3-17L-4-21072-11) TA ノズル 50.0%
含有量 (その他の成分)	乳化剤・有機溶剤等 50.0%
製造業者又は輸入業者の氏名及び住所	大阪府東区北浪 5-9-15 住友化学工業株式会社 本社 大阪一橋
製造場の名称及び所在地	静岡県静岡市 同社 敬愛産研静岡工場
農薬取締法第 2 条の規定により上記の通り登録する	
昭和 36 年 4 月 30 日	
農 林 大 臣 重 政 誠 之	

(住友化学(株) 提供)

図 4.6 MEP 乳剤 (住化スミチオン乳剤) の登録票

国内生産はその後増加を続け、平成元年 (1999) には原体で 1 万トンを超える生産を記録し、そのうち 6 千トンを輸出するまでになった。MEP を製品に含む農薬の登録数は、平成 22 年 (2010) でも単剤 15 種類 29.7 億円を出荷している。そのほかに混合剤も 49 種類にのぼり、出荷額は MEP 分を単純計算で配分しても 5.4 億円に上っている。適用場面は、水稻、ムギ、豆類、落葉果樹、かんきつ、野菜、茶、花卉、家庭防

疫用途、森林、シロアリなど多岐にわたっている。

同時に、海外展開も初期から積極的にいき、昭和30年代後半にはケニア、韓国、台湾などに輸出が始まった。長年にわたる普及努力が実を結び、現在では世界60か国で水稲、ムギ、トウモロコシなどの穀類、果樹、野菜、コーヒー、カカオ、ナタネ、ワタ、貯穀害虫、森林などに使用され、さらには、マラリアを媒介するカ、砂漠で大発生するバッタ（ローカスト）、シロアリの防除にまで使用されている。これら国内、海外での貢献が認められ、昭和37年（1962）に第9回大河内技術賞を受賞した<sup>(4)</sup>。

MEPの殺虫活性は、以下に示すようにパラチオンと同等あるいはそれ以上である。また、哺乳動物に対する毒性は大幅に低くなっておりパラチオンよりも約90倍安全である。、毒性分類上は普通物の扱いとなっている<sup>(5)、(6)</sup>。

	ニカメイチュウ LD <sub>50</sub> (μg/幼虫) <sup>(5)</sup>	マウス LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>(6)</sup>	ラット LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>(1)</sup>
MEP	0.092	870	800
Parathion	0.223	9.8	2-22
Methyl parathion		26.0	20-62

このようにMEPは特異的な選択毒性を有しているが、その理由については、1)作用点であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)の哺乳動物と昆虫との間での差異、2)薬剤の作用点までの吸収、移行性の違い、3)あるいは解毒酵素の基質特異性、が後に議論されている。しかし、ベンゼン環のメタ位にメチル基があるかないかの違いしかないのに、なぜこういう毒性の差が出るかはいまだに解明されておらず、マジックメチルと言われている<sup>(7)、(8)</sup>。

ここでMEPの製造について述べておく。中間体である、O,O-ジメチルクロルチオリン酸エステル(DMCT)と4-ニトロメタクレゾール(NMC)との縮合により、MEPを製造できるがこのキー中間体の効率的な合成法を開発し、一貫生産システムを構築した<sup>(1)</sup>。これによって年産1万トン体制が整い、価格競争力がつくことで世界市場を席巻することが出来た(図4.7)。

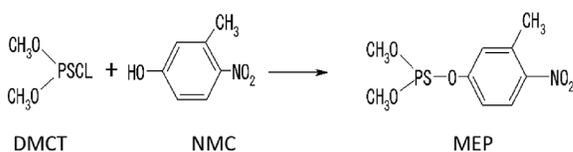


図 4.7 MEPの製造方法

## 引用文献

- (1) 西澤：「殺虫剤スミチオンの発明と30年の歴史」  
化学と工業 45(11) 2074-2078 (1992)
- (2) 特許：特公昭 37-7964
- (3) 特許：特公昭 37-15147
- (4) 上田：「スミチオンの25年」大河内賞30年のあゆみ p151 大河内記念会 (1987)
- (5) 石倉：「スミチオンの生いたち」時を超えて p7 住友化学工業(株) (1981)
- (6) Y. Nishizawa et al: "Studies on the Organophosphorus Insecticides Part VII. Chemical and Biological Properties of New Low Toxic Organophosphorus Insecticide. O, O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate" Agr. Biol. Chem., Vol. 25. No. 8 p605-610 (1961)
- (7) 佐々木：「フェニトロチオン」日本の農業開発 p69 日本農薬学会 (2003)
- (8) 西澤、江藤：「合成殺虫剤の研究、有機リン酸エステル」新農薬創製法 p25 (1965)

## 4.4 ジベレリンー奇跡の植物ホルモナー

現在われわれが普通に口にしているデラウエアなどの種無しブドウの生産技術の歴史をこれから述べたい。種無しブドウの種明かしである。昭和35年(1960)に種無しブドウが世の中に出回ってからもう50年の歴史があり、今では種がなくて当たり前になっている。この技術の根幹がジベレリン(図4.8)という植物ホルモンであり、日本で発見、単離構造決定され、協和醗酵によって実用化された。これはまさに日本が世界に誇る科学技術の結晶である。ジベレリン研究については詳しい成書<sup>(1)</sup>がある。

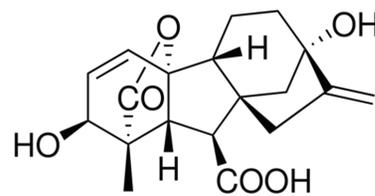


図 4.8 ジベレリン A<sub>3</sub>

### 4.4.1 発見から構造決定、合成までの歴史

ジベレリン発見の歴史は古く、明治31年(1898)に遡る。農務省農事試験場の堀正太郎はイネの苗が長く徒長し、黄化するというばか苗病の原因が、糸状菌(かび)によるものであることを発見し、ばか苗病の存在

が明らかになりこれを発表した(図 4.9)<sup>(2)</sup>。これがイネばか苗病の最初の論文である。

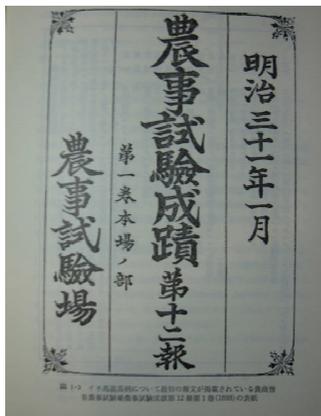


図 4.9<sup>(2)</sup> 明治 31 年 (1898) の論文

当時台湾でもイネばか苗病が蔓延していた。台湾総督府農事試験場でこの病気を精力的に研究していた黒沢英一は、ばか苗が著しく伸長することに着目し、ばか苗病菌が産生するある種の“毒素”がイネの生育伸長を著しく促進することを大正 15 年 (1926) に発見した<sup>(3)</sup>。当時は、“微生物が生理活性物質を産生するという概念”そのものがなかった時代であり、これを初めて明らかにした点で大きな功績である。この黒沢の研究を契機として、多くの研究者がばか苗病菌の産生する成長促進物質の研究を始めた。

昭和 10 年 (1935) になって、東京帝国大学の藪田貞治郎(図 4.10)は、イネばか苗病菌の培養液から活性成分を単離し、これを病菌の学名 (*Gibberella fujikuroi*) にちなんで Gibberellin と命名した。これがジベレリンという名前の最初である(当時はドイツ語読みでギベレリンと呼んでいた)<sup>(4)</sup>。

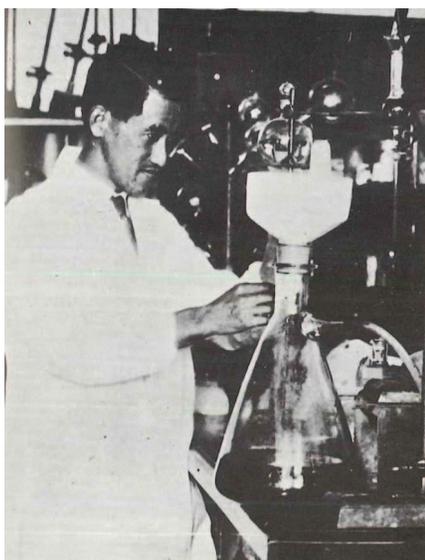


図 4.10 東京帝国大学教授 藪田貞治郎<sup>(1)</sup>

その 3 年後には藪田、住木により、ジベレリン A および B の結晶化に成功した<sup>(5)</sup>。しかし、日本は戦時下に入ったことによりこの研究は長い中断を余儀なくされた。一方海外でもこの研究は注目を浴び、日本で研究が中断している間にも米、英では精力的に研究が行われ、特にばか苗病菌の大量培養技術は大きく水をあけられることになった。

戦後、ようやく日本でも研究が復活し、昭和 30 年 (1955) に高橋によって活性物質のジベレリン A が 3 種類の混合物であることがわかり、それぞれ GA<sub>1</sub>、GA<sub>2</sub>、GA<sub>3</sub> と命名された<sup>(6)</sup>。その化学構造については、昭和 34 年 (1959) に英国の Cross によって GA<sub>3</sub> の化学構造が初めて明らかにされた。また合成については、その構造が複雑なゆえに全合成するのは極めて困難であったが、森によって昭和 43 年 (1968) に GA<sub>2</sub>、GA<sub>4</sub>、GA<sub>9</sub>、GA<sub>10</sub> の全合成(ブリッジングによる)がなされた<sup>(7)</sup>。また、ジベレリンの主成分である GA<sub>3</sub> の全合成は Corey によってなされた<sup>(8)、(9)</sup>。

なお、ジベレリンは現在 136 種が、植物、カビ、および細菌から発見されており、発見順に番号が振られている<sup>(10)</sup>。現在農薬として使われているのは最もポピュラーな GA<sub>3</sub> である。

ジベレリンの工業的製造は海外が先行しており、戦後の昭和 25 年 (1950) にはすでに米国のメルク社、英国の ICA 社が大量培養の技術を確認していた。協和醗酵は昭和 31 年 (1956) からジベレリンの製造研究と実用化研究を開始し、その効果を確認したのち製造技術をメルク社から導入して「農業用資材」として市販を開始した。初期のサンプル製造タンクを図 4.11 に示す。

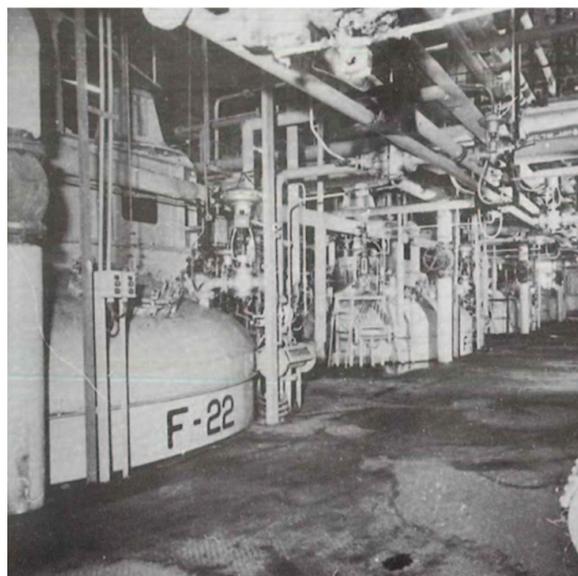


図 4.11 深部攪拌培養槽<sup>(1)</sup>

その後昭和 38 年（1963）の農薬取締法の改正に合わせて、その翌年に「植物成長調整剤」として正式な農薬登録を受け、現在に至っている。

このようにジベレリンは植物成長調整剤としては最も古い歴史を持っている。現在では 60 種弱の植物成長調整剤が農薬登録されているが、ジベレリンの 6001 番という登録番号は其中で最も古いものであり、かつ最も出荷額の大きい薬剤である。ジベレリンは用途に応じて 6 種類の製剤（水溶剤、液剤、塗布剤）が市販されており、協和発酵バイオ、明治製菓、住友化学が販売している。出荷額で見るとピークは平成 6 年（1994）に 24 億円を挙げているがその後は主用途のブドウ生産が減少していることに伴い最近では 11 億円強で推移している<sup>(1)</sup>。

#### 4.4.2 ジベレリンの作用と農薬としての利用

ジベレリンの生理作用は以下のように多岐にわたっている。作物、品種によって生育のどの時期にどの程度の量を処理するかによって作用は大きく異なることから多大な研究が行われた。以下に例を述べる。

##### (1) 種無しブドウ—単為結実（注 1）促進とその後の果粒肥大効果—

種無しブドウは、花の満開 14 日前にまずジベレリン 100ppm を処理（コップで房ごとにディップする）し、単為結実を促進させること、次いで満開 10 日後に再度 100ppm 処理をすることで果粒の肥大促進を図るという操作が確立された。（図 4.12）これにより、種無しとすることと、早期の収穫が可能となった。ブドウの品種によって処理適期と量が異なる。



無処理花開後10日目、処理果はすでに果粒肥大（処理日は5月26日）

図 4.12 種無しブドウ（左無処理、右処理区）<sup>(1)</sup>

##### (2) カンキツ類などの果樹—花芽抑制、落果防止など—

カンキツに対しては 0.5 ~ 50ppm を散布することで花芽抑制、落果防止、スタチなどの緑色維持が可能である。また、カキの落果防止、ナシの塾期促進にも使用される。

##### (3) 蔬菜類—生育発芽の促進、着果増加—

蔬菜類では、発芽促進、生育促進、果実肥大が可能である。たとえばイチゴでは着果増加、塾期促進、ランナー発生促進などの効果がある。図 4.13 でキャベツの生育促進の例を挙げる。



図 4.13 キャベツの生育促進<sup>(1)</sup>

##### (4) 花卉類—発芽、生育、開花促進—

シクラメン、キクなどの花卉類の発芽促進、生育促進、開花促進、休眠打破の効果がある。

##### (5) スギ、ヒノキ

採取樹の花芽分化促進効果があり、苗木生産性が向上する。

以上述べたように、ジベレリンの研究は明治時代から始まり、発見、構造決定、全合成、そして農薬への応用、とすべての過程において日本の技術開発がリードした。今では当たり前になっている種無しブドウはこのように長い年月をかけた先輩たちの技術開発の賜

物であることを改めて実感する。

なお、最近になって、作用機構の研究も進展があり、ジベレリンが結合する受容体タンパク質複合体の3次元構造が最新 X 線解析の手法で明らかになってきた。今後この技術が進展してくると新しいジベレリン様活性を有する新規化合物の分子設計が可能となり、将来はこの植物ホルモンの応答を制御することによって新規な植物体を作り出すことも可能になることが期待される<sup>(12)</sup>。

## 引用文献

- (1) 「奇蹟の植物ホルモン－みんなで育てたジベレリン－」協和醗酵工業株式会社編 研成社 (1980)
  - (2) 堀：農商務省農事試験場農事試験成績第12報、第1巻 (1898)
  - (3) 黒沢：台湾博物学会報第87号 (1926)
  - (4) 藪田：農業及園芸 10, (1) p17 (1935)
  - (5) 藪田ら：日本農芸化学会誌 14, p1526 (1938)
  - (6) N. Takahashi, H. Kitamura, A. Kawarada, Y. Seta, M. Takai, S. Tamura, and Y. Sumiki: Bull. Agr. Chem. Soc., Japan, 19, (4) p267 (1955)
  - (7) K. Mori, M. Shiozaki, N. Itaya, M. Matsui, and Y. Sumiki: Tetrahedron, Lett., 1968, p2183 (1968); Tetrahedron, 25, p1293 (1969)
  - (8) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck and J.-L. Gras: J. Amer. Chem. Soc., 100, p8031 (1978)
  - (9) E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, G. E. Keck, B. Gopalan, S. D. Larsen, P. Siret and J.-L. Gras: J. Amer. Chem. Soc., 100, p8034 (1978)
  - (10) <http://www.plant-hormones.info/gibberellins.htm> (2012年5月7日閲覧)
  - (11) 「奇蹟の植物ホルモン－みんなで育てたジベレリン－」協和醗酵工業株式会社編 p12 研成社 (1980)
  - (11) 坂ら：「日本の農薬開発」 p365 (2003)
  - (12) K. Murase, Y. Hirano, T. Sun, and T. Hakoshima, Nature 456, (7221) p520 (2008)
- (注1) 単為結実とは、被子植物において、受粉、受精せずに子房が発達して種子の無い果実が出来ることをいう。単為結果ともいう。バナバ、パイナップルなどの例がある。

## 4.5 ポスト PCP の水稲用除草剤 CNP (MO)、それに続くクロメトキシニル

CNP (クロロニトロフェン、MO) は三井化学が発明し、昭和40年(1965)に登録されたジフェニルエーテル系の水稲ヒエ用の除草剤である。3.4.2 (5) で述べたように、昭和30年半ばには、PCP 粒剤の登場により、水稲移植前後の土壌処理によるノビエの防除方法が確立された。PCP は長年苦しめられていた過酷な手取りの除草作業が軽減されるという画期的な薬剤であったわけである。しかし魚介類に対する影響が強いことから低魚毒性の薬剤が強く求められていた。三井化学は PCP のトップメーカーであったが、いち早く魚毒性の低減をテーマにして、ジフェニルエーテル系化合物に着目して除草剤の探索をしており、PCP に代わる低魚毒性の CNP (図 4.14) に到達した<sup>(1)</sup>。

この系統の化合物としては、ロームアンドハース社が一足早く昭和38年(1963)に NIP (ニトロフェン) (図 4.15) を開発、登録していたので CNP は2番手の剤となった。しかし、当時推進されていた稚苗移植栽培でもイネに対する薬害が少なく、長期間効果が持続するという特徴を有することから安全なノビエ防除剤として認知され、先輩である NIP をしのいで広く普及して行った。昭和44年(1969)は水稲栽培面積が317万ヘクタールというピークを迎えた年であったが、CNP はその翌年には100万ヘクタールに使用され、さらに昭和49年(1974)には200万ヘクタールを超える超大型商品に成長した<sup>(2), (3)</sup>。この成果で、CNP は昭和43年(1968)に第15回大河内記念技術賞「水稲除草剤 MO-338 の開発とその企業化」を受賞している。

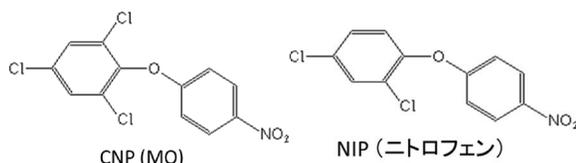


図 4.14 CNP (MO) 図 4.15 NIP (ニトロフェン)

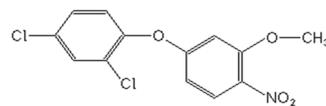


図 4.16 クロメトキシニル (X-52)

ここで、同系統の化合物で同様の水稲ヒエ用除草剤として、昭和48年(1973)に登録を取得したクロメ

トキシニル (X-52) (図 4.16) についても述べておく。クロメトキシニルは日本農薬が発明、石原産業と共同開発したもので、CNP よりもさらに安定した除草効果があったため、後発ではあったが、昭和 53 年 (1978) には 60 万ヘクタールに達する出荷を記録し、CNP に匹敵する大型商品に成長した<sup>(4)</sup>。

これらのジフェニルエーテル系化合物は、活性を示すには光が存在することが必要なことから光要求型除草剤と言われてきた。しかし、その後の研究からこの機構は、葉緑素生合成系の過程であるプロトポルフィリノーゲンⅨ酸化酵素の阻害によるものであり、蓄積したプロトポルフィンⅨが光増感作用によって発生する活性酸素が細胞膜を破壊して除草活性を示すということが明らかになっている<sup>(5)、(6)、(7)</sup>。

ジフェニルエーテル系除草剤は、昭和 50 年代以降はベンチオカーブなどの高性能競合剤の出現から漸減していきその役割を終えることとなる。NIP は昭和 57 年 (1982)、CNP は平成 8 年 (1996)、そしてクロメトキシニルは平成 9 年 (1987) に農薬登録が失効した。CNP については原体中に微量のダイオキシンが含まれていたことがその引き金になった。さらには、新潟県での胆のうがんの発生の原因が、水道水に微量残留していた CNP によるものではないかという疑いがかけられた。因果関係は疫学的には明確なものではなかったが、このような「疑念」にたいして「安全」を証明することの難しさから、やむなく撤退したというのが実情であると言える。いずれにせよ、この時代に過去になかった水稻初期土壌処理剤として優れた効果を示して、体系処理を確立し水稻の生産に大きく貢献したという功績は事実として厳然と残るものである。

## 引用文献

- (1) 堀：「日本新農薬物語」p145 日本植物防疫協会 (1973)
- (2) 松中：「農薬のおはなし」p138 日本規格協会 (2000)
- (3) 「三井東圧化学社史」p431,567 三井東圧化学株式会社社史編纂委員会 (1994)
- (4) 「50 年史」p394,430 日本農薬株式会社 (1981)
- (5) M. Matringe et al., *Biochem. J.*, 240, P231 (1989)
- (6) P. Böger and K. Wakabayashi: "Peroxidizing Herbicides" Springer Verlag, (1999)
- (7) B. Nicolaus, G. Sandmann and P. Böger: *Z. Naturforsch.* 48c, p326 (1993)

## 4.6 動物が産生する生理活性成分を由来とする唯一の殺虫剤カルタップ (パダン)

カルタップ (パダン) (図 4.17) は、武田薬品工業 (現在は住友化学が農薬部門を継承) が発明、開発したユニークな構造を有する殺虫剤で、昭和 42 年 (1967) に農薬登録された。ニカメイチュウなどの鱗翅目害虫、アブラムシ類などの半翅目害虫、アザミウマ類など広範囲の害虫に優れた効果を示し、日本のみならず世界中に広く使用されている。

この化合物の発明のモデルとなったのは、釣り餌として使われる海産動物イソメに含まれるネライストキシシン (図 4.18) というイオウを含むジチオラン骨格の天然毒素である。天然生理活性物質をモデルに新しい農薬を見つけ出すという手法は現在では、広く行われており、放線菌などが産生する抗生物質、植物 (除虫菊) に含まれるピレトリンをモデルにした合成ピレスロイドなど多くの例がある。しかし、動物が産生する活性成分を由来とする農薬は、これから述べるネライストキシシン関連化合物が唯一のものである。また、ネライストキシシンの発見から、その合成、カルタップの発明に至るまで、すべての研究開発が日本発の成果であることは、非常に意義深いものがある。

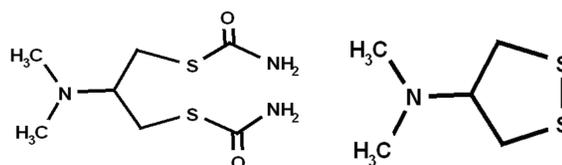


図 4.17 カルタップ (パダン) 図 4.18 ネライストキシシン

ネライストキシシンの発見の歴史は古く大正年代に遡る。釣り餌であるイソメ (環形動物の一種でゴカイの仲間) の死骸にハエがたかると麻痺を起こし、死ぬということは当時から観察されていた。大正 11 年 (1922) に、医師の新田はイソメを扱った人間が頭痛、嘔吐、呼吸異常を訴えてきたのを診察して、この原因が毒素によるものであることを疑い、研究を開始した。昭和 5 年 (1930) にこの毒素成分についてネライストキシシンと名付けたのち、昭和 9 年には単離し、構造を推定するとともに、哺乳動物に対する毒性についても確認した<sup>(1)</sup>。新田の研究とは全く別に、稲川は、ネライストキシシンを単離し、その構造を  $C_5H_{11}NS_2$  と発表した<sup>(2)</sup>。その後この研究は途切れるが、昭和 37 年 (1962) によくその分子構造が東大の橋本、岡市により、4,N,N-ジメチルアミノ-1,2-ジチオランであることが確定された<sup>(3)</sup>。

武田薬品の坂井はネライストキシンのユニークな化学構造と生理活性に着目し、昭和35年(1960)に東大の橋本と共同研究を開始、重要害虫のニカメイチュウに卓効を示すことを確認した<sup>(4)</sup>。さらに、全合成を行いその化学構造を確定させるとともに、その後研究材料としてのサンプルを大量に合成して、研究を加速させた<sup>(5)、(6)、(7)</sup>。関連化合物の構造活性相関については、采女の詳しい総説がある<sup>(8)</sup>。これら関連化合物から1, 3-ビス(カルバモイルチオ)-2-(N,N-ジメチルアミノ)プロパン塩酸塩(カルタップ 商品名パダン)を選抜し、昭和42年(1967)に市販を開始した。カルタップは、その化学構造が殺虫剤として新規なこともあり、以下に示す特徴を持つ。

- (1) ネライストキシンの同様の作用機構を示す。昆虫体内に取り込まれると中枢神経の刺激伝達系であるコリン作動性シナプスのアセチルコリン受容体が遮断されることにより、殺虫活性をしめすことが調べられた<sup>(9)、(10)</sup>。この作用は有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系など既存の神経系に作用する化合物とは異なり、その結果、抵抗性害虫に対して交差抵抗性を示さない。また、実際の作用は昆虫体内でネライストキシンのように変化して活性を示すことから、このカルタップはいわゆるプロドラッグ(注1)として働いていると考えられている。
- (2) ニカメイチュウなどの鱗翅目、ヨコバイ類、アブラムシ類などの半翅目、アザミウマ類、イネミズゾウムシなどの甲虫目などの広範囲の害虫に優れた効果を示す。水稲害虫のみならず、野菜果樹などに適用可能である。
- (3) 浸透移行性があり、作物体内に根、葉鞘から吸収されて効果を発揮する。この効果により、水稲育苗箱への施用が可能である。

以上述べたように、カルタップの発明は大正時代に始まったイソメの毒素の単離、構造決定に始まり、長い年月を経て成し遂げられた。まさに日本の学術的研究とそれに着目した企業研究者の鋭い勘とその後の生物効果検定と全合成から始まる研究開発能力の高さが成し遂げた大きな成果である。カルタップは市販以来、45年も経過しているが、その効果が優れていることから、現在でも国内では20億円近くを出荷している大型商品である。さらには海外にも積極的に普及が図られ、平成11年(1999)には、原体で4500tを生産、そのうち3,800tを世界40か国に輸出しており、水稲、野菜、穀類、など幅広く使用されているという<sup>(8)</sup>。

この成果により、昭和46年(1971)に、「ニカメイチュウ防除剤の開発と企業化」として大河内記念技術賞を受賞している。

なお、カルタップの市販された後に、ネライストキシン類縁体の殺虫剤が開発されている。一つは、サンド社(現シンジェンタ)が開発したチオシクラム(エビセクト)(図4.19)であり国内では昭和56年(1981)に三共と日本化薬によって登録された。もう一つは武田薬品が昭和61年(1986)に開発した哺乳動物に対する毒性を低減したベンスルタップ(ルーバン)(図4.20)である。

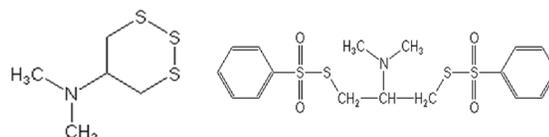


図 4.19 チオシクラム(エビセクト) 図 4.20 ベンスルタップ(ルーバン)

## 引用文献

- (1) 新田：薬学雑誌 54, p648 (1934)
- (2) 稲川：三重高等農林学校学術報告 No 5, p49 (1935)
- (3) 岡市ら：Agr. Biol. Chem., 26, (4) p224 (1962)
- (4) 坂井：日本応用動物昆虫学会誌 8, (4) p324 (1964)
- (5) 萩原ら：Chem. Pharm. Bull., 13, (3) p253 (1965)
- (6) 沼田ら：Chem. Pharm. Bull., 16, (2) p311 (1968)
- (7) K. Konishi: Agr. Biol. Chem., 32 (10) p1199 (1968)
- (8) 采女：「日本の農薬開発」p117 日本農薬学会 (2003)
- (9) 坂井：日本農薬学会誌 6, (3) p358 (1981)
- (10) M. Sakai: Rev. Plant Protec. Res., 2, p17 (1969)

(注1) プロドラッグとは、生体内での薬物代謝機構を利用した薬物のことで、化合物そのものは薬として活性を示さないが代謝を受けることで活性を示す化合物を指す。医薬の用語であるが農薬でも使われる。プロベステイサイドともいう。

## 4.7

### 非水銀の有機合成いもち病薬剤 (EBP、キタジンおよび IBP、キタジン P) の登場

EBP(キタジン)(図 4.21)、IBP(キタジン P)(図 4.22)はイハラ農薬(現クミアイ化学工業)が発明した有機リン系のいもち病用殺菌剤である。昭和40年(1965)にまずEBPが市販されたが、2年後の昭和42年(1967)に、より効果が安定していて、臭気などの問題の少ないIBP(イプロベンホス、キタジン P)に置き換えられた。

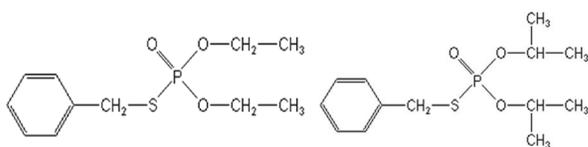


図 4.21 EBP (キタジン)

図 4.22 IBP (キタジン P)

ちょうどそのころは、4.2で述べたように非水銀のいもち剤が切望されており、プラストサイジン Sが昭和37年(1962)に、カスガマイシンが昭和40年(1965)に登場するなどしていたが、このEBP、IBPは有機リン系の殺菌剤として世界で最初の発明である。

イハラ農薬は、早くから新農薬の探索に重点を置いて研究をしており、その中で有機リン化合物も研究テーマとして取り組んでいた。当初は殺虫剤を目的として探索していたが殺菌剤の開発グループがいもち病に効果があることを見出し、EBP、IBPに到達した。また評価系として、イネそのものにいもち病菌を接種して効果を調べるといった方法をとっていたことも功を奏した一因である。

IBPはイネへの浸透性が高いことから根部あるいは葉鞘部から吸収されてイネ全体に行きわたり、その結果効果が持続し、かつ治療効果に優れているという特徴をもつ。この特徴を生かして粒剤が開発され、水面施用という新しい処理方法が広く普及した。通常はいもち病薬剤は粉剤あるいは液剤を直接散布する方法が一般的であったが、この水面施用の採用により、散布回数が一回で済むというメリットが生じた。

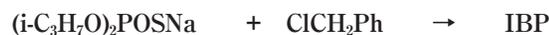
IBPの作用機構は、菌の生体膜成分であるホスファチジルコリンのようなリン脂質などの脂質合成の阻害によって殺菌活性を示すことがわかっている<sup>(1)</sup>。

また、IBPは、いもち病のほかに、小粒菌核病やもんがれ病にも有効で、かつ、イネの下位節間が短程になることが認められており、倒伏軽減の結果として増収につながる副次効果もある<sup>(2)、(3)</sup>。

このように IBP は非水銀の流れのなかで時代の要

請にタイミングよく登場し、いもち病基幹剤として重要な役割を果たすこととなった。昭和52年(1977)には単剤で2.7万トン、混合剤で2.3万トンの出荷があり、原体の生産量も4千トンを超えた<sup>(4)</sup>。その後、後発の高性能剤の登場もあり、出荷量は漸減するが、現在でも数億円の売り上げがある。この成果により、昭和42年(1967)に大河内記念技術賞、昭和45年(1970)には有機合成化学協会賞を受賞したことでこの発明が優れていることを示すものである。

ここで IBP の工業的製造について述べておく。IBP は実用処理濃度で約 500ppm を必要とし、すでに使用されていた有機水銀剤の 30ppm 前後、プラストサイジン S の 10 ~ 20ppm と比べてかなりの処理量が必要であった。競争力ある商品にするためには原体製造コストを可能な限り下げることが求められ、製造検討が進められた結果、三塩化リンとイソプロピルアルコールからまずジイソプロピルホスファイトを作り、さらにアルカリの存在下で、硫黄と反応させてジイソプロピルホスホロチオレートとし、これにベンジルクロリドを作用させ IBP を合成する効率的なルートを確認した<sup>(4)</sup>。



なお、IBPに代表される有機リン系いもち病用の殺菌剤は、やや遅れて相次いで複数社によって開発されている。Bayer社の開発したEDDP(ヒノザン)は現在も使われているが、ESBP(イネジン)、BEBP(コーネン)はコメに残臭があるなどの問題があるなどとしてその後登録が失効している(図 4.23、図 4.24、図 4.25)。

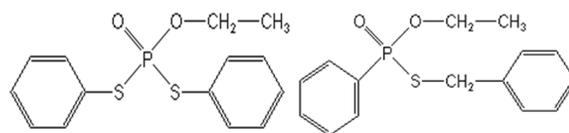


図 4.23 EDDP (ヒノザン)

図 4.24 ESBP (イネジン)

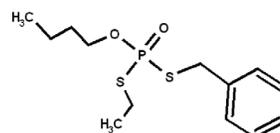


図 4.25 BEBP (コーネン)

## 引用文献

- (1) 佐藤ら：「農薬学」 p 58 朝倉書店 (2003)
- (2) 「キタジン P 粒剤の安全性と多目的利用」技術普及解説書 (技術資料) クミアイ化学工業株式会社 (1976)
- (3) 「クミアイ化学工業 50 年史」 p83 クミアイ化学工業株式会社 (1999)
- (4) 「農薬原体製造マニュアル 第 I 巻」 p181 (1981)

## 4.8 水稲用除草剤の超大型剤 ベンチオカーブ (サターン) の登場

ベンチオカーブ (サターン) (図 4.26) はクミアイ化学が発明した水稲初中期除草剤であり、昭和 44 年 (1969) に登録を取得した。4.5 で述べた CNP の登場で水稲主要雑草のノビエ、広葉雑草はほぼ防除可能になっていたが、効果が不十分なマツバイなどの多年生雑草が優先化するなど、さらに優れた薬剤が望まれていた。ベンチオカーブは一年生の諸雑草に有効であるばかりでなく多年生雑草にも効果が優れていたことから一気に普及し、超大型商品として君臨した。商品名サターンはローマ神話の農耕の神を意味している。

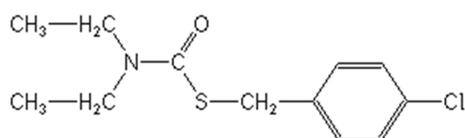


図 4.26 ベンチオカーブ (サターン)

クミアイ化学は、新たな水稲除草剤の具備すべき特性として、除草剤の処理適期幅の広い使いやすさであること、水稲に薬害を与えることなくノビエなどの一年生雑草のみならず多年生雑草にも有効であること、そして人畜毒性、魚毒性の低いこと、の 3 点を目標にして探索研究を開始した<sup>(1)</sup>。当時クミアイ化学ではいもち病殺菌剤 IBP を開発していたので、その技術が活用できる S-ベンジルチオールカルバミン酸エステル関連化合物に着目して検討を重ね、ベンチオカーブに到達した。目標設定に合わせた生物効果検定方法に改良を加えた生物研究者と、構造展開を行った合成研究者との連携が非常にうまくいった好例である。

ベンチオカーブの作用は、発芽初期の葉鞘部の生育障害が主であり、タンパク質生合成の阻害、脂質の生合成阻害によるものとされているが、詳細は明らかではない<sup>(2)、(3)、(4)</sup>。

ベンチオカーブはイネ・ヒエ間の属間選択性を有しており、移植水稲には実用濃度では安全であるが、ヒエには 2 葉期まで効果を示す。またイネ科雑草以外に

は、カヤツリグサ、コナギ、マツバイに効果が高い。また、単剤に加えて、より処理適期幅を広くするとともに幅広い雑草に対する効果を補強する目的で混合剤を多数開発、市販した。以下にその例をいくつか示す。これら混合剤にすることで、田植え前後の初期土壌処理剤のみならず、中期茎葉兼土壌処理剤など幅広い使い方ができるようになった。

サターン S 粒剤 (ベンチオカーブ + シメトリン)  
サターン M 粒剤 (ベンチオカーブ + CNP)  
クミリード S M 粒剤 (ベンチオカーブ + シメトリン + MCPB)  
クミショット SM1K 粒剤 (ベンチオカーブ + メフェナセット + ベンスルフロンメチル + MCPB)  
ウルフエース 1K51 粒剤 (ベンチオカーブ + メフェナセット + ベンスルフロンメチル)

以上述べたように、ベンチオカーブは水稲作での体系処理の基幹薬剤として、昭和 45 年 (1970) から爆発的に普及し、昭和 49 年 (1974) には 170 万ヘクタールに使用されるというまさに超大型薬剤に成長した。これは水稲総作付面積の 65% に相当する<sup>(5)</sup>。その後は、後発の高性能新規剤 (ブタクロール、プレチラクロール、メフェナセットなど) が数多く出現し漸減していく。さらには平成 5 年以降にも高性能新規剤 (ピリプチカルブ、カフェンストロール、テニルクロール、オキサジクロメホンなど) が多数現れてそれらの競争状態になり、ここでベンチオカーブの国内での役割はほぼ終えることとなる。

一方、海外においては、国内のみならず稲作などに積極的に普及を図り、現在ではほとんどが海外で使用されている。主要な国は、米国、ロシア、韓国、キューバ、エジプト、台湾、タイなどである。平成 9 年までには延べ 55 か国に合計で 9 万トン余りを輸出するという、まさに世界商品に成長した。昭和 57 年 (1978) には 9 千トンが輸出されたのをピークにその後は漸減しているが平成 20 年でも 2 千トン強が輸出され、長寿商品となっている<sup>(6)</sup>。

これらの成果により、昭和 47 年度第 19 回大河内記念技術賞「新除草剤サターンの開発とその企業化」、昭和 47 年度第 21 回日本化学会化学技術賞「除草剤サターンの発見とその製造法の確立」、そして昭和 48 年度第 15 回有機合成化学協会賞「新除草剤サターンの開発」など多くの賞を受けており、この発明がいかに優れたものであるかを示している。

## 引用文献

- (1) 杉山ら：「除草剤“Benthiocarb”の開発と実用化研究」化学教育 24、(5) p360 (1976)
- (2) 木村ら：「除草剤ベンチオカーブの作用機構」雑草研究 (12) p54 (1971)
- (3) 木村：「日本の農薬開発」p263 (2003)
- (4) 松中：「サターン読本」p60 クミアイ化学工業株式会社 (1978)
- (5) 「サターン読本」p41 クミアイ化学工業株式会社 (1978)
- (6) 野田：「サターン読本」p202 クミアイ化学工業株式会社 (1978)

## 4.9

### 幅広い殺菌活性を有する世界商品 チオファネート (トップジン) と チオファネートメチル (トップジン M)

チオファネート (トップジン) (図 4.27) およびチオファネートメチル (トップジン M) (図 4.28) は日本曹達が発明した広範な病害に効果のあるチオアロファン酸エステル構造を有する殺菌剤である。最初にエチルエステルのチオファネート (トップジン) が昭和 44 年 (1969) に農薬登録を受け、その 2 年後の昭和 46 年 (1971) に、より効果の高いメチルエステルのチオファネートメチル (トップジン M) が登録された。

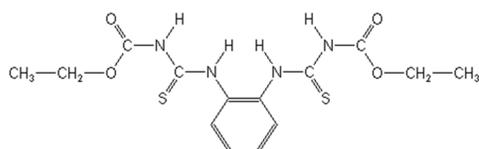


図 4.27 チオファネート (トップジン)

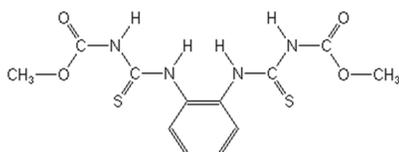


図 4.28 チオファネートメチル (トップジン M)

日本曹達は昭和 40 年頃に新しい殺菌剤の開発をめざし、有機イオウ系のチオアロファン酸構造に着目し研究を続けた結果、全く新しい化学構造を持つチオファネート、およびチオファネートメチルに到達した。チオファネートは徐々にチオファネートメチルに置き換えられ、現在は後者のみが使用されている。

チオファネートメチルは、広範な病害に低濃度で即効的に効果を示し、残効性もある。さらには、葉面に処理したときに植物に対する浸透移行性があり、クチクラ層を通過して植物体内に移行して、予防のみならず

治療効果さらには伝染蔓延の防止効果を併せ持つという大きな特徴を有する。作物に対する薬害もなく安全に使用できる。

この剤は病原菌の生活環の中で、胞子発芽以外のすべてのステージを強く阻害する<sup>(1)、(2)</sup>。このような特徴から、かんきつ、リンゴ、ナシ、ブドウなどの果樹、果菜類、根菜類、ムギなどの穀類、豆類、茶、タバコなどの特用作物、花卉類など幅広い作物の病害に適用を有している<sup>(3)、(4)</sup>。昭和 50 年代には 1,000t 規模の販売を記録している。その後は漸減しているが、平成 20 年 (2008) 時点でも国内登録は作物で 86 種、適用病害で 186 病害を数えるまでになり、基幹防除剤として広く使用され、長寿商品となっている。また、海外展開も早くから穀物、果樹、野菜などを対象に開発を行い、欧米をはじめとして世界 80 か国で登録認可を受けるとい世界商品に育った<sup>(5)</sup>。

チオファネートメチルの作用機構は、主には細胞の有糸核分裂阻害によるものである<sup>(1)</sup>。チオファネートメチルの開発と時を同じくデュボン社は日本曹達とは全く別個に、ベンズイミダゾール系化合物のベノミル (ベンレート) を昭和 46 年 (1971) に、またカルベンダゾール (サンメート) をその 2 年後に開発し日本で市販した。その後の研究でチオファネートメチルは生体内でベノミルの代謝物でもあるカルベンダゾールに代謝されて活性を発現することが明らかになった<sup>(1)、(5)</sup> (図 4.29)。いわばプロドラッグとして働いているという好例である。同時期に異なる組織で開発された薬剤がこのように同じ化合物に代謝され、活性を発現するというのは偶然であり、興味深いものがある。チオファネートメチルもベンズイミダゾール系化合物に分類されているのもこの理由による。ただ、このように作用機構が同じであるということは、連用すると耐性菌が出現するという問題点がある。現実には灰色かび病や、黒星病、うどんこ病などに耐性菌が出現している。

以上述べたように、チオファネートメチルは、予防のみならず治療効果を有しているという当時としては画期的な特徴を持っていた。このことから果樹、野菜など広範囲にわたる病害の特効薬として世界商品に育った。今となっては後発の高性能剤の出現もあり使用量は減少しているが、いまなお世界商品として重要な薬剤である。この成果から、昭和 45 年 (1970) には国際植物保護会議の国際学会賞を、昭和 50 年 (1975) には「チオファネート系殺菌剤 (トップジン) の研究と開発」で大河内記念賞を、さらには昭和 51 年 (1976) には全国発明表彰 内閣総理大臣発明賞を受賞している。

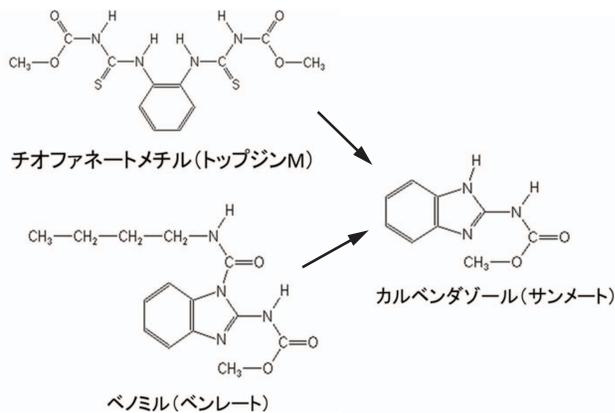


図 4.29 チオファネートメチルとベノミルの活性本体

## 引用文献

- 橋本：「日本の農薬開発」p181 日本農薬学会 (2003)
- 安田ら：日植病学会誌 39, p246 (1973)
- 片岡：「農薬時代」158 p41 (1988)
- 片岡：「農薬時代」177 p31 (1998)
- 伊藤：「農薬時代」190 p1 (2008)
- 水野：「農薬時代」177 p15 (1998)

## 4.10

### 有機硫黄系の新規構造を有するいもち病剤のみならず多彩な副次効果を有するイソプロチオラン(フジワン)の発明

イソプロチオラン(フジワン)(図 4.30)は日本農薬が発明、開発した新規構造を有するいもち病殺菌剤である。昭和 49 年(1974)に登録を取得し、安定した防除効果を有することから広く普及した薬剤である。

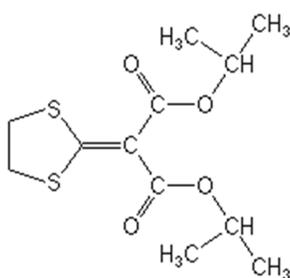


図 4.30 イソプロチオラン(フジワン)

水稻重要病害のいもち病薬剤は昭和 40 年代当時需要が大きく、市場規模も大きいことから農薬各社はこぞって自社開発剤を目指して研究開発に注力していた。日本農薬は、有機塩素系のいもち剤 PCMN(オリゾン)を開発し、昭和 41 年に市販をした。しかしこの剤は、稲わら中に残留した後に分解物が生成し、

それを使用した果菜などへの後作に葉害を起こすことがその後わかり、やむなく販売中止をした経緯があり、新たないもち剤が切望されていた。このような背景の中で日本農薬は、新規ないもち剤の探索研究を昭和 30 年代後半から始めており、有機リン系、有機塩素系でないものとして有機イオウ化合物に着目して研究テーマを設定していた。有機イオウ系はジチオカルバミン酸エステル系化合物がすでに果樹野菜用殺菌剤としては市販されていたが、水稻場面では効果が不十分であった。これを展開させて、殺菌剤としては全く新しい骨格であるケテンジチオアセタール構造をもつイソプロチオランに到達したのが昭和 43 年(1968)のことであった<sup>(1)</sup>。この過程における化学構造の最適化については、谷中らの論文に詳しい<sup>(2)、(3)、(4)</sup>。

生物効果検定の方法にも工夫が凝らされた<sup>(5)</sup>。すなわち、当時通常行われていた予防効果(薬剤を投与した後にいもち病菌を水稻苗に接種して発病を予防する効果)と、治療効果(あらかじめ発病させた水稻苗に薬剤を投与して病気の進展を阻止する効果)の 2 種類の試験に加えて、新たに浸透移行効果(薬剤を投与していない展開葉に対する間接効果)を調べる方法を開発した。さらには、薬剤を水稻苗のポットに灌注して、根から薬剤を吸収させて効果を調べるという水面施用効果も調べた<sup>(2)</sup>。大規模圃場試験は昭和 43 年(1968)から開始されたが、期待通り水面施用により浸透移行性が確認され、効果も長期に持続した。さらには、イネ苗に葉害がないことから育苗箱施用による効果が優れていることも確認され広く普及していった。

いもち病菌の生活環(ライフサイクル)のどの過程にこの薬剤が作用するかが調べられた。図 4.31 に示すようにいもち病菌は、飛来した胞子がイネ葉に付着して、胞子発芽→付着器形成→侵入糸形成→菌糸生育→病斑形成→胞子形成のサイクルを経て増殖する。イソプロチオランは胞子発芽にはほとんど効果を示さないが、付着器形成以降の侵入菌糸進展を強く阻害することが分かった<sup>(6)</sup>。また、生化学的な作用機構研究も進められ、IBP と類似した菌の生体膜成分であるホスファチジルコリンのようなリン脂質などの脂質生合成の阻害にあることが認められている。また、室内で選抜された IBP の高度耐性菌は、イソプロチオランと交差するという発表もあるが、IBP の圃場レベルでの IBP 耐性レベルは中等度であり、これについてはイソプロチオランが有効であることから、両者の間には微妙な差異がある<sup>(6)、(7)</sup>。

ここでイソプロチオランの多彩な副次効果についても言及しておきたい。主ターゲットであるイネいもち

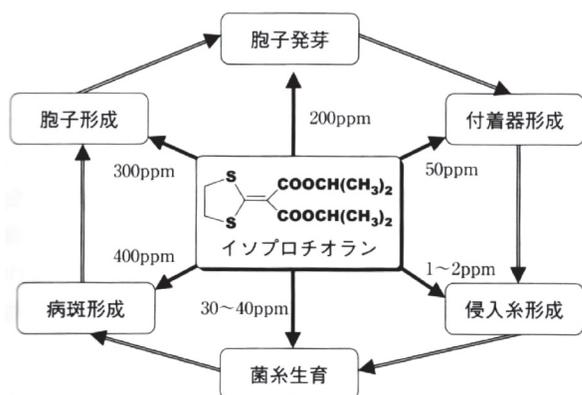


図 4.31 いもち病菌の生活環とイソプロチオランの作用部位<sup>(6)</sup>

病の防除効果のみならず、イネ小粒菌核病、ウンカに対する制虫作用、育苗時のムレ苗の防止と健苗育成効果、イネの登熟向上効果、ナシなどの果樹白紋羽病の防除効果、そしてカーネーション、イチゴ、果樹苗木などの生育促進効果があることが確認されている<sup>(6)</sup>。このように多彩な生物効果を有することはまれであり、殺菌剤としてのみならず、制虫作用、植物成長調節作用を併せ持つことは特筆できる。

以上述べたようにイソプロチオランは、昭和49年(1974)発売以来、その優れた防除効果から、広く普及し、昭和59年(1984)には国内で粒剤、混合剤合わせて9,400tを出荷し、56億円の売り上げを記録して大型農薬に成長した。さらには、韓国、台湾、中国などの東南アジアにも展開していたので、それを含めると13,900tを出荷し、売上で104億円に到達した。この成果によって、昭和50年度(1975)第22回大河内記念技術賞「浸透性作物保護剤イソプロチオラン(フジワン)の開発」を受賞したことからこの発明がいかに画期的であるかを示している。

## 引用文献

- (1) 谷中ら：特許 681205 (特公昭 47-34126)
- (2) K. Taninaka, H. Kurono, T. Hara, and K. Murata: J. Pestic. Sci., 1, 115-122 (1976)
- (3) 谷中：「ケテンジチオアセタール誘導体の農薬への応用に関する研究」日本農薬学会誌 3, 203-209 (1978)
- (4) 谷中：「農薬の生有機化学と分子設計」江藤守総編 p463 ソフトサイエンス社 (1985)
- (5) 谷中：「日本の農薬開発」p219 日本農薬学会 p219 (2003)
- (6) フジワン読本～20年の歩み～ p33 日本農薬株式

会社 (1993)

- (7) 上杉：「イネいもち病菌の薬剤耐性」日本農薬学会誌 6, 239-246 (1981)

## 4.11 世界発の抵抗性誘導型殺菌剤プロベナゾール(オリゼメート)の発明

プロベナゾール(図4.32)は明治製菓(現明治製菓ファルマ)が開発した、世界で初めての抵抗性誘導型(プラントディフェンスアクティベーターともいう)の殺菌剤である。昭和49年(1974)に農薬登録を取得し、いもち病に対して優れた防除効果を長期間にわたり示すことから、発売以来広く普及している。特に最近のコシヒカリなど良食味米が多く栽培されてきているが倒伏しやすく、いもち病にも罹りやすいという問題があった。このような状況下でのプロベナゾールの果たす役割は大きい。

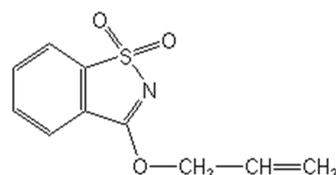


図 4.32 プロベナゾール(オリゼメート)

明治製菓は昭和35年頃より、イネ病害の殺菌剤の探索研究を行っていたが、その過程でサッカリン誘導体であるプロベナゾールを見出した。この研究に当たってはいもち病菌に対するシャーレ試験でなく、イネ幼苗にいもち病菌を接種して効果をみるといういわゆる *in vivo* 試験を採用していたことが成功のキーとなった。プロベナゾールは、直接的な抗菌力をほとんど示さないが、植物が病原菌に感染したときに植物の病害抵抗性を誘導、活性化する働きを持っていることにより病害を防除するという薬剤であり、世界に先駆けて発明された画期的な薬剤である。プロベナゾールの商品名オリゼメートは、「イネ *Oryza sativa* L. の友 (mate)」という由来で名付けられた<sup>(1)</sup>。

平成5年(1993)には大きな異常気象(低温、多雨、台風の襲来)に見舞われ、その結果いもち病が多発し水稲作付面積213万ヘクタールのうち、葉いもちが45%の面積で、また穂いもちが43%の面積で発生するという事態となった。この結果、全国の作況指数は平年比74の「著しい不良」となり緊急輸入米300万トンを入力することとなった。こういう悪状況の中で

も、オリゼメート粒剤を使用したところは好成績を挙げたことから普及が進んだ<sup>(2)</sup>。

この剤は、イネ根部からの吸収性に優れていることから、当初水面施用主体の粒剤が開発されたがその後より省力かつ効果の持続性が高い除放性の育苗箱施用剤や投げ込み施用剤、側条施用剤、殺虫剤との各種混合剤が開発されている。これらの製剤を合わせると昭和49年(1974)の発売以来累積で2,923億円(平成23年まで)が出荷されている(図4.33)。

プロベナゾールは、いもち病のみならず、イネ白葉枯病、イネもみ枯れ細菌病のほかに、キュウリ斑点細菌病、ハクサイ軟腐病などの細菌病害に対しても優れた効果を発揮する。上述した作用の性質上、予防効果としてのみの働きがあり、いわゆる治療効果というものはない。

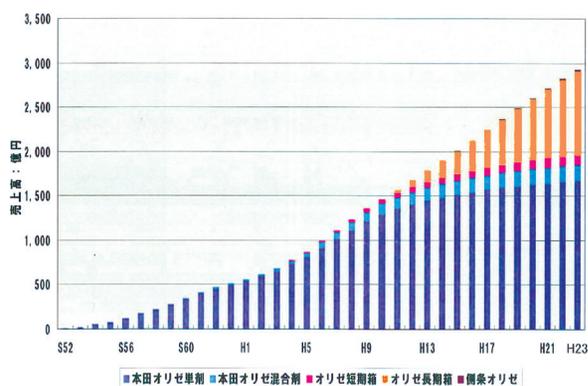


図 4.33 オリゼメート剤累計出荷金額の推移(農業要覧から明治製薬作成)

プロベナゾールの作用は、前述したように直接的な抗菌力を持たないにもかかわらず、いもち病菌のイネへの侵入、菌糸生育、病斑拡大、孢子形成、付着器形成、および孢子発芽を阻害する作用を有している<sup>(3)、(4)、(5)</sup>。作用機構は、正確な作用点はいまだに特定されていないが、遺伝子レベルの研究が精力的に行われており、イネがプロベナゾールによって誘導される抵抗性、すなわち全身獲得抵抗性(systemic acquired resistence, SAR)のシグナル伝達系の活性化によるものであることがわかっている<sup>(1)、(2)、(6)</sup>。具体的にはスーパーオキシドなどの活性酸素による宿主細胞死、続いて起こる酸化型脂肪酸、ファイトアレキシンやPRタンパク質などの抗菌性物質の生成、さらには細胞壁のリグニン合成につながるフェニルプロパノイド系を活性化し、いもち病菌が封じ込められる。このとき、感染特異的なPR遺伝子を発現し、サリチル酸が情報伝達物質として蓄積するという。このよう

に病原菌に直接作用せず、抵抗性誘導のシグナル伝達系に作用するということから、病原菌に薬剤耐性が発達するというリスクが少ない薬剤であると言える。

プロベナゾールは、このように科学技術的に優れた発明であるとともに、水稻を中心とした病害防除に大きく貢献してきたことから、昭和53年(1978)に大河内記念技術賞「プロベナゾールの開発と工業化」を受賞したことを付記する。

以上述べたようにプロベナゾールは、世界で初めての抵抗性誘導型殺菌剤として昭和49年(1974)に登場したが、その後この作用を有する農業用殺菌剤はなぜか長いこと登場しなかった。ようやく20数年経過して、同様の作用機構で効果を示す薬剤がいくつか登場した。これを以下に示す。アシベンゾラルSメチル(図4.34)が平成10年(1998)にNovartis(現Syngenta)によって市販された。この剤は平成18年(2006)に失効している。次いでチアジニル(図4.35)が平成15年(2003)に日本農薬によって、イソチアニル(図4.36)が平成22年(2010)にBayerと住友化学の共同開発によって市販された。いずれもいもち病を主たる適用病害としていることから、プロベナゾールの作用機構研究をモデルにしたものと想像される。

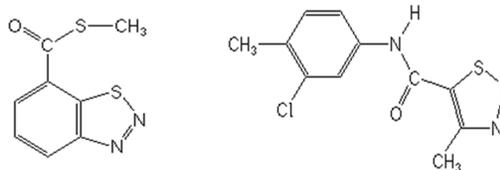


図 4.34 アシベンゾラルSメチル(バイオン) 図 4.35 チアジニル(ブイゲット)

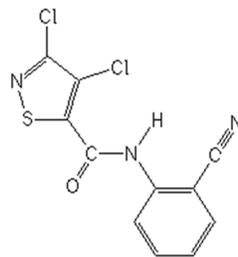


図 4.36 イソチアニル(ルーチン)

## 引用文献

- (1) 岩田:「プロベナゾール」日本の農業開発 p195 日本農薬学会(2003)
- (2) 「オリゼメートのあゆみ」p128 オリゼメート記念30周年記念誌 明治製薬株式会社(2003)
- (3) 田代:「いもち病防除剤の特徴と効果的な使い方」シンポジウム“穂いもち病とカメムシ対策”講演要旨集 p39 日本植物防疫協会(2004)
- (4) T. Watanabe: “Effects of Probenazole (Oryzema<sup>®</sup>) on Each Stage of Rice Blast Fungus (*Pyrice*)”

*laría oryzae* Cavara) in Its Life Cycle J. Pestic. Sci. 2, p395 (1977)

- (5) T. Watanabe et al., : "Effects of Probenazole (Oryzamate<sup>®</sup>) on Rice Plants with Reference to Controlling Rice Blast J. Pestic. Sci. 4, p53 (1979)
- (6) 岩田：「Plant Activator」次世代の農薬開発 p169 日本農薬学会編 ソフトサイエンス社 (2003)

## 4.12 イネ科雑草専用除草剤アロキシジムとセトキシジムー世界商品の草分けー

アロキシジム（クサガード）（図 4.37）とセトキシジム（ナブ）（図 4.38）は日本曹達が発明した全く新しいシクロヘキサジオン系という構造を有し、イネ科雑草に特異的に活性を有する除草剤である。それぞれ昭和 55 年（1980）、昭和 60 年（1985）に国内で農薬登録を取得したが、海外開発が先行し、アロキシジムは 1978 年にヨーロッパでまずテンサイ、ナタネなどに向けて市販された。セトキシジムは米国の大豆、ワタ、タマネギなどの市場を狙って、1983 年に米国での登録を取得し市販を開始した。2 剤とも同様の作用を示すが、セトキシジムはアロキシジムよりも絶対活性が高く、殺草スペクトラムがより広いこと、さらには作物に対する安全性の観点などからその後の普及は徐々にセトキシジムに取換していく<sup>(1), (2), (3), (4)</sup>。

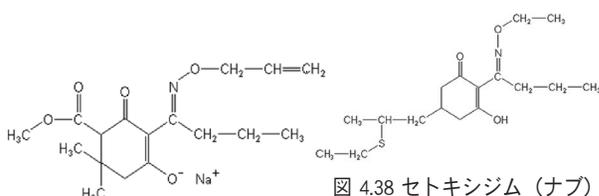


図 4.38 セトキシジム（ナブ）

図 4.37 アロキシジム（クサガード） 日本曹達は、昭和 40 年

代に各種ヒドロキサム酸誘導体の研究を進めた結果殺ダニ剤のベンゾメート（シトラズン）の開発に成功した。これをさらに構造変換をする過程でイネ科雑草に選択的に活性をもつ系統を見出し、さらに検討を加え、まずアロキシジムを選択、ついでさらに活性が高くかつ作物に対する薬害が少ないセトキシジムに到達した。日本曹達にとっては待望の大型除草剤の発明である。アロキシジムはヨーロッパで、セトキシジムは米国で開発が進められた<sup>(5), (6)</sup>。

作用特性は 2 剤とも同様に、200g/ヘクタールの薬量で 1 年生、多年生のイネ科雑草に選択的に活性を示し、広葉の作物（ダイズ、テンサイ、ワタ、ヒマワリ、ナタネ、野菜など）には作用を示さないというこれまではない特徴を有している。また、従来は雑草の発

芽前か発芽直後の土壌処理という形で効果を現わす剤が主流だったが、この剤は茎葉処理で速やかに体内に吸収され、植物体内に広く移行して効果を示すというこれまでにない特徴を有している。一方、土壌処理では土壌中での分解が早いことから効果は低い。

作用機構は、脂質生合成系におけるアセチル CoA カルボキシラーゼ（ACCCase）に対する拮抗的阻害であることがわかっている。この作用機構を示す除草剤の初めての例である。

以上述べたように、アロキシジム、セトキシジムは茎葉処理で重要なイネ科雑草に卓効を示すことから主に海外で広く普及した。平成 3 年（1991）時点での海外登録は 65 か国に上っている。除草剤市場の中でのこの分野の市場が大きいことなどから、海外メーカーがこぞってこの系統に注目した。その結果以下に示す関連化合物が開発された（図 4.39）。

- クレトジム (Select Valent 1998)
- トラルコキシジム (Grasp ICI 1986 (フランス))
- シクロキシジム (Focus BASF 1989 (フランス))
- ブトロキシジム (Falcon Zenenca 1996 (EU))
- プロホキシジム (Aura BASF 1998 (スペイン))
- テプラロキシジム (ホーネスト BASF 2000)

日本メーカーが最初に見出したこのシクロヘキサジオン系骨格が世界市場の除草剤の大きな位置を占めるようになったことは特筆に値する。日本曹達はこの成果によって昭和 59 年度第 31 回大河内記念賞「シクロヘキサジオン系除草剤の研究と開発」を受賞していることを付記する。

### 引用文献

- (1) 石川ら：日本農薬学会誌 10、(2)、p301 (1985)
- (2) H. Ishikawa, S. Yamada, H. Hosaka, T. kawana, S. okunuki, and K. Kohara, J. Pestic. Sci., 10, p187 (1985)
- (3) 保坂：「日本の農薬開発」p305 日本農薬学会 (2003)
- (4) 佐脇：有機合成化学協会誌 39 (5) p408 (1981)
- (5) 「日本曹達 70 年史」p346 日本曹達株式会社 (1992)
- (6) 奥貫：「農薬時代」153 p40 (1985)

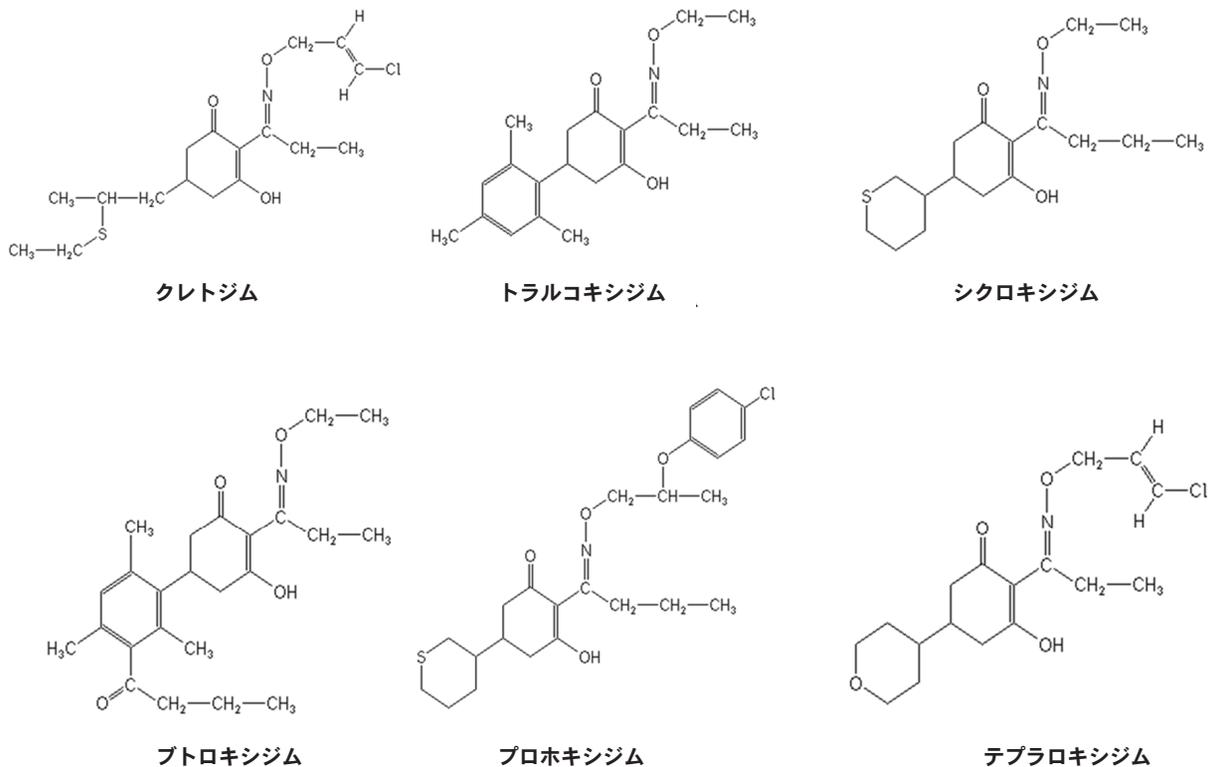


図 4.39 シクロヘキサジオン系除草剤

#### 4.13 ブプロフェジン (アプロード) 新規化 学構造の昆虫生育制御 (IGR) 剤

ブプロフェジン (アプロード) は日本農薬が発明、昭和 58 年 (1983) に農薬登録された新規構造を有する殺虫剤であり、ウンカ、ヨコバイ類、コナジラミ類、カイガラムシ類などの半翅目害虫の防除に優れた効果を示す。化学構造はチアジアジン骨格という全くの新規構造を有する。また、その作用が、成虫に対しては効果を示さないにも関わらず、昆虫の脱皮、産卵、孵化という昆虫特有の生活環に作用を示すという特異的な作用を有しており、殺虫剤というよりは昆虫生育制御剤 (Insect Growth Regulator, IGR) という範疇に入るものである。このような作用特性を有する国産農薬の第一号である。

日本農薬は、4.10 で述べたように殺菌剤イソプロチオランを昭和 49 年 (1974) に市販していたが、この剤が、殺菌作用のみならず、ウンカ類に対して、密度抑制効果があることを見出していた。直接的な殺虫力のみならず、このような昆虫の生理に特有の脱皮、産卵、孵化などに作用する薬剤が、今後の農薬として有望であると考え、種々の関連化合物を合成して探索研究を行っていた。ちょうどこの時期は、オランダのフィリップスデュファール社が、ベンゾイルウレア系のキチン合成阻害剤 (脱皮阻害剤) であるジフルベンズロン (ディ

ミリン) を発明 (日本登録は昭和 56 年 (1981)) しており、有機リン化合物などに対する抵抗性害虫に効果が優れていることから注目を集めていた時期でもあった。探索研究に当たっては、従来の有機リン剤のような即効性を見るスクリーニング手法に加えて、遅効的な脱皮阻害作用を見るために比較的長期間の観察をする方法を取り入れた<sup>(1)</sup>。

精力的な探索合成の結果、N-クロロメチルカルバモイルクロリドと置換チオウレアを反応させることにより、パーヒドロ-1,3,5-チアジアジン骨格を有するブプロフェジンに到達した<sup>(2),(3)</sup>。同様の脱皮阻害活性を有するジフルベンズロンを環状構造にしたという一部の類似性はあるが、全くの新規構造とすべきであろう (図 4.40)。

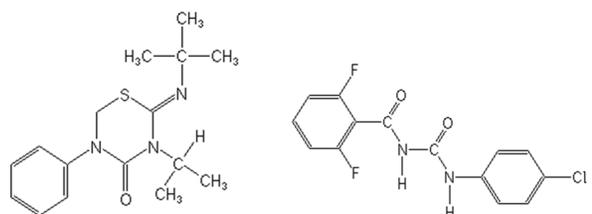


図 4.40 ブプロフェジン (アプロード) とジフルベンズロン (ディミリン)

ブプロフェジンは比較的殺虫スペクトラムが狭く、ウンカ類、ヨコバイ類、コナジラミ類、カイガラムシ

類の半翅目害虫の幼虫に脱皮阻害作用があるという特異的な効果がある。この種特異性が高いということは、天敵やミツバチなどの有用昆虫に対して影響が少ないという利点となる。

幼虫に対する効果は非常に強く、LC<sub>50</sub> レベルで 1ppm 以下という低濃度で従来の有機リン剤、カーバメート系殺虫剤よりもはるかに強い活性を示す。また、成虫に対しては、殺虫力はないが、寿命抑制、産卵抑制、孵化阻害という次世代抑制効果が認められる点で興味深い。この剤の作用機構は、ディミリン同様、昆虫の表皮のクチクラ層の成分であるキチン生合成の阻害剤であることが確認されている。また成虫の産卵抑制や孵化抑制作用は、産卵刺激物質であるプロスタグランジン E<sub>2</sub> の阻害作用によることが確かめられている<sup>(4), (5)</sup>。

以上述べたようにブプロフェジンは、IGR という新しい作用特性をもち、効果が優れているため、市販されてから広く使用されるようになり、4 年間で 228 億円を出荷するという大型剤となった。従来型の殺虫剤の抵抗性が問題視されている中で交差抵抗性<sup>(注1)</sup>も示さないため、この剤の価値は高い。海外においても各種の穀類、果樹、野菜類などに適用が広がり、2007 年時点で、世界 88 か国に登録を有し、広く使用されている<sup>(6)</sup>。

この成果から、昭和 63 年 (1988) には大河内記念技術賞「昆虫成長制御剤ブプロフェジンの研究開発」を、平成 2 年 (1990) には科学技術庁長官賞を受賞している。

#### 引用文献

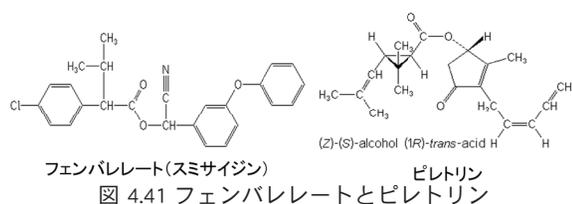
- (1) 池田：「生物に学ぶ農業の創成」p193 ソフトサイエンス社 (1986)
- (2) 安井ら：「ブプロフェジン」日本の農業開発 p102 日本農業学会編 (2003)
- (3) 池田ら：「殺虫剤ブプロフェジンの開発」日本農業学会誌 11, 287-295 (1986)
- (4) Y. Izawa, M. Uchida and M. Yasui: Agr. Biol. Chem., 50, 1369 (1986)
- (5) 内田：「ブプロフェジンの昆虫生育制御機構」日本農芸化学会誌 61, (12) p1609 (1987)
- (6) 「ブプロフェジン農業抄録 農林水産消費安全技術センター」日本農業株式会社 [http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/buprofezin/buprofezin\\_01.pdf](http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/buprofezin/buprofezin_01.pdf) (2012 年 8 月 29 日閲覧)

(注1) ここでいう交差抵抗性とは、ある農業に対して抵抗性を獲得した(効果が低下)したときに、

同時に別の種類の農業に対しても抵抗性を獲得することをいう。交差耐性ともいう。

#### 4.14 新世代農業用の合成ピレスロイドフェンバレレート(スミサイジン)

フェンバレレート(スミサイジン)は住友化学が開発、世界商品として開発した農業用の合成ピレスロイド系殺虫剤である。日本では昭和 58 年 (1983) に農業登録を取得しているが、これに先立ち米国ではワタ専用殺虫剤として、昭和 54 年 (1979) に市販された世界商品である。その化学構造は、天然物であるピレトリンの発展形であるが、直接比較するとこれが類縁体かと疑うほどにまで異なっている(図 4.41)。ここに到



達するまでには、長い研究の歴史がある。

3.34 で述べたようにピレスロイドの歴史は古く、明治 18 年 (1885) に除虫菊が日本に紹介されて以来、130 年強近い時が経過している。最初の 50 年間は、除虫菊の殺虫成分であるピレトリンの構造研究に費やされたが、戦後 1950 年代に入りようやくその化学構造が明らかになると、有機合成化学の進歩とあまって、複雑な化学構造と殺虫活性との関係を明らかにする研究が進み、効果のより高い合成ピレスロイドが数多く発明された。

住友化学は、この構造研究の時代より合成ピレスロイドに着目して精力的に研究を続けた。その結果、主に家庭用、防疫用として多くの剤を開発してきた。この家庭用、防疫用の薬剤については、紙数の都合で本報では詳しくは述べないこととする。

農業用途については、戦前に除虫菊成分であるピレトリンが用いられたのと、昭和 42 年 (1967) に合成ピレスロイドとして初のアレスリン<sup>(1)</sup>が市販されたが、高価である上に屋外圃場での殺虫効果は十分でなく広く普及することはなかった。この原因は光安定性が悪く、また、熱、酸化に対しても不安定であるので環境中では容易に分解してしまい、十分な効果の持続性(残効性)が得られなかったことによる。また、戦後に入り、比較的安価で高性能の DDT、BHC、有機リン剤が登場したことにより、ピレトリン、アレスリンは農

業用途にはほとんど用いられていなかった。

この課題を解決したのが、イギリスの Elliott によって発明されたペルメトリン、シベルメトリン、デルタメトリン<sup>(2)</sup>であり、住友化学によって見出されたフェンプロパトリン<sup>(3)</sup>である(図 4.42)。これらの発明は 1960 年代後半から 1970 年代初めにほとんど同時期になされた。

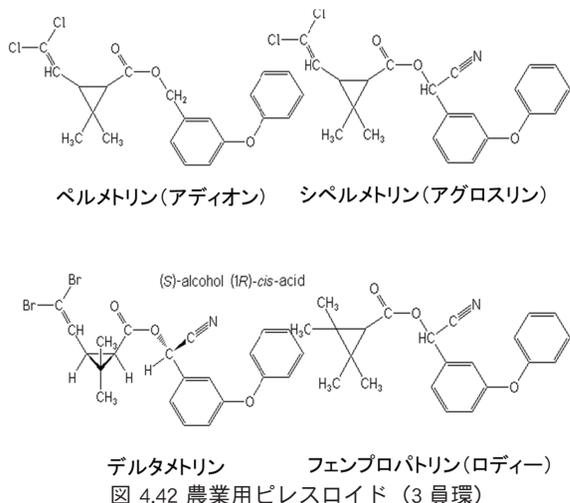


図 4.42 農業用ピレスロイド (3 員環)

まず、ピレトリンのアルコール部分については、安定な 3-フェノキシベンジルアルコールおよび、そのシアノ置換体である、 $\alpha$ -シアノ-3-フェノキシベンジルアルコールが住友化学によって見出された<sup>(4)</sup>。一方、Elliott は、酸部分において、光に弱い 2 重結合を保護する目的でジハロビニル菊酸を見出した。これを組み合わせたのがペルメトリン、シベルメトリン、及びデルタメトリンである。また、住友化学は別個にテトラメチルシクロプロパンカルボン酸<sup>(5)</sup>が優れた安定性を持つことを見出し、フェンプロパトリンを発明した。これらの発明で長年の念願であった農業用途への展開が遂に達成された。

住友化学は、これらとほとんど同時期に、ピレスロイド系化合物の必須構造と考えられていた、シクロプロパンカルボン酸の 3 員環構造を省略した  $\alpha$ -置換フェニル酢酸類が優れた殺虫効果を示すことを見出し、フェンバレレートに到達した。この成果は、1974 年に学会発表された<sup>(6)</sup>。

フェンバレレートはこれまでの有機リン殺虫剤に比べて約 10 倍の活性を有している。ハスモンヨトウ、コナガなどの鱗翅目害虫のみならず、イエバエなどの双翅目、ゴキブリなどの網翅目、アブラムシなどの半翅目など広範囲の害虫に対して効果を示し、ワタ、穀類、果樹、野菜など広範囲に使用される世界の基幹商品になった。製造に関しても国内では年産 1,200 トン

の製造能力の製造装置が完成しており、この技術を使って米国でも 1982 年から年産 1,500 トンの製造が始まった。これらの成果から、昭和 57 年度第 27 回大河内記念賞「フェンバレレートの開発」を受賞した<sup>(7)</sup>。

フェンバレレートの登場を契機に、その後類似の 3 員環構造を持たない類似剤がその後 2 剤が登場した。一つは ACC 社発明のフルシトリネートで昭和 61 年 (1986) に登録された。もう一つは勝田の発明によるフルバリネートで昭和 62 年 (1987) に登録された。図 4.43 に化学構造を紹介しておく。

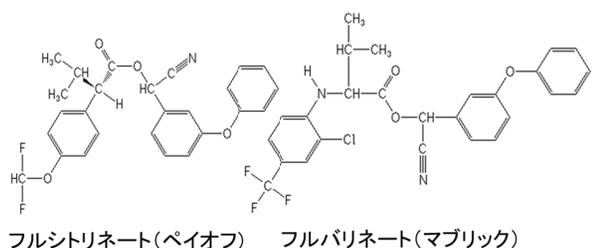


図 4.43 農業用ピレスロイド (非 3 員環)

以上述べたように、ピレスロイドの長い歴史の中でこのフェンバレレートの発明、開発はこれまで考えられていた農業用途への展開の端緒を開いたものとして世界に大きなインパクトを与えた。これを契機として、海外大手メーカーがこぞって研究開発競争に参入してきたのが 1970 年代である。その結果、日本国内では 1995 年までに累計で 19 種類の合成ピレスロイド剤が開発、市販された。これとは別に先行していた家庭、防疫用の分野でも国内で 9 種類に上る新規薬剤が開発された。ここで特筆すべきは、このうち、農業用途では 19 剤中 8 剤が日本での発明によるものであり、さらには、家庭用、防疫用薬剤については、なんと 9 剤中の 8 剤が日本発の発明であることである。まさに海外大手に先行して成果を出した分野であると言える。

合成ピレスロイドは哺乳動物に対して安全性が高いという特徴がある反面、課題がいくつかあった。それは、魚毒性など水産動物に対する毒性が強いことから、国内では水稲分野への展開が出来ないこと、イエバエ、カで抵抗性が懸念されること、さらには、ハダニ類の天敵であるカブリダニへの影響があることから、処理前よりもハダニ類などがかえって増殖してしまう現象(リサージェンス)が起こることである。魚毒性については、その後低魚毒性のエトフェンプロックスほかが発明され、待望の水稲分野にも使用できるようになった。これについては後述する。

最後になるが、ピレスロイド化学の発展と展望に関して勝田によって優れた総説、文献がまとめられてい

ることを紹介しておく<sup>(8)、(9)、(10)</sup>。

## 引用文献

- (1) M. S. Schechter, N. Green, and F. B. LaForge, J. Am. Chem. Soc., 71, p3165 (1949)
- (2) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, and D. A. Pulman, Nature 248 p710 (1974)
- (3) 松尾ら：特開昭 48-10225
- (4) 板谷ら：日本農芸化学会誌 57, (11), p1147 (1983)
- (5) M. Matsui, and T. Kitahara, Agr. Biol. Chem., 31, (10), p1143 (1967)
- (6) N. Ohno, K. Fujimoto, Y. Okuno, T. Mizutani, M. Hirano, N. Itaya, T. Honda and H. Yoshioka, Agr. Biol. Chem., 38, (4), p881 (1974), Lecture No. 346, Ses 7A, Third International Congress of Pesticide Chemistry at Helsinki (1974)
- (7) 吉岡ら：「大河内賞 30 年のあゆみ」 p834 (1987)
- (8) 勝田：「日本殺虫剤工業会 30 年のあゆみ」 p110 日本家庭用殺虫剤工業会 (2001)
- (9) Y. Katsuda: "Development of and future prospects for pyrethroid chemistry" Pesticide Science., 55, P775 (1999)
- (10) Y. Katsuda: "Progress and Future of Pyrethroids" Topics in Current Chemistry 314 pl Springer-Verlag Berlin Heiderberg 2011

## 4.15 高性能農業用殺ダニ剤ヘキシチアゾクス (ニッソラン)

ヘキシチアゾクス (ニッソラン) は日本曹達が発明、昭和 60 年 (1985) に農薬登録を取得、市販した大型農業用殺ダニ剤である (図 4.44)。これまでの薬剤とは全く異なる新規化学構造をもち、特徴ある作用を持っており、果樹、蔬菜、茶、ワタなどに寄生するハダニ類に選択的に優れた効果を有する。この剤の発明をきっかけに日本発の殺ダニ剤がその後多数開発され

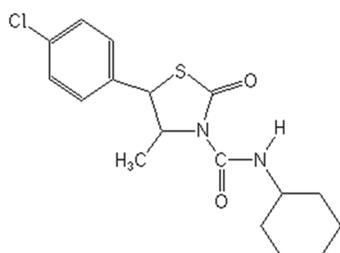


図 4.44 ヘキシチアゾクス (ニッソラン)

たが、まさにその嚆矢となるべき剤である。

ハダニ類は昆虫ではなくクモの仲間であり、植物寄生性ダニの一種で葉や果実に寄生する重要害虫である。増殖が速くいったん発生すると大きな被害を及ぼし、通常の殺虫剤では効果がないことから殺ダニ剤の需要は大きい。特に戦後 DDT など高性能の殺虫剤が普及してくるにつれてハダニの天敵たとえばカブリダニが減少したことから、ハダニの害が顕在化してきたこと、ならびに世代交代が早いことから薬剤抵抗性の発達が早く、既存剤の効果が長続きしないので常に新しい薬剤の登場が切望されている分野である。

日本曹達はいち早く昭和 29 年 (1954) に CPCBS (サツピラン、ダウ社から導入)、昭和 37 年 (1962) に CPAS/DDDS (ミカジン、ミルベックス) を、さらには昭和 40 年 (1965) に MNFA (ニッソール) を開発・市販した。さらに昭和 46 年 (1971) にはベンゾメート (シトラゾン) と相次いで殺ダニ剤を開発し、「殺ダニ剤の日曹」として大きなシェアを占めていった。しかしこれらの剤はいずれも抵抗性問題に直面しその後登録を失効している。

このような状況下で日本曹達は、さらに新規剤の開発を続けた結果、殺菌剤を志向して検討していたチアゾロトリアジン系化合物に殺ダニ活性があることを見出し、これを改変してヘキシチアゾクスに到達した<sup>(1)、(2)、(3)、(4)</sup>。

ヘキシチアゾクスの作用は、重要なダニの種類であるナミハダニ、カンザワハダニ、ミカンハダニ、リングハダニに効果が高く既存剤の 7~80 倍の高活性を示した。成虫には全く効果がないがそれ以外の生育ステージすべてで高い効果をもち、また残効性も十分であった。ハダニの天敵であるチリカブリダニに対しては影響がない。生化学的な作用機構は詳しいことはいまだ解明されていない。

このようにヘキシチアゾクスは既存の殺ダニ剤をはるかにしのぐ高性能剤として登場し、爆発的に普及した。登場したタイミングが、抵抗性問題で有効な殺ダニ剤が枯渇していた時に登場したことから、市販翌年の昭和 61 年から 3 年間にわたり国内シェアの 40% 近くを占める大型商品となった。しかし、このように大量に使われるということは先に述べた抵抗性の獲得を早める結果となり、その後全国で抵抗性問題が発生し、その使用量は漸減して行く。このころから世界的に抵抗性対策を論ずることとなり、作用機構の異なる薬剤を極力ローテーションして使用することにより、抵抗性の発達を極力回避するという申し合わせが国際的になされるようになった。

ヘキシチアゾクスの登場以降、殺ダニ剤の開発は日

本企業が主導することとなる。交差抵抗性を回避するために新しい骨格、新しい作用性を有する新規剤が常に求められており、これにこたえてきたのは主に日本企業の開発力であった<sup>(5)</sup>。これら新規殺ダニ剤については、3.4.5 (2) を参照願いたい。

## 引用文献

- (1) 「日本曹達 70 年史」p350 日本曹達株式会社 (1992)
- (2) 三宅:「日本の農薬開発」p165 日本農薬学会 (2003)
- (3) 山田ら:日本農薬学会誌 12, (2) p327 (1987)
- (4) 石光ら:有機合成化学協会誌 52, (2) p103 (1994)
- (5) 浅田:化学と生物 33, (2) p104 (1995)

## 4.16 第 2 世代の低毒性なカーバメート系殺虫剤ベンフラカルブ (オンコル) とアラニカルブ (オリオン)

ベンフラカルブ(オンコル)は大塚化学が見出した水稲、野菜用のカーバメート系に属する殺虫剤であり、昭和 61 年 (1986) に国内登録された。アラニカルブ (オリオン) はやはり大塚化学が開発した果樹、野菜用の殺虫剤であり、平成 3 年 (1991) に登録を受けた (図 4.45)。

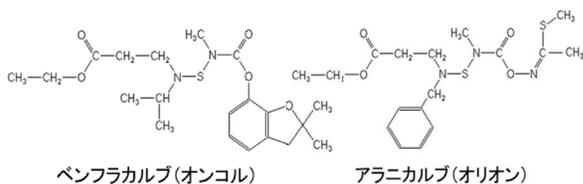
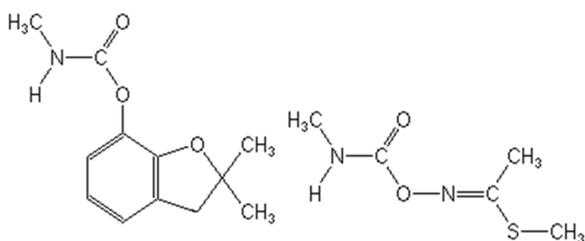


図 4.45 ベンフラカルブとアラニカルブ

この 2 剤はいずれも活性成分である薬剤がもつ哺乳動物に対する急性毒性を低減させる目的で、昆虫と哺乳動物間に選択毒性を付与させた剤である<sup>(1), (2), (3)</sup>。ベンフラカルブの活性成分は、FMC 社が開発したフェニルカーバメート系のカルボフラン (フラーダン) (図 4.46) であり、アラニカルブの活性成分はデュボン社の開発したオキシムカバメート系のメソミル (ラービ



カルボフラン(フラーダン)

メソミル(ランネート)

図 4.46 カルボフラン

図 4.47 メソミル

ン) (図 4.47) である。この 2 剤は 1960 年代後半から 1970 年にかけて開発されたが、作用機構がいずれもアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害作用によるものであるが、この酵素は哺乳動物にも存在することから急性毒性が非常に高く、両剤とも毒物であるという大きな欠点がある。このためカルボフランは日本では登録されておらず、またメソミルは製剤にすることで除外規定により劇物として農薬登録を受けている。

カリフォルニア大の Fukuto により、カーバメート剤のカルバミル基の窒素原子に置換基を導入して昆虫に対する殺虫効果を維持したまま哺乳動物に対する毒性を低減できることが示されて以来、1980 年代に多くの会社がこの低減化に取り組んだ<sup>(4)</sup>。大塚化学のこの成果もその過程で見いだされたものである。機構としては、昆虫の代謝能力と哺乳動物の代謝能力の違いを利用して、昆虫内では活性本体であるカーバメートに変換されるが、哺乳動物ではカーバメート構造が分解されて AChE 活性を持たないフェノール化合物に代謝されるため、毒性が低減されるということがわかっている。いわば医薬で言うプロドラッグとして作用していることとなる。昆虫(イエバエ)と哺乳動物(マウス)に対する急性毒性を以下に示すが、殺虫活性は維持されたまま哺乳動物への毒性は数十分の一に低減されている<sup>(1), (2), (3), (5), (6), (7)</sup>。

	昆虫局所施用 LD <sub>50</sub> (μg/g)	マウス急性経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)
カルボフラン	6.7 (イエバエ)	5.6
ベンフラカルブ	9 (イエバエ)	106
メソミル	0.45 (ハスモンヨトウ)	16
アラニカルブ	3.9 (ハスモンヨトウ)	412

ベンフラカルブは、水稲作で問題になっていたイネミズゾウムシに卓効を示し、残効も長いことから箱施用で広く普及した。また野菜分野では鱗翅目、半翅目、アザミウマ類など広範な害虫に株元土壌処理で優れた効果を示すことより広く普及した。

また、ベンフラカルブは、海外においてもまずヨーロッパで 1983 年に市販したのを始めとして、世界 50 か国でトウモロコシ、サトウダイコン、ジャガイモなどの重要害虫であるハリガネムシ、アブラムシ類の防除に使用されている。

アラニカルブは大型鱗翅目害虫に効果が高く、果樹のシンクイムシ、ハマキムシ、野菜のアブラムシなどに効果が高い。

以上述べたように、ベンフラカルブ、アラニカルブはカーバメート系殺虫剤で問題であった哺乳動物に対する毒性を低減させた点で、第二世代カーバメートと

して広く使用されている。安全性の付与のみならず、生物効果においても実使用場面での効果がさらに改良されている点でも、この発明の意義は大きい。化合物の分子量がほぼ2倍になっているが、活性ベースでは親化合物と同等であるというのにも興味深い。科学技術的にも既存の高活性物質の欠点をこのプロドラッグ化の手法で解決したという優れた成功例である。

#### 引用文献

- (1) 梅津：日本農薬学会誌 9, (1), p169 (1984)
- (2) 梅津：日本農薬学会誌 11, (3), p493 (1986)
- (3) 梅津：「日本の農薬開発」 p131 日本農薬学会 (2003)
- (4) T. R. Fukuto；J. Pesticide Sci., 2, p541 (1977)
- (5) 大塚化学：「農薬時報」別冊 533, p1 (2001)
- (6) 大塚化学：J. Pesticide Sci., 14, p517 (1989)
- (7) 食品安全委員会ホームページ (2011年10月25日閲覧) <http://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/show/syu02930230149>

### 4.17 フルアジホップブチル (ワンサイド) とキザロホップエチル (タルガ) -セトキシジムに続くイネ科雑草専用除草剤-

フルアジホップブチル (ワンサイド) は石原産業が發明したアリルオキシフェノキシプロピオン酸系に属するイネ科雑草専用の除草剤で昭和61年(1986)に国内登録を取得した。海外においては1982年にアルゼンチンで登録を取得したのを皮切りに世界各国に広く普及している。

キザロホップエチル (タルガ) は日産化学が發明した同系統の除草剤で国内登録は平成元年(1989)に国内登録をしている。主要用途が海外であることから、海外開発が先行し、まず1983年に英国、翌年フランス、1988年には米国で登録を取得し、50億円を越す大型商品になった。今では60か国を越す国で登録を有している。両剤ともに4.12で述べたセトキシジムと同様の作用機構を示す剤で、作用特性、用途が類似しているのでここで述べる。

この系統の化合物群はヘキスト社が1970年代初頭にジクロホップメチルを見出したことに始まる<sup>(1)、(2)</sup>。

石原産業は、クロメトキシニルなどジフェニルエーテル系除草剤の構造改変による新規除草剤を探索していたが、ヘキストのこの特許に少し遅れて、ジフェニルエーテル構造を置換ピリジルオキシフェノキシ骨格のフルアジホップに到達した<sup>(3)、(4)、(5)</sup>。

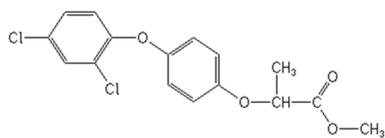
日産化学は、これらアリルオキシフェノキシプロピオン酸構造が茎葉処理によってイネ科雑草に選択的に効果を示すという特徴に着目して、1970年代後半にこの骨格の探索研究を開始した。その結果、フェノキシ構造を含窒素芳香環に拡張し、縮合環であるキノキサリン骨格を有するキザロホップエチルに到達した<sup>(6)、(7)、(8)、(9)</sup>。日産化学で最初の自社開発世界商品である。

この系統の化合物は、フェノキシプロピオン酸構造を有しているが、興味深いことに従来知られていたオーキシン様活性は全く示さず、逆にイネ科雑草に選択的に効果がある。この作用はシクロヘキサジオン系のセトキシジムと類似しており、その後の研究で作用機構もACCaseの非拮抗的阻害による脂質合成阻害であることがわかっている<sup>(10)、(11)、(12)</sup>。このように全く化学構造が異なるものに対して、植物が同じ認識をすることは興味深い。また、この系統はフェノキシプロピオン酸部分の立体配置がR体のみ活性を示し、S体は実質的に活性を示さない。現在市販されているものは両剤とも光学活性体(R体)に切り替えられている。

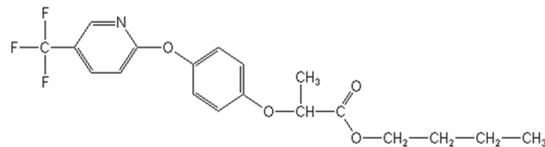
これらの剤は、イネ科雑草にたいしてのみ活性をもつ高活性群のひとつとして広く認知された構造群となった。複数のメーカーがこれに着目して、以下のような剤がその後開発され日本市場に登場した。シハロホップブチルは水稻に選択制があるという特徴を有していることから生育後期のヒエ防除剤として単剤、混合剤が数多く開発されている。なお、これ以外にも海外市場では関連化合物がいくつか開発されている<sup>(13)、(14)</sup>がここでは割愛する。

#### 引用文献

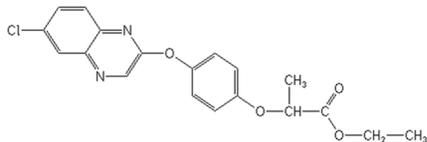
- (1) H. J. Nestler: 4<sup>th</sup> International Congress of Pesticide Chemistry, Zurich, Abstr., No.II-15, Pergamon Press (1978)
- (2) W. Becker et al., Ger. Offen. 2 223894 (1973)
- (3) 西山ら：特公昭 58-40947
- (4) 芳賀ら：「日本発の農薬開発」 p336 (2003)
- (5) 芳賀ら：日本農薬学会誌 12, (2) p311 (1987)
- (6) 浦ら：特開昭 55-113764
- (7) G. Sakata, K. Makino, Y. Kwamura, and T. Ikai, J. Pestic. Sci., 10, (1) p61 (1985)
- (8) 浦ら：有機合成化学協会誌 48, (10) p921 (1990)
- (9) 鈴木ら：日本農薬学会誌 16, (2) p315 (1991)
- (10) J. D. Burton et al., Biochem. Biophys. Res.



ジクロホップメチル

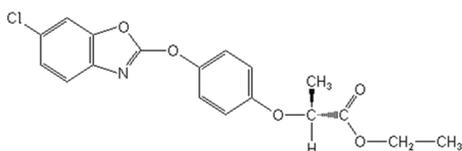


フルアジホップブチル(ワンサイド)

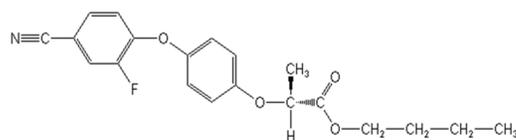


キザロホップエチル(タルガ)

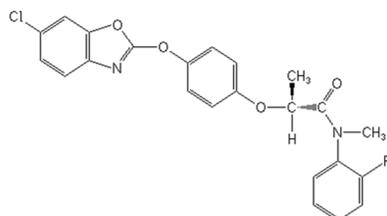
図 4.48 ジクロホップメチル、フルアジホップブチル、およびキザロホップエチル



フェノキサプロップエチル(フローレ ヘキスト)



シハロホップブチル(クリンチャー ダウ)



メタミホップ(グラスホップ 東部ハイテック)

図 4.49 アリルオキシフェノキシプロピオン酸系除草剤

Commun., 148, p1039(1987)

- (11) 中平ら：日本農薬学会誌 15, (2) p245 (1990)
- (12) 中平：日本農薬学会誌 23, (3) p357 (1998)
- (13) 山口ら：「農薬からアグロバイオレギュレーターへの展開」p116 シーエムシー出版 (2009)
- (14) 平井ら：「新農薬開発の最前線」p135 シーエムシー出版 (2003)
- (15) 高橋ら：「新農薬の開発展望」p141 シーエムシー出版 (1997)

## 4.18 低魚毒性を合成ピレスロイドで達成したエトフェンブロックス (トレボン)

エトフェンブロックス (トレボン) は三井化学が発明、開発した合成ピレスロイド系の殺虫剤である。その特徴は、従来のピレスロイドの課題である魚毒性が強いという難点を世界で初めて克服し、果樹野菜分野のみならず日本で最も重要な水稲作分野にも使用できるようにしたことにある。日本では昭和 62 年 (1987) に農薬登録された (図 4.50)。

4.14 で述べたフェンバレレート (スミサイジン) の登場で、合成ピレスロイドは、農業用として使用可能なレベルに到達し、果樹、野菜、ワタ、穀類など広範な分野に展開された。これに刺激されて、1970 年代後半から各社がこぞって合成ピレスロイドの開発競争に参入した。三井化学は、こうした状況下ですでに化学構造がわかっていたフェンバレレートあるいはペルメトリンに匹敵する殺虫活性を維持し、かつ低魚毒性のものを開発する、という目標設定をたて研究を開始した。

研究の過程で、三井化学はこれまでのピレスロイドの発展の過程で唯一手を付けられていないエステル部

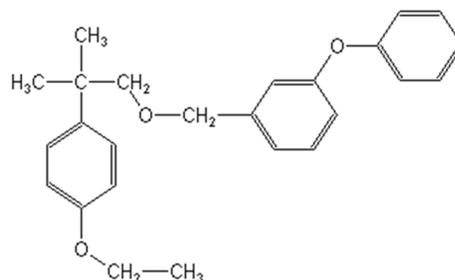


図 4.50 エトフェンブロックス (トレボン)

分の変換に挑戦し、エステル結合をエーテル結合に変換したエトフェンプロックスに到達した。エステル部分は活性の発現に必須な構造と見えるが、これを構造変換するという大胆な発想がエトフェンプロックスの発明のキーであった。この化合物は、強い殺虫活性を維持しているとともに、エーテル結合にすることで酸、アルカリにも安定である。さらには、目標としていた魚毒性についても著しく低下していることを見出し、水稲作にも適用可能なことを見出した<sup>(1), (2), (3), (4)</sup>。

もう一つ大きな特徴は、化学構造の中に窒素、ハロゲン原子を含んでおらず、炭素、酸素、水素のみで構成されていることも特筆される。ピレスロイドの歴史の中でも、この大胆な構造変換はフェンバレートに続く大きな成果といえる。もはや天然物ピレトリンと同じ作用を持つ構造類縁体とは想像できないところまで進化したと言える。

殺虫スペクトラムについても、鱗翅目、半翅目、甲虫目、双翅目、直翅目など広範囲の害虫に優れた効果を示すと同時に、有機リンやカーバメート系に抵抗性を発達させた害虫たとえばウンカ、ヨコバイなどにも優れた効果を示す。

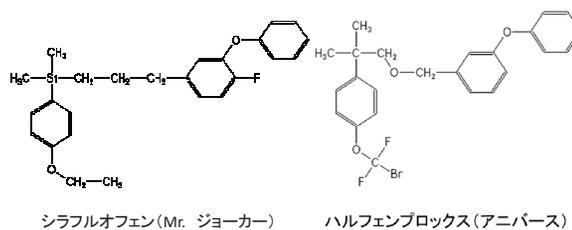
以上のことから、エトフェンプロックスは、先輩であるフェンバレートをしのぐ合成ピレスロイド剤ナンバーワンに躍り出た。平成18年(2006)時点での農薬登録を取得している単剤、混合剤は157種類を数え、水稲のみならず58種類の作物種に対して適用を有している。また、環境に対する影響が少ないことから航空散布による防除にも広く使用されている。市販以来20年間での累計出荷金額は1,700億円に達する、まさに超大型商品として広く普及している。また、家庭用、防疫用(ハエ、カ、シロアリ)にも効果が優れており広く普及している。

海外においても、米国をはじめとして世界50か国以上でマラリア媒介の蚊の防除ほかに使用されており、まさに世界商品に成長し、現在も続いている。

これらの成果により、エトフェンプロックスは、昭和63年(1988)には日経優秀製品賞、平成2年(1990)に日本農薬学会業績賞、平成3年(1991)に有機合成化学協会賞、そして平成4年(1992)には大河内記念技術賞を受賞した。

エトフェンプロックスの市販のあと、類縁化合物として平成6年(1994)に三井東圧により殺ダニ剤のハルフェンプロックス<sup>(5)</sup>が開発され、農薬登録を取得したがこれは平成18年(2006)に失効している。また大日本除虫菊の勝田は、ケイ素を含むシラフルオフェン<sup>(6)</sup>を開発、平成7年(1995)に農薬登録を取得して

いる。シラフルオフェンは、エーテル結合も炭素鎖にした化合物であり、エトフェンプロックス以上の魚類に対する安全性を有している。(図4.51)



シラフルオフェン(Mr. ジョーカー)      ハルフェンプロックス(アニバース)

図 4.51 非3員環ピレスロイド

## 引用文献

- (1) K.Nakatani, T. Inoue, S. Numata, K. Oda, T. Udagawa, and M. Gohbara: "MTI-500; A novel Insecticide. 5th Internat. Cong. Pestic. Chem., Kyoto, Japan, 29th (1982) (Abstract I a-9)
- (2) 宇田川ら:「農薬の農薬開発」 p 149 日本農薬学会 (2003)
- (3) 沼田ら:有機合成化学協会誌 50, (2) p160 (1992)
- (4) 吉本ら:「大河内賞受賞業績報告書」(平成4年度第39回) p57
- (5) K. Tomoda, S. Numata, and, S. Shiraiishi: Abstr.; 12<sup>th</sup> Int. Plant Prot. Congr., Rio de Janeiro, Brazil, p12 (1984)
- (6) 勝田ら:特開昭 61-87687

## 4.19 アセト乳酸合成酵素(ALS)の阻害剤—スルホニルウレア系(SU系)除草剤の隆盛とその後の多彩な構造展開—

デュボン社の G. Levitt らは1977年に新規構造であるスルホニルウレア系(SU系)の除草剤に関する画期的な特許を出願した<sup>(1)</sup>。1981年に学会発表された化合物は従来剤よりも二けた低薬量の数g~数10g/ヘクタールで除草活性を示すものとして華々しく登場した<sup>(2)</sup>。最初に開発されたのはクロルスルフロン(Glean)で、昭和57年(1982)に麦類の広葉雑草対象に米国で市販された(図4.52)。1988年~1999年の米国での使用量は冬ムギ作を中心に原体で年間72,000ポンド(32.7t)に達し、5.5百万エーカー(約220

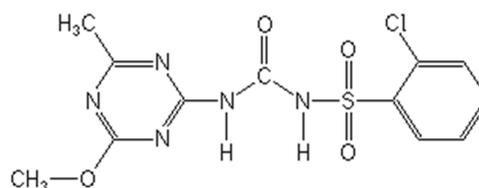


図 4.52 クロルスルフロン

万ヘクター)に使用されるという超大型商品となった<sup>(3)</sup>。

クロルスルフロンの登場を皮切りにデュボン社のもとより、農薬メーカー各社がこぞってSU系除草剤の開発に乗り出した。その結果、これまでに50種類以上のそれぞれ特徴ある薬剤が開発されてきた。これらの開発の経緯については詳しい成書がある<sup>(4)、(5)、(6)</sup>。

SU剤の作用機構は、植物の必須アミノ酸であるロイシン、バリン、イソロイシンのような分枝アミノ酸生合成系の初期の段階であるアセト乳酸合成酵素(ALS)阻害作用によるものであることがわかっている。

このSU剤の登場以降に化学構造が異なるが同様の作用機構を示すいくつかの系統が開発されている。これらはACC社が開発したイミダゾリノン系、バイエル社が主に開発したトリアゾリノン系化合物、ダウ社が開発したトリアゾピリミジン系、さらにはクミアイ化学が主に開発したピリミジニルカルボキシ系化合物に分類される。日本のメーカーは欧米企業に伍して、ALS阻害剤を多数開発してきた。以下に日本メーカーが開発した主要な剤について概要を述べる。

### (1) ピラゾスルフロリエチル(シリウス)とハロスルフロンメチル(インプール)(図4.53)

ピラゾスルフロリエチル(シリウス)は日産化学が発明、開発したSU剤で、アリル部分をピラゾール環に変換した化合物である。この剤はクログワイ、オモダカなどの水稲の難防除雑草に21g/ヘクターという極めて低薬量で効果を示し、かつ水稲に対する安全性も高い。日本での登録は平成元年(1989)である。この特徴から、水稲用の初中期一発処理剤の基幹剤としてベンスルフロンメチルと並んで広く普及している。現在国内のみならず主要水稲栽培国20か国で販売されている大型除草剤に成長した<sup>(7)、(8)</sup>。

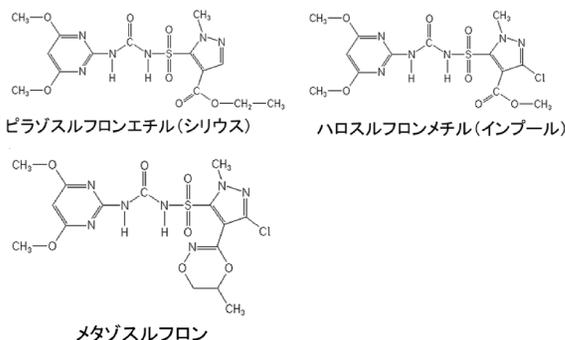


図 4.53 ピラゾスルフロリエチル、ハロスルフロンメチル、およびメタゾスルフロンの構造

日産化学は次いでハロスルフロンメチル(インプール)を開発した<sup>(9)</sup>。特徴はカヤツリグサ科雑草に効果が強くトウモロコシ、芝、水稲には選択性があり、安全性が高い。まず米国のトウモロコシ用途に平成6年(1994)に市販、国内登録は翌平成7年(1995)に水稲、芝用途に開発されている。海外では現在38か国に普及している大型剤となった。

さらに日産化学はピラゾール骨格を有する3番目の剤としてメタゾスルフロンを見出した<sup>(6)、(10)</sup>。水稲に安全に使用できるという。まず韓国で平成22年(2010)に市販した。日本では現在登録申請中である。この剤はノビエを含む一年生雑草、およびクログワイ、コウキヤガラ、シズイなどの難防除多年生雑草に効果が高い。

日産化学はいち早くSU系の探索に取り掛かり、ピラゾール誘導体の新規合成法を開発したことがこれら3剤の開発につながった。この成果により「新除草剤ピラゾスルフロリエチルの開発と企業化」で第34回(1992)有機合成化学協会賞を受賞している。

### (2) フラザスルフロン(シバゲン)とニコスルフロン(ワンホープ)(図4.54)

石原産業は、シバに選択性があるSU剤フラザスルフロン(シバゲン)を開発、平成元年(1989)に国内登録を取得した。従来のシバ用の除草剤にない茎葉処理において、50g/ヘクターの低薬量で一年生雑草に加えて、多年生雑草、広葉雑草に効果を示し、シバに対しては安全性が高いという特徴をもつ<sup>(11)</sup>。これに続いて類似構造をもつニコスルフロン(ワンホープ)を開発、トウモロコシ用除草剤として、開発した。日本での登録は平成6年(1994)である。トウモロコシの難防除雑草であるシバムギ、ジョンソングラスにも茎葉処理で40-60g/ヘクターという低薬量で防除出来るという特徴をもつ。また、トウモロコシに対する安全性は、酵素レベルの感受性の差ではなく、トウモロコシでの分解代謝速度が速いことによるものであることが確認されている。日本はもとより世界のトウモロコシ用途に広く普及し、世界38か国で登録を取得、販売されている<sup>(12)、(13)</sup>。

この2剤は、アリル構造を置換ピリジンに置き換え

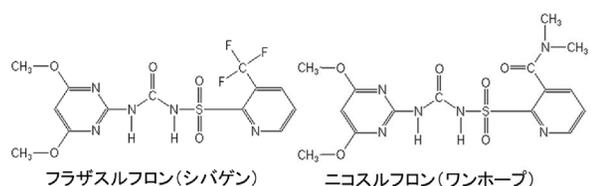


図 4.54 フラザスルフロンとニコスルフロンの構造

たものであるが石原産業は、以前から置換ピリジン構造に着目し、数多くの誘導体を探索している中でこれらの発明につながった。得意な化学構造すなわちピリジン環にフッ素原資を導入し、新規薬剤を探索することを徹底的に追及するという、有機合成化学主導の分子設計手法が成功した典型的な例である。4.17で述べたフルアジホップブチルに始まった、置換ピリジン誘導体の独自開発剤は合わせると計7剤に上る。個々の剤の詳細は省略するが開発年代別にまとめると以下のようなになる。

- 除草剤フルアジホップブチル (ワンサイド 1986)
- 殺虫剤クロルフルアズロン (アタブロン 1989)
- 除草剤フラザスルフロロン (シバゲン 1989)
- 殺菌剤フルアジナム (フロンサイド 1990)
- 除草剤ニコスルフロロン (ワンホープ 1994)
- 殺虫剤フロニカミド (ウララ 2006)
- 殺菌剤ピリオフェノン (プロパティール 2012)

### (3) イマゾスルフロロンとスルホスルフロロン (図 4.55)

イマゾスルフロロン (テイクオフ) は武田薬品によって発明されたSU剤で、アシル部分に縮合複素環であるイミダゾピリジン骨格を有する水稲用除草剤である。平成5年(1993)に国内登録された。ノビエ以外の一年生雑草およびマツバイ、ホタルイ、ミズガヤツリなどの多年生雑草に対して出芽前から生育初期までの処理で優れた効果を示す。薬量は90g/ヘクタールである。イネに対する安全性も高い<sup>(14)、(15)、(16)</sup>。

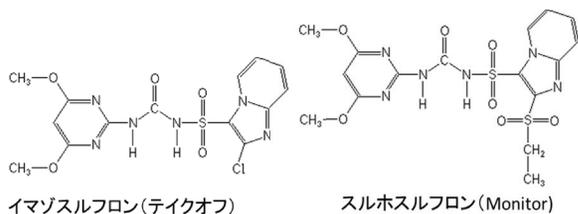


図 4.55 イマゾスルフロロンとスルホスルフロロン

武田薬品は次いで同様の構造を有するスルホスルフロロン (Monitor) を開発した。この剤は、10-30g/ヘクタールという低薬量でコムギの主要雑草に高い効果を示すとともに、コムギには安全であることを見出した。平成9年(1997)から東欧で市販を開始したのを皮切りに、米国、カナダ、欧州、インド、オーストラリアなど主要小麦生産国20か国以上で販売されている<sup>(17)、(18)</sup>。

### (4) プロピリスルフロロン (ゼータワン) (図 4.56)

プロピリスルフロロン (ゼータワン) は住友化学が開発した水稲用のSU剤である。日本での登録は平成22年(2010)である。化学構造は上述のイマゾスルフロロンに類似しているイミダゾピリダジンという縮合環を有している。この剤は90g/ヘクタールの施用で、ノビエ3葉期まで防除可能なのと、SU抵抗性のアゼナ、イヌホタルイなどにも効果を持つという二つの大きな特徴を持っている<sup>(19)、(20)</sup>。

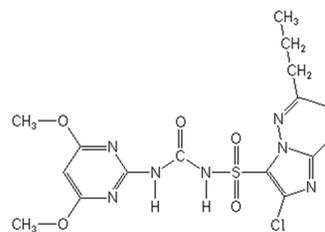


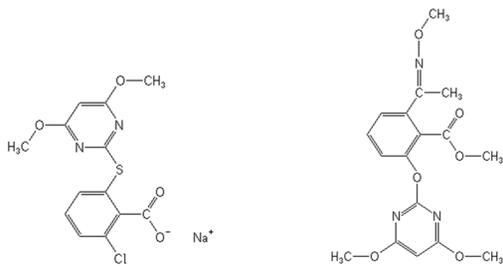
図 4.56 プロピリスルフロロン

水稲の除草剤は省力化を狙って初中期一発処理剤が現在は主流になっているが、多くの雑草種を防除するために、SU剤ははじめ3から5種類の混合剤が開発されている。しかしこのプロピリスルフロロンは、殺草スペクトラムが広く、単剤でも同様の効果を示すことより、使用する農薬の有効成分の数を減らすことが出来るという大きなメリットがあり、今後の普及が期待される。

### (5) ピリミジニルカルボキシ系 (PC系) 除草剤

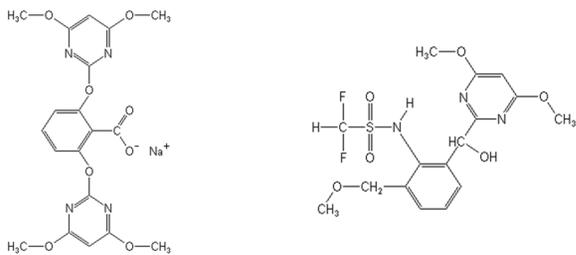
ピリミジニルカルボキシ系 (PC系) 除草剤はクマイ化学が開発した化合物群である。これまでにワタ用除草剤としてピリチオバックナトリウム塩 (Staple) が、水稲用除草剤としてピリミノバックメチル (ヒエクリーン)、ビスピリバックナトリウム塩 (ノミニール)、およびピリミスルファン (ベストパートナー) を見出している (図 4.57)。これらはいずれも前述のSU剤と同様にALSを強く阻害することで除草活性を示すことから、ALS阻害剤のひとつのグループとして分類される。

ピリチオバックナトリウム塩は、SU系化合物のスルホニルウレア部分をチオエーテルに置き換えた形で、ベンゼン環のオルト位にカルボン酸が置換していることが特徴である。SU剤の知見やジフェニルエーテル系除草剤の知見などを採り入れてこの構造に到達した<sup>(21)</sup>。この化合物はワタに特異的に選択性があり、ワタの重要雑草 (ノアサガオ、オオニシキソウ、アメリカキンゴジカ、イチビ) に35-70g/ヘクタールの薬量で優れた効果を示す。平成8年(1996)には米国



ピリチオバックナトリウム塩 (Staple)

ピリミノバックメチル (ヒエクリーン)



ビスピリバックナトリウム塩 (ノミニー)

ピリミスルファン (ベストパートナー)

図 4.57 PC 系除草剤

で登録を取得し、その後ブラジルなど世界各国で使用されている<sup>(22)、(23)、(24)</sup>。

ピリミノバックメチル (ヒエクリーン) は上述の PC 系化合物の展開の中で、イネに対する選択性を持たせるという目的のもとで化合物の改変を行った結果到達した化合物である。ピリミジニルサリチル酸構造の 6 位にオキシムエーテルを導入することで、この目標にかなう化合物を得た。この剤は 30g/ヘクタールという低葉量でイネの重要雑草であるタイヌビエに特異的に効果が強く、3 葉期のヒエにまで効果があるという大きな特徴を持っている。平成 8 年 (1996) に国内登録を取得した。現在はヒエに効果のある混合母剤として主に使われている<sup>(25)、(26)、(27)</sup>。

ビスピリバックナトリウム塩 (ノミニー) は、クマイ化学が開発した PC 系除草剤の国内登録で 3 番目のものである。茎葉散布型除草剤として、移植、直販水稲において 20-45g/ヘクタールという低葉量で高葉齢のヒエを始め幅広い雑草に優れた効果を示す。また畦畔などでの抑草作用があるのでこの用途にも使われている。イネに対しては極めて安全でイネとヒエの間に明確な選択性があることが特徴である。国内では平成 9 年 (1997) に登録を取得している。海外でも直播水稲を主に米国をはじめとして世界 34 개국で登録を受けており、推定使用面積は 14 年 (2002) 時点で 160 万ヘクタールであるという<sup>(28)、(29)、(30)、(31)</sup>。

ピリミスルファン (ベストパートナー) は PC 系除草剤の構造をさらに改変して得られた水稲用の除草剤で平成 22 年 (2010) に国内登録を受けた新しい薬剤である。

クマイ化学は、なるべく多くの雑草種を防除可能とし、かつ問題になってきた SU 剤抵抗性のコナギやホタルイなどにも効果を示すものを目標として、PC 系のピリミジニルカルボキシ構造のベンゼン環との結合をエーテルから炭素ブリッジ構造に変換、さらにカルボン酸部分をスルホンアミド構造にと大胆な構造変換を行い、自社開発 4 番目の ALS 阻害剤が誕生した<sup>(32)、(33)、(34)、(35)</sup>。

昭和 55 年 (1980) 以降に省力化を目的として複数の有効成分を混合したいわゆる一発処理剤が、従来の体系処理にとって代わってきており、現在ではほとんどの水田で使用されている。しかし、一発処理剤は、処理回数は減るものの、2 から 5 種類の有効成分を含んでおり、コメ生産者からは、より少ない成分数で雑草を抑えたいという要望が強いのも事実である。また、一発処理剤の 9 割は SU 剤を含んでおり、その連用によって平成 7 年 (1995) ころより SU 剤に抵抗性の雑草が出現し、大きな問題となっていた。

ピリミスルファンは 67g/ヘクタールの施用で、ヒエ (3 葉期) を始め一年生雑草、および多年性雑草に優れた効果を示す。従来剤が 2 から 5 種類の混合剤で示す性能を一剤で可能にするという画期的な剤である。また、コナギ、ミズアオイ、イヌホタルイ、オモダカなど SU 剤の抵抗性を発達させた雑草に対しても安定して効果を発揮する。水面施用での効果が高いが、水溶解度が比較的高い (114mg/L) ので製剤形を改良し、徐放性の製剤 (Control Release Formulation) を開発して長期残効性を確保している。この剤は田面水での濃度で 10ppb 前後という超低濃度で効果を発揮するため、このような徐放性を持たせることが剤の性質を最大限発揮することに役立っている<sup>(36)</sup>。

以上述べてきたようにデュポン社の Levitt により見出された SU 系は ALS 阻害剤という一つの大きな分野を作り上げ、この 30 年間で大きな展開を遂げた。ALS 阻害剤は、哺乳動物にはその標的酵素が存在しないため安全性が非常に高く、かつ従来剤よりも二けた少量で済むという超高性能であり、多様な作物に適用が出来ることから理想的な除草剤であった。しかも、上述のように SU 剤以外の ALS 阻害剤が多数開発され現代農薬として不動の地位を築いた。その中で日本の企業果たした役割は非常に大きかった。

しかし、大規模な普及があまりにも急速に進んだことから、SU 剤を連用した地域での抵抗性雑草の出現という大きな問題が平成 7 年 (1995) 頃から顕在化してきた。この抵抗性発現の機構は複数の箇所の遺伝子変異によるという研究が現在盛んに行われている<sup>(37)、(38)</sup>。

幸いにもプロピリスルフロロンやピリミスルファンのような、同じALS阻害剤でも抵抗性の雑草に効果があるという例も出てきた。いずれにせよ、使用場面では抵抗性を回避するために同一剤の連用を避けるなど適切な使用を推進することが必要である。また、今後の研究開発により、この問題を解決する新規剤を開発していく努力が望まれる。

## 引用文献

- (1) G. Levitt et al., USP 674668 特開昭 52-122384
- (2) G. Levitt, H. L. Ploeg, R. C. Weigel, Jr., D. J. Fitzgerald, J. Agric. Food Chem. 29, p418 (1981)
- (3) US. EPA R.E.D. Facts EPA-738-F-05-002 (2005) Chlorsulfuron  
[http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/factsheets/chlorsulfuron\\_factsheet.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/factsheets/chlorsulfuron_factsheet.pdf) (2012年10月17日閲覧)
- (4) 高橋ら：「新農薬の開発展望」 p141 シーエムシー出版 (1997)
- (5) 平井ら：「新農薬開発の最前線」 p135 シーエムシー出版 (2003)
- (6) H. Kobayashi, K. Nakanishi, M. Saeki, Y. Nakaya, Y. Tamada and M. Katsuki: "NC-620: A New Sulfonylurea Compound for Weed Control in Rice" 4<sup>th</sup> Pan Pacific Conference on Pesticide Science, Honolulu, p49 (2008)
- (7) 山本ら：有機合成化学協会誌 52, (1) p19 (1994)
- (8) 山本ら：日本農薬学会誌 21, (2) p259 (1996)
- (9) 佐藤ら：日本農薬学会誌 23, (2) p184 (1998)
- (10) 日産化学 WO2005/103044-A1 (優先権主張出願番号：日本特許特願 2004-130933)
- (11) 吉田：植物の化学調節 28, (1), p90 (1993)
- (12) 村井ら：日本農薬学会誌 20, (4) p453 (1995)
- (13) 村井ら：日本農薬学会誌 25, (3) p332 (2000)
- (14) Y. Ishida, K. Ohta, T. Nakahama, S. Itoh, H. Miki, J. Yamada, Y. Kando, K. Masumoto, T. Kamikado and Y. Yoshikawa: Abstr.; 7th Int. Congr. Pestic. Chem.(IUPAC), Hamburg, 01 A-46, (1990)
- (15) Y. Ishida, K. Ohta, S. Itoh, T. Nakahama, H. Miki, and H. Yoshikawa: J. Pestic. Sci., 18, (2) p175 (1993)
- (16) 石田ら：日本農薬学会誌 21, (2) p247 (1996)
- (17) S. Itoh, K. Ohta, T. Yamawaki and Y. Ishida: J. Pestic. Sci., 26, (2) p162 (2001)
- (18) 太田ら：日本農薬学会誌 27, (2) p179 (2002)
- (19) 池田ら：「住友化学」；技術誌 p14 (2011)
- (20) 田中ら：雑草研究 57, (2) p56 (2012)
- (21) Y. Nezu, N. Wada, Y. Saitoh, S. Takahashi, and T. Miyazawa, J. Pesticide Sci., 21 (3), p 293 (1996)
- (22) 根津ら：日本農薬学会誌 24, (2), p217 (1999)
- (23) S. Takahashi, S. Shigematsu, A. Mori, Y. Nezu, J.S. Clause, and C.S. Williams: Proc.; Brighton Crop Prot. Conf. Weeds, p57 (1991)
- (24) 根津：「日本の農薬開発」 p279 日本農薬学会 (2003)
- (25) R. Hanai, K. Kawano, S. Shigematsu and M. Tamaru: Proc. Brighton Crop Prot. Conf.-Weeds, 1, p47 (1993)
- (26) 田丸ら：有機合成化学協会誌 56, (10) p863 (1998)
- (27) 田丸ら：日本農薬学会誌 27, (2) p188 (2002)
- (28) M. Yokoyama, O. Watanabe, K. Kawano, S. Shigematsu and N. Wada: Brighton Crop Prot. Conf. Weeds, p61 (1993)
- (29) K. Kobayashi et al., Proc. 15th Conf. APWSS, p211 (1995)
- (30) 横山ら：雑草研究 39, (suppl.) p32 (1994)
- (31) 渡邊ら：雑草研究 48, (1-2) p24 (2003)
- (32) T. Yoshimura, M. Nakatani, S. Asakura, R. Hanai, M. Hiraoka and S. Kuwahara: J. Pestic. Sci., 36 (2), p212 (2011)
- (33) 花井：「今月の農業」 52, (9), p53 (2008)
- (34) 吉村：「化学と生物」 50, (7), p552 (2012)
- (35) 吉村：「ファインケミカル」 41, (3) p18 (2012)
- (36) S. Asakura, M. Hiraoka, T. Sugimura, T. Yoshimura, M. Nakatani and R. Hanai: J. Pestic. Sci., 37 (1) p62 (2012)
- (37) 伊藤：日本農薬学会誌 25, (3) p281 (2000)
- (38) 内野：日本農薬学会誌 28, (4) p479 (2003)

## 4.20 ネオニコチノイド系大型殺虫剤 イミダクロプリド（アドマイヤー）と それに続く日本発の新規剤

イミダクロプリド（アドマイヤー）は日本特殊農薬（現バイエルクロップサイエンス）が発明、開発した殺虫剤で、現在世界で最も売れている殺虫剤である。開発は海外で先行し、日本では平成4年（1992）に農薬登録された。天然殺虫成分であるニコチンをルーツとしており、作用機構も同じであることからネオニコチノイド系化合物と称される。

ニコチンは、3.3.5で述べたように戦前には硫酸ニコチンの形で農薬として使用されていたが、哺乳動物に対する毒性があること、戦後登場した効果の高い合成農薬の登場したことで、使用量は少なくなり、1990年代まで数百トン規模の出荷にとどまっていた、2006年には登録が失効している。ニコチンをモデルとした新規物質の探索研究は、長いこと低迷していたが昭和47年(1972)ころより、Shellが精力的にこの分野に注力しニトロメチレン系化合物であるニチアジンを1978年に発表した<sup>(1)</sup>。この化合物は既存剤に抵抗性を示すツマグロヨコバイに対しても効果が優れており、哺乳動物に対する安全性も改善されていたが光安定性が悪くて結局開発は成功しなかった。日本特殊農薬の利部らはこのニチアジンのニトロメチレン構造に着目して関連化合物の探索研究を昭和54年(1979)に開始した。種々の構造変換の過程を経て、6-クロロピリジルメチル基をふくむ高活性化化合物群を見出し、昭和60年(1985)にイミダクロプリドに到達した<sup>(2)、(3)、(4)</sup>(図4.58)。

イミダクロプリドのツマグロヨコバイに対する殺虫効果は、0.32ppmという低濃度で効果をしめしニチアジンの125倍以上の活性を有している<sup>(5)</sup>。

イミダクロプリドは、半翅目、鞘翅目、一部の鱗翅目、双翅目、アザミウマ目、シロアリなど広範な害虫に対して、既存剤の1/5から1/10という低濃度でかつ即効的に効果を発揮する。また、植物体への浸透移行性を有しており、作物への薬害も少ないため、粒剤の使用が可能である。さらには人畜毒性、魚介類への毒性が低く安全に使用できるという特徴を有している。

使用できる作物も幅広く、水稻、果樹類、果菜類、小麦、大豆、馬鈴薯、ワタ、トウモロコシなどに使用されている。さらにはペット用ノミの防除、シロアリにも使用されている。

作用機構は、ニコチンと同様の、神経接合部(シ

ナプス)後膜のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に結合し拮抗的に働き興奮を起こして殺虫作用を起こす<sup>(6)、(7)、(8)</sup>。

イミダクロプリドは世界商品として現在もっとも売れている殺虫剤である。世界131か国で登録を有しており、1,000億円を売り上げる殺虫剤市場のトップに君臨しておりまさに医薬でいうブロックバスター(注1)となっている。この成果から平成10年度大河内記念生産賞「新規クロルニコチニル系殺虫剤イミダクロプリドの開発」を受賞している。

イミダクロプリドの登場は、これまでの有機塩素系、有機リン系、カーバメート系に続くネオニコチノイド系という大きな分野を切り開いた。日本特殊農薬の特許が公開されたあと、各社がこぞって類縁体の探索研究を開始した。厳しい特許の先陣争いの結果以下に示す特徴ある薬剤がその後登場した(図4.59)。

- アセタミプリド(モスピラン 日本曹達 1995)
- ニテンピラム(ベストガード 武田薬品 1995)
- チアメトキサム(アクタラ チバガイギー 2000)
- チアクロプリド(バリアード 日本バイエル 2001)
- クロチアニジン(ダントツ 武田薬品 2001)
- ジノテフラン(スタークル 三井化学 2002)

この中で、アセタミプリドは鱗翅目害虫に優れた効果を示し、またミツバチに対する安全性が高い。また、ジノテフランは唯一ハロゲン原子を含まない構造を有しており、カメムシやシルバーリーフコナジラミに対する効果が優れているなど幅広い害虫種に効果が高く、水稻用、果樹蔬菜用として広く普及している。またチアクロプリドはミツバチに対する安全性が比較的高い特徴を有する。

以上述べたように、20年前に利部のイミダクロプリドの発明で始まったネオニコチノイド系殺虫剤は、

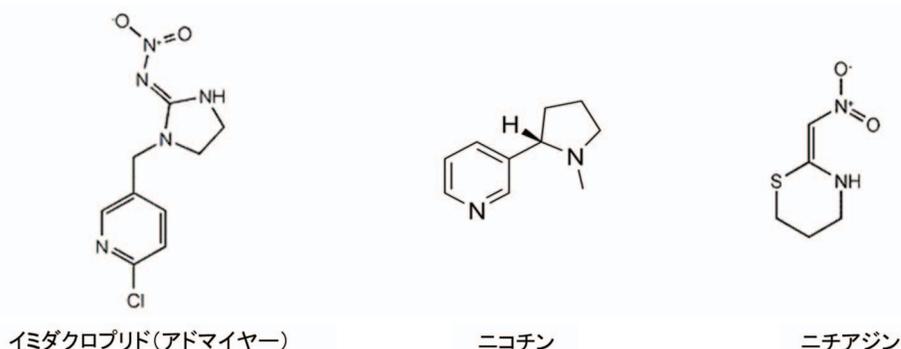


図4.58 イミダクロプリド、ニコチンおよびニチアジン

合成ピレスロイド系に続くこれまでのどれよりも高性能な殺虫剤群として位置づけられ、現代農薬の柱となっている。特筆すべきは、チアメトキサムを除いて6剤が日本で発明され、欧米大企業をしのぐ世

界に誇る成果を挙げていることである。

### 引用文献

- (1) S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, K. E. Powell, S. A. Roman, C. H. Tieman, R. A. Corey, and C. A. Horne: "Advances in Pesticide Science." Part 2, ed. by H. Geissbühler, Oxford, Pergamon, P. p206, (1979)
- (2) 特公平 5-14716 (特許 1807569)
- (3) Biosci. Biotech. Biochem., 56(2), p362, (1992)
- (4) Biosci. Biotech. Biochem., 56(2), p364, (1992)
- (5) 化学と生物 31(8), (1993)
- (6) D. Bai, S. C. R. Lummis, W. Leicht, H. Breer and D. B. Sattelle: Pstic. Sci. 33, p197 (1991)
- (7) M. Tomizawa and I. Yamamoto: J. Psetic. Sci. 18, p91 (1993)
- (8) 盛家: 「日本の農薬開発」 p92 日本農薬学会 (2003)

(注1) ブロックバスターとはもともと大型爆弾 (1ブロックを吹き飛ばす爆弾) の意味。医薬では年商 1,000 億円規模の超大型製品を指す。

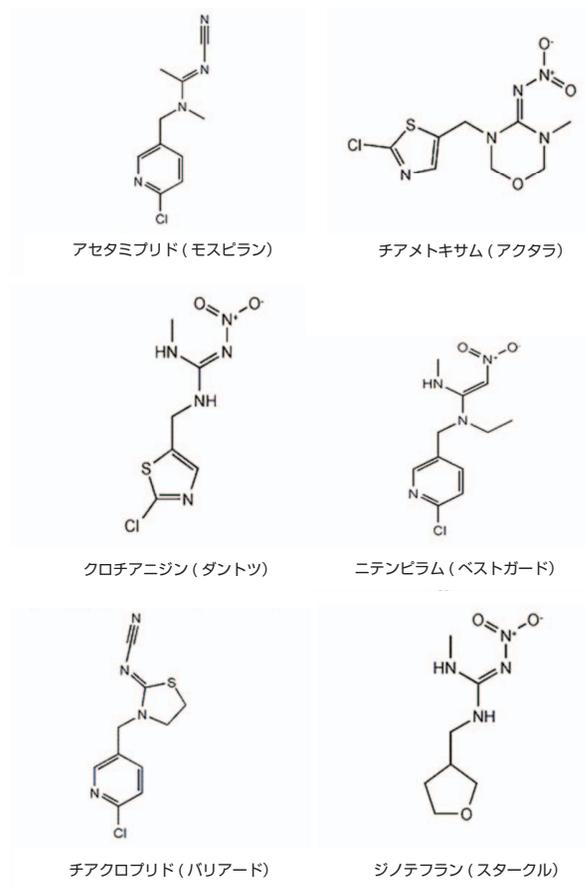


図 4.59 ネオニコチノイド系殺虫剤

# 5 | 考察と展望

農薬の歴史は古くは1600年代に遡るが、大きな転換を迎えたのは戦後に合成農薬が数多く登場した以降であった。農薬に対する社会認識も時代の流れに沿って変化してきた。本章では、農薬に対する社会の認識、農薬産業の現状、さらには日本企業の競争力について考えてみたい。欧米大企業に伍して日本企業が健闘している産業は数多くあるが、農薬産業においてはその競争力が今後も続くのであろうか。

## 5.1 社会認識—安全と安心—

農薬に対するネガティブな反応がマスメディアを通じてよく報道される。一般消費者は“農薬は毒である。したがって、食品に残留するのは心配だ。無農薬の野菜が欲しい”と考えているようだ。食品添加物と並んで農薬は一般消費者にとっては不安の元となっている。

本報告でも都度触れているが、現在使用されている農薬については、農業生産者が農薬を取り扱うとき、そして農薬が処理された作物を食品として一般消費者が口にするときの安全性は十分確保されていると言える。事実、年間数百万に上る食品の残留農薬の検査結果からも問題はないと結論されている。しかし、他の化学物質と同様に農薬は薬であると同時に毒でもある。医薬でも睡眠薬を多量に飲めば命に係わるし、風邪薬でもまれにアレルギー（たとえばスティーブンス・ジョンソン症候群）を起こす可能性があるなどの注意書きがついている。農薬も同様であり、その量次第で毒にも薬にもなる。しかし、風邪薬は自分の意志で飲むけれども、農薬は食品中に残っているものを意図せずに摂取するという点に違いがあり、不安感の一因となっていると考えられる。これを解消するにはリスクの程度が問題にならないほど小さいということを丁寧に説明する必要がある。

農薬に対して不安を感じるもう一つの理由は過去に実際おこったことに対する恐怖感あるいは不安感によるものであろう。戦後の食糧増産の大義名分の中で毒性の強いパラチオン、水俣病、ヒ素ミルク、カネミ油症などの問題が社会問題となり、化学物質に対するアレルギー的反応が尾を引いている。

次の理由は、化学物質に対する誤解である。日常口にする食品（ビタミン類、香辛料など多様な化学物質

が入っている）は安全なものと考えて安心する一方で、もともと食べ物に入っていない添加物、残留する農薬は、その量に関わらず毒であるという認識である。天然、合成に関係なく化学物質は毒でもあり、薬でもある。

一つの例としてエタノールを挙げてみる。仮にエタノールが病害虫に特効的に効果があったときにこの薬剤の摂取許容量がどの程度になるかを見積もってみよう。

- ・ラット繁殖試験で得られる無毒性量（NOAEL）は2,000mg/kg/日<sup>(1)</sup>
- ・種差、個人差を考慮して安全係数1/100を乗じて一日摂取許容量（ADI）は20mg/kg/日となる。

日本人の平均体重（53.5kg）を乗じて一人当たり一日摂取許容量として1,070 mg/日が得られる。これは日本酒（12.5w/w%のエタノールを含む）で8.6gに相当する。毎日おちょこ一杯の日本酒を飲むと許容量の5倍程度を摂取してしまう計算となる。

エタノールはすでに世界保健機関（WHO）に属する国際がん研究機関（IARC）の分類でグループ1（ヒトに対する発がん性あり）とされているので、まずこのことから農薬としての登録が認められないが、農薬の規制がいかに厳しいかを実感させられる。

天然に存在する化学物質の毒性は、農薬とはくらべものにならないほど強いものが多数ある。あるいは農薬のように安全性が検討されていないものが無限に存在する。無農薬野菜を購入することは個人の好みであり、天然のものは安全であるという“神話”を信ずることを否定するものではないが、この野菜の中には農薬類似の成分が残留農薬の一万倍も多く含まれているという事実はあまり理解されていないようだ。

もう一つの理由はマスメディアあるいは学校教育の対応に問題があることである。マスメディアは市民が興味を持つこと、すなわち、事件性があり、人々が平穏を乱されて恐怖を感じるような話題を中心に報道する。問題の無いことは視聴者が興味を持たないから視聴率も上がらず、結果として報道しない。農薬に関して言えば、上述の誤解に関する報道はまず出てこない。NHKでさえ、この食品は農薬を使っていないから安全であるなどの表現でたびたび発信している現状がある。いったん出来上がってしまった農薬に対する誤解

をなくすのは、不安感という個人個人の感情に関わることゆえに難しい問題であり、時間がかかる。学校教育の場においてさえも、化学物質の危険性について、この不安感を助長することはあっても安全性のリスクに関する正しい教育が行われていない。地道に科学的な説明を尽くしてこの不安を取り除く努力が急務であろう。

## 5.2 農業環境—進まない構造改革、しかし今後は—

農薬産業は農業のありかたと不可分の関係にある。戦前までの農業は飢えとの戦いであった。戦後に入ってから合成農薬の登場もあって食糧危機を何とか乗り越えたが、負の遺産としての公害問題、環境汚染の問題が起った。少なくとも日本では食料で困らない、いわば飽食の時代に入って久しい。一般消費者は、美味しくて見栄えもよい農作物を要求し、農業生産者もこれに応えてきた。

しかし、農地面積の減少、高齢化が進み、輸入農産物が増加してきた中で、農業の構造改革は立ち遅れてきたと言わざるを得ない。WTO（国際貿易機関）、FTA（自由貿易協定）、あるいはTPP（環太平洋戦略的経済連携協定）による自由化への圧力は今後増えることはあっても減らないであろう。農林水産省は遅ればせながら平成23年（2011）に第6次産業化法を成立させ、生産、加工、流通・販売を一体化させて強化するという取り組みを始めた。地場産品の直売、学校給食、農家民宿、そして特産品の輸出などをバックアップする動きである。これに加えて優良農地を拡大することあるいは集落営農のような大規模化の動き、植物工場に代表される施設園芸の拡大などは今後大きく伸びることが期待される。

有機農業については、社会的には大きく取り上げられているものの、海外に比べてその普及は動きが遅いのが現状である。この理由は気候条件が高温多湿のために無農薬あるいは減農薬による栽培が極端に難しいことにあると思われる。農林水産省の統計によると平成23年度の全国農地面積で見ても有機圃場の面積は8,500ヘクタールと全体の0.18%にとどまっている。

このように日本の農業を取り巻く環境は厳しい側面が多いのが現実である。しかし、生き残る道はある。その根底には、鮮度がよくて、安全性も問題なく、美味しい食品を多少高価であっても購入するという所得水準の高い国産志向の消費者が厳然として存在するこ

とである。この需要にこたえられるような農業構造の改革が求められているのではないだろうか。このような高品質の農産物は輸出にも耐えられるだけの競争力を持っており、まさに農業産品の **made in Japan** というブランド化である。今後は、この分野を拡大していくとともに、農業生産者にとって魅力のある所得水準が得られるようなダイナミックな構造改革が推進されることが必要であろう。

## 引用文献

- (1) 「Rat Offspring sired by males treated with alcohol」. Alcohol. May-June: 10 (3) p237 (1993)
- (2) 「OECD SIDS Initial Assessment Profile」 Ethanol, SIAM 19, p19, October (2004)  
<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=87ae34eb-5241-44a3-87eb-37f8ff949d99>  
2012年12月20日閲覧

## 5.3 日本の農薬産業—現状と今後—

農薬産業は前節で述べた農業の動きと連動して発展してきた。戦後の食糧増産の時期には技術導入により大きく飛躍し、高度成長の時期に研究開発投資の成果が出て、欧米の大企業と互角以上に成果を出し続けてきた。その間に起こった安全性に対する懸念と環境に対する影響が社会問題となった時期においても、この難問をなんとかクリヤーして現在に至っている。減反とオイルショックと円高による景気低迷によって、1990年代の後半から農薬の出荷金額は漸減してきたが現在は横ばいの状況である。

本節では、農薬産業の構造変化の状況と日本企業がなぜ欧米の大企業と対等以上の競争力を有しているかについて私見を述べる。

### 5.3.1 農薬産業の構造変換

新農薬の開発効率が年々減少している。新規剤の候補の発明が難しくなってきたこと、および安全性評価と環境影響評価に要する開発経費が増大したことの二つの理由で開発の成功確率が低下した。合成した化合物の数万分の1しか商品化が出来ず、結果として新剤の開発経費は一剤当たりで30億円から50億円かかる。これに耐えるだけの体力を維持するだけの事業規模が必要となり、多岐にわたる研究機能をすべて自前で持つことが難しくなっている。この対応として大学

との連携、他社との連携、アウトソーシングなどが行われてきたが、今後もこの傾向は続くであろう。

今回は生物農薬については調査の対象としていないが、ここで生物農薬の増加について述べる。平成22年時点で農薬登録を受けている生物農薬は60種類を数えるようになった。有機栽培、減農薬の進展から今後も徐々に増加すると思われるが、今のところ生物農薬の出荷額は22億円と、全体の0.6%に過ぎない。生物農薬は環境負荷が小さい、残留毒性の心配がない、あるいは抵抗性が発達しにくいなどの利点がある一方で、日本のように複数の病害虫が同時に発生する状況下では防除が難しい、効果が安定しない、価格が高い、そして保存がきかないなどの理由で普及が進んでいないのが実情である。

構造変化のもう一つは遺伝子組み換え作物（GMO）の登場である。我が国ではごく一部（青いバラなど）を除いて認められていないが、米国ではダイズ、トウモロコシはほぼ100%がGMOとなっている。この場合グリホサート（ラウンドアップ）あるいはグルホシネート（パスタ）といった基本的に非選択的の除草剤に耐性を持つ作物（Roundup Ready）を栽培して、畑に発生する雑草はグリホサートのみを用いてを防除するというものである。収量が増えるとともに不耕起栽培が可能となるなどのメリットがあるので急速に普及した。これによって、従来用いられていた土壌処理型の除草剤が駆逐された経緯がある。GMOの課題は、GMOのメリットが農業生産者に基本的に限られていることである。消費者にとってはGMOになったことによるメリットは感じられず、むしろ不安感が残る。また日本では安全性の評価はなされているが消費者が受け付けない、というのが現状である。

最近このラウンドアップに耐性を獲得した雑草が問題となってきた。1996年に開発されたGMOの進展でこの問題が大きくクローズアップされている。今後は、単一の除草剤のみに頼ることを避けて、作用機構の異なる複数の除草剤を使用するなどの対策が取られるであろう。以上述べたように農薬産業は大きく転換してきているが、一貫して求められているのは、高性能新規剤が登場することである。

### 5.3.2 日本企業は今後も生き残る—条件は新規剤の継続的な創出—

欧米の大企業と比べて事業規模がけた違いに小さい日本企業がこれまでのところ健闘してきた理由はなんだろうか。また、この競争力は今後も続くのだろうか。あくまで私見であり、かつ抽象的な説明になる

が参考になれば幸いである。

#### (1) 地の利

日本企業は日本の農業を知っている。結果として開発を効果的、かつ効率的に行うことにかけては日本企業が圧倒的に有利である。海外企業は、観念的には理解が出来ても、新規剤の候補化合物を自力で開発するとなると本国の方針も反映させることなどハンディキャップがあると思われる。

探索段階では目標設定とそれに合致した生物スクリーニング方法を取り入れることが重要である。たとえばもち病について言えば、シャーレ試験では抗菌力がないが、実場面では効果を示す剤を探索するときには実際のイネに病気を発生させて防除効果を検定することが必要である。このようなきめ細かいスクリーニング系を作ることが成功のキーとなる。また、開発段階に入ってから、東西で気候条件、病害虫、雑草の発生状況が大きく異なっており、地域の特質に応じた処理方法、製剤開発、混合剤開発が求められる。いもち病の防除はその典型であり、種子消毒、散布剤、田面処理などの多様な防除方法を駆使することが求められる。除草剤については一発処理を可能とする混合剤を、ジャンボ剤など省力化された製剤を開発する必要がある。この点に地元企業は強みを発揮する。

#### (2) 小型農薬でも開発

仮にそれほど大きくない市場に適合する剤が見出されたときにでも、日本企業ならば開発ができる、という特徴があろう。海外の大手企業は、開発剤のさらなる投資判断をするときに厳密な市場調査を行い、現在価値を計算して将来回収が可能かを判断する。開発費用は海外の場合は国の数が多くなり、日本だけで開発するよりも割高となり、100億円かかるとも言われている。一方日本企業の場合は、国内市場だけを考えた時には予想される売り上げが少なくとも開発が可能となる。開発経費はざっと見積もっても候補化合物が特定されてからの開発経費（直接経費）は15億円程度であろう。一つの例が殺ダニ剤である。殺ダニ剤は殺虫剤と比べて抵抗性がつきやすく、常に新しい剤が求められている分野である。このため剤の寿命が比較的短く、その分投資の回収が厳しくなる。日本企業が殺ダニ剤を数多く開発することができた要因のひとつであろう。

海外企業が開発をあきらめた候補剤でも、その権利を取得して日本市場で開発させたという例もあり、ある意味で棲み分けが出来ているのではないだろうか。

### (3) 一つの発明が二つになる

日本企業に限らず海外メーカーを含めて農薬会社は、常に潤沢な開発候補剤の品ぞろえ（製品パイプライン）を求めている。医薬と同様に、開発の要する期間が長いのでパイプラインの中身が、企業の今後の経営状況の大きな指標となり、株価にも影響を及ぼす。

有望な開発候補剤を見出した時は、その剤をてこ（レバレッジ）にして、海外メーカーに海外の開発権利を与え、その代わりに相手会社が保有する候補剤の日本での開発権を取得するということが可能なケースがある。得意なことは相手会社に任せる、というウィンウィンの関係である。もちろん自力で全世界に打って出る、ということもあるが、この場合の開発投資が膨大になること、と海外開発であるが故の難しさを克服する必要がある。日本企業の場合は、コンサルタントを活用するか、海外企業と組んで開発するケースが多い。

いずれにせよ日本企業が、有望剤を出し続けることが要件であろう。

### (4) 小さい組織ゆえの小回りとチームワーク

海外企業と比べて規模の小さい日本企業が研究開発を行うというのはむしろ利点があるのではないだろうか。研究者の個々の能力が海外企業に比べて優っているか、そもそも日本人は頭が良いか、という質問に対しては、“劣ってはいないだろうが敵も優秀だ、研究者の数、研究開発費はけた違いに敵の方が勝っている”という答えになるだろうか。しかし、この規模の格差を跳ね返す力の源泉は、小回りが利くチームワークではないだろうか。

個別の研究分野で見れば、有機合成の力は歴史的にみても日本の研究の力は一級品であろう。これは歴代のノーベル化学賞を受賞した7名のうち福井、野依、鈴木、そして根岸と4名が有機合成化学の専門であることから胸を張って言える。この伝統が農薬の開発に生かされているのではないだろうか。

1990年代から、海外大手は、固相法を用いたコンビナトリアル合成、と高速大量スクリーニング（High Throughput Screening: HTS）とを組み合わせ、大量（数十万）の試験サンプルを短期間（数か月）に効率的に合成、評価するシステムを作りあげた。ロボットを駆使して、化合物のリード化合物の探索の効率を上げようという試みである。医薬の研究開発で始まったこの手法は農薬にも適用出来ることから注目を浴びることとなった。技術の詳細は成書を参照願いたい<sup>(1)</sup>。一時は探索研究におけるパラダイムシフトが起こったとまで言われたが、その後の進展で化合物ライブラ

リーの多様性が小さいなど課題も見えてきており、必ずしもこの手法が万能であるということにはなっていないようだ。海外大手は、資金力にものを言わせて、化合物ライブラリーの増強と、HTSに注力しているようだが、新規剤が劇的に増えたとも思えない。日本企業はこのシステムを企業の身の丈に合わせて改良して取り入れており、合成サンプルに“魂”を込めていると考える。別の言い方をすれば効率の悪い力づくの大規模な絨毯爆撃を行うという手法に対して、精度の高いライフルでピンポイントを狙う手法の違いと言える。

チームワークに重点を置く日本企業の研究姿勢のあり方も大きな武器となっている。農薬の開発を成し遂げるには多様なキーテクノロジーを集結した総合力が求められる。それぞれの分野の専門家が丸となって取り組むときの集中力が、成功の原点であろう。海外大手メーカーは巨大であるがゆえに高度に分業化されているのでここに違いが出てくるのではないだろうか。端的な例は、特許の出願人の数が日本企業の場合は多人数となるケースが多いが、欧米企業の場合は多くても数人であるという事実である。真の発明者は1、2名かもしれないが関わった研究者のモチベーションを高めることは大きな成功要因であろう。

### (5) セレンディピティー

農薬に限らず探索研究の成功の原因は、セレンディピティー（Serendipity：偶然の発見をもたらす力）であるとよく言われる。しかし、4章で紹介する20の日本発の新農薬について見てみるとたまたま見つけた、というよりは“絶対に見つけてやる”という強い信念、こだわり（執着心）をそれぞれ感じる。学会発表などで発明の経緯については謙虚に“たまたま見つかった”などと発表されることが多いが、この永続的な集中力と努力が、結果としてセレンディピティーを呼び込んだのではないだろうか。

### (6) 展望

以上に述べた日本企業の競争力は今後も続くのだろうか。答えはイエスである。理由は、厳然として優良なる日本市場が存在するからである。自由化の外圧が強まり、海外農産物の流入が今後も増えると予想されているが、これに対して日本農業の構造改革が立ち遅れているという課題はあるが、日本農業はなくならない。鮮度と品質が良好で、安心感のある高付加価値の農産物は輸入では置き換えることが出来ないからである。この市場の存在と高温多湿の気候が原因で起こ

る病虫害の被害が大きいことを考えると農薬の重要性は今後も大きくは変わらないと言える。

ただし、市場規模で見ると、有機農業の進展や生物農薬の登場、さらには減農薬の志向などから、今後大きく伸びることはないと予想されるが、必要な生産資材であることは間違いない。新農薬開発のハードルは安全性の評価、環境影響評価の面からますます高くなるであろうが新規剤は常に求められている。スミチオンを始めとして数多くの日本発の剤が世界商品となって活躍している。これらに続く大型剤が今後も登場し続けることを期待したい。

## 引用文献

- (1) 岡島：「コンビナトリアルケミストリー」コンビケム研究会編、化学同人（1997）

## 6 | あとがきと謝辞

### あとがき

筆者は農薬の研究開発に従事していたが、その歴史については断片的にしか学んでいなかった。この調査研究の機会を得たことにより改めて農業産業の歴史の全貌をまとめる機会を得た。過去を振り返って先人たちの教訓を学ぶことよりも、現実的な課題の対応と今後の方策に迫られていた記憶がよみがえる。歴史に学ぶ、という重要な要素を観念的にはわかっていながら、せいぜい経験に学ぶという愚かな選択をしてきたことを実感する。まさに時すでに遅いのであるが歴史の重みを改めて感じる。

農業産業の歴史の中には大きなパラダイムシフトがいくつか起こっている。

明治に入るまでは農業における病害虫の防除については、鯨油によるウンカの駆除が行われた程度の不安定かつ非効率な方法しかなく、あとは神に祈るしか方法がなかった。しかし、明治に入り海外技術が入ってきたことで農業の生産性が飛躍的に向上するのに連動して、硫黄、銅などの無機物、そして除虫菊、ニコチンなどの天然物、さらには有機水銀剤が相次いで登場し、ここで農薬が産業として発展を始めた。江戸時代から3千万人レベルで低迷していた人口は、明治以降から急上昇を続け、2008年のピーク時までの140年間で3.8倍の1億2,800万人まで急上昇した。これを支えた一因が農業生産の飛躍的増加である。これが最初のパラダイムシフトである。

戦後に入り、農薬の役割はまずは食糧危機を乗り越えることから始まり、DDT、BHC、そしてパラチオンなどの有機合成農薬の登場で一気に普及した。その後の高度成長の波に乗り、農業産業は大きく成長したのである。これが二つ目のパラダイムシフトであり、農業産業が、化学産業のひとつとして定着した。

3番目のパラダイムシフトは農業産業に大きな影響をもたらした。哺乳動物に対する毒性が強いことによる中毒事故の多発、および環境への長期残留の問題が起り、社会問題となったのである。法規制の強化により、安全性評価、環境影響評価が義務つけられた結果、古い農薬の中で問題があるものが淘汰された。農薬は食品安全を脅かすものである、との烙印をこの時期に社会によって押されてしまったが、この烙印=不安感については、課題が解決された現在でも払拭はできていないと感じる。

最後のパラダイムシフトは超高性能農薬の登場であ

り、現在進行中である。1980年代に登場したスルホニルウレア系の除草剤に代表されるように、ヘクターあたり数グラム~数十グラムの処理で従来剤と同等の効果を発揮する薬剤が多数開発された。もちろん安全性、環境に対する影響についても問題となることはない。

次のパラダイムシフトは何であろうか。有機農業の進展、生物農薬のような合成化合物以外の農薬の登場、抵抗性の獲得による効力の低下の問題、あるいはGMO作物の普及による影響など変化が見えてきている。しかし、どのような変革が起こるにせよこれまでに日本企業が成し遂げてきた輝かしい成功の歴史を生きつつ、さらなる科学技術の発展を通じて社会に貢献し続けることを期待したい。

### 謝辞

本報告「農業産業技術の系統化調査」を行うに当たって、以下の数多くの方々からご指導、ご教示をいただくとともに、貴重な資料・情報をご提供いただいた。この場を借りて深く感謝申し上げます。

東京農業大学名誉教授	山本 出氏
(社)日本植物防疫協会	山口 勇氏
	近藤 俊夫氏
	森田 健二氏
(公)大河内記念会	松本 寿正氏
農薬工業会	内田 又左衛門氏
	阪本 剛氏
クロルピクリン工業会	下鳥 均氏
飯南町教育委員会	石飛 幹祐氏
石原産業株式会社	岡林 哲也氏
大塚化学株式会社	梅津 憲治氏
協和醗酵バイオ株式会社	佐藤 龍太郎氏
	加田 弘氏
クミアイ化学工業株式会社	永山 孝三氏
	井上 淳氏
	中野 健史氏
さんだ蚊遣史料館	島村 敏夫氏
SHIBUYA INDEX 研究会	渋谷 成美氏
住友化学株式会社	大坪 敏朗氏
	古川 隆氏
大日本除虫菊株式会社	上山 久史氏

	勝田 純郎氏
	松尾 憲忠氏
日産化学工業株式会社	平田 公典氏
	五十嵐 丕氏
	遠藤 栄一氏
	加藤 天輝氏
日本曹達株式会社	服部 光雄氏
	岡本 隆之氏
	江口 禎之氏
	溝口 正士氏
日本農薬株式会社	郷 和久氏
	池田 修氏
	東野 純明氏
	西村 昭氏
元バイエルクロップサイエンス株式会社	
	上山 功夫氏
三井化学アグロ株式会社	小國 浩一氏
Meiji Seika ファルマ株式会社	三富 正明氏
ユーピーエルジャパン株式会社	吉本 武雄氏







農業産業技術 登録候補一覧

番号	名称	製造年	製作者	資料形態	所在	選定理由
1	文書「国民豊饒記」および「家伝殺虫精 慶長5年(1600)」		松田内記	保存	難波家、赤穴八幡宮	わが国最古の農薬の処方(牽牛子、トリカブトなど5種を調合)をその使用方法とともに詳細に著した文書で、農薬のルーツと言える貴重な文書である。
2	渦巻型蚊取り線香 試作木型	明治28年(1895)	大日本除虫菊株式会社	保存	大日本除虫菊株式会社 紀州工場	除虫菊を渦巻型にして、燃焼時間を長くした世界で最初の蚊取り線香の試作用の木型である。その後市販され現在に至っている。
3	機械式 手巻き用線香押し出し機	明治末期 昭和32年(1957)頃まで使用	大日本除虫菊株式会社	保存	大日本除虫菊株式会社 紀州工場	当時渦巻型蚊取り線香を製造するのにこの機械を用いてうごん状に押し出した。これは明治末期から使用された油圧式のもので現存する最古の貴重なものである。
4	蚊取り線香戦前の海外向けポスター 昭和5年(1930)~昭和15年(1940)		上山勘太郎	保存	大日本除虫菊株式会社	昭和年代に蚊取り線香など除虫菊製品を世界中に輸出していたときの貴重なポスターであり、国によって英語、中国語、ロシア語、ポルトガル語などに使い分けられている。
5	「除虫菊栽培書」「日本の除虫菊」	明治29年(1896)	上山英一郎	保存	大日本除虫菊株式会社	除虫菊の栽培を奨励するために著した最古の手引書で、その後日本の除虫菊生産が世界一になることに大きく貢献した。24版まで刊行されたが、そのうち9版が保存されている。
6	棒状蚊取り線香「金鳥香」	明治44年(1911)~大正3年(1914)	同上	保存	大日本除虫菊株式会社	世界初の除虫菊を含む蚊取り線香で、現存する最古の貴重な資料である。長さ20cmで40分燃焼した。
7	渦巻型蚊取り線香「金鳥の渦巻」	大正8年(1919)~大正14年(1925)	同上	保存	大日本除虫菊株式会社	棒状の蚊取り線香の燃焼時間を長くする目的で渦巻状にした世界初の蚊取り線香である。世界中に輸出され、現在でも広く普及している。現存する最古の製品である。
8	木製線香突き	明治35年(1902)頃	不詳	展示	さんだ蚊遺史料館	仏壇線香を製造する線香突きを蚊取り線香用にしたもので、大正年代に油圧式になる前の原型となった貴重なもの。当時はこの機械で押し出して手巻きによって渦巻蚊取り線香を製造した。
9	燻蒸剤クロルピクリン製品瓶	昭和23年頃	三井化学工業株式会社	展示	日本植物防疫協会資料館	クロルピクリンは大正10年に日本で最初に工業的に製造された有機合成農薬であり、現在でも広く使用されている。この製品瓶は現存する最古のものであり、価値が高い。