

モスピラン開発の経緯を振り返って

日本曹達株式会社農業化学品事業部海外営業一部

満井 順

Jun Mitsui

1. はじめに

1995年11月にモスピラン（アセタミプリド）が国内登録を取得し、昨年11月で20年目を迎えた。この機会にその開発経緯を振り返ってみたい。

2. ネオニコチノイド系殺虫剤の開発

アセタミプリドは、ネオニコチノイド系殺虫剤に分類される殺虫剤である。本系統殺虫剤は、研究が開始された当初は、その基本構造からニトロメチレン系殺虫剤と称されていた。しかし、その後研究が進むにつれ、本系統剤が多様な化合物群で構成されることが見出され、本系統剤が神経伝達に関与するニコチン性アセチルコリン受容体に作用することから、1993年に東京農大の山本出教授によってネオニコチノイドと呼ぶ提案がなされた。以降、このネオニコチノイド系殺虫剤という呼称が世界的に使われている。

農業業界におけるネオニコチノイド剤の開発において大変興味深いのは、世界の市場で使用されている多くの農薬が欧米で発明されているのに対し、本系統剤の発明は日本の独走状態で進んできたことである。本系統で最初の製品であるイミダクロプリド

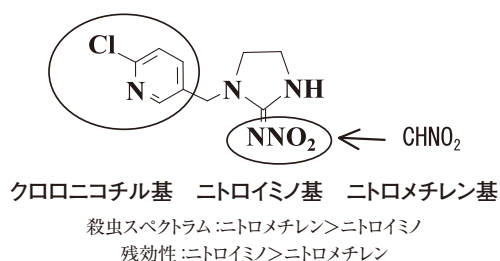
は、1980年代に現在のバイエルクロップサイエンス株式会社、当時の日本特殊農薬製造株式会社（以降バイエル・特農と記す、1991年に日本バイエルアグロケム株式会社に社名変更）によって発明されている。イミダクロプリドを含めIRACによる作用機作分類でネオニコチノイドに分類される7剤中6剤が日本メーカーにより発明されている。（表1）

ニコチン性アセチルコリン受容体に作用する本系統剤は、構造的にはニトロメチレン基（その後の研究によりニトロイミン、シアノイミン基を有する化合物へ展開）を有することが特徴であり、1978年の国際農薬化学会でシェル株式会社から発表されたニトロメチレン殺虫剤－ニチアジン（1979年国内公的試験に供試、上市はされず）から研究がスタートしている。特農は、この活性基にクロロニコチル基を側鎖として置換することにより大幅な効力アップを実現した。従って、特農が最初に選抜した化合物はニトロメチレン構造を持つ化合物であったが、その後の野外条件での生物評価試験等で、より残効性の優るニトロイミノ（ニトロアミジン）構造を持つ化合物－イミダクロプリドが最終的な開発化合物として選抜された。（図1）

表1. 開発されたネオニコチノイド系殺虫剤

会社名	薬剤一般名	国内公的試験開始年	国内登録年
日本特殊農薬株式会社 (現 バイエル)	イミダクロプリド	1988	1992
武田薬品工業株式会社 (現 住友化学株式会社)	ニテンピラム	1989	1995
日本曹達株式会社	アセタミプリド	1992	1995
武田薬品工業株式会社 (現 住友化学株式会社)	クロチアニジン	1995	2001
三井東圧株式会社 (現 三井化学アグロ株式会社)	ジノテフロラン	1995	2002
日本バイエル株式会社 (現 バイエル)	チアクロプリド	1996	2001
ノバルティス株式会社 (現 シンジェンタ株式会社)	チアメトキサム	1997	2000

図1. イミダクロプリド



3. アセタミプリドの開発

当社がネオニコチノイド剤の探索研究に着手した1988年頃は、殺虫剤業界ではベンゾイルフェニルウレア系のIGR殺虫剤や新規の合成ピレスロイド系殺虫剤等、チョウ目害虫に高活性な新規製品の開発・上市が進められていた時期であった。その中で、当社はその次の市場要求を満たす殺虫剤として、浸透移行性に優れ、特に吸汁性害虫に対しても卓効を示す殺虫剤の開発を目指して本系統剤の研究を推進した。現在では、本系統剤が合成ピレスロイドや有機リン剤を抜いて売上金額で殺虫剤のトップシェアを獲得していることは、この開発の方向性が正しかったことを実証していると言える。また、この時期、当社では、殺虫剤探索研究の効率化を目指し、他社先行特許の周辺化合物探索から差別化された製品を見出すミミック探索研究に着手しており、本剤の開発はその成功例としての意味も大きい。

当時、特農はイミダクロプリドを水稻の主要害虫であるウンカ・ヨコバイ類に卓効を示す殺虫剤として注目した。1985年に出願された同剤を包含する特許を確認した当社は、そのミミック探索研究に着手し、いくつかの開発候補化合物を選抜した。その中の1つであるコード番号NI-23は、1990年に日本植物防疫協会の公的試験に供試した化合物であり、イミダクロプリドと同様、水稻害虫を主ターゲットとしたニトロイミノタイプの化合物であった。本剤については、最終的には上市に至らなかった。

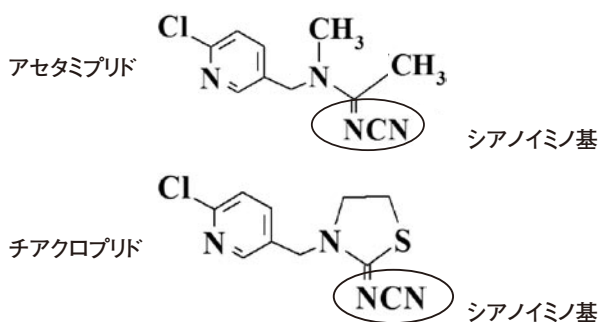
当社が選抜したもう一つの化合物がコード番号NI-25、のちに一般名アセタミプリドと命名された薬剤である。本剤は、当社が特許情報等からのニトロメチレン基を有する化合物の幅広い殺虫スペクトラム（特にチョウ目害虫に対する活性）に注目し、果樹・野菜のチョウ目・アブラムシ剤としての可能性を追求することから見出された。当時の国内市場では、散布剤のみならず粒剤でも使用可能なアセ

フェートが殺虫剤のトップシェアを維持しており、我々はアセフェートのような果樹・野菜用浸透性殺虫剤の開発を目指した。当社は、その研究の中で、シアノイミノ基を有する化合物が、ニトロメチレン化合物に匹敵する殺虫スペクトラムを有し、さらに、ニトロメチレン化合物に比較して光安定性に優れる等の特徴を有することを見出した。探索研究は、薬剤とレセプターとの結合力を測定するレセプター・バインディングアッセイを生物活性試験と併行して実施した。さらに、レセプターとの結合力のみに捕らわれずに、その興奮的作用の強弱を薬剤選抜の判断に用いた。当社の研究では、興奮作用性の高い化合物がチョウ目害虫等に高い活性を示す傾向が認められている。そのような各種試験の中でアセタミプリドが選抜され、1992年に国内公的試験の供試が開始され、1995年に国内で農薬登録された。現在、世界の殺虫剤市場をリードするネオニコチノイド剤であるが、その中でも差別化された特徴を有するアセタミプリドが発明された理由は、そのユニークな探索研究方針にあったと考えている。

チアクロプリドも同様のコンセプトによりバイエル社が開発した2剤目のネオニコチノイド剤である。チアクロプリドもアセタミプリドと同様のシアノイミノ基を有することより、生物活性において類似する点が多い。前述した通り、チョウ目害虫に対して高活性を示す特徴も共通であり、アセタミプリドとチアクロプリドの両剤は、海外の多数の国において、果樹の主要害虫であるコドリンガ防除剤として使用されている。また、後述するミツバチ低毒性の点においても両剤は共通の特徴を有する。ただし、本剤の開発はアセタミプリドよりも遅れてスタートしているため、特許の出願はアセタミプリドよりも3年以上早い、市場への投入はアセタミプリドから5年以上遅れた。(図2)

各社によるネオニコチノイド剤の開発において、先願特許の侵害問題を抱えている例も多々あった。チアメトキサム、クロチアニジンの2剤は特農から出願された先願特許に抵触する可能性があったため、ライセンス料や共同開発契約締結による和解が成立している。当社のアセタミプリドが先願特許の請求項の範囲外の新規化合物であり、何ら制限を受けなかったことは、当社の販売戦略上の重要な利点であった。

図2. アセタミプリド／チアクロプリド



開発剤を包含する特許出願日

イミダクロプリド:1985年5月21日 チアクロプリド:1986年3月7日 アセタミプリド:1989年10月6日

4. アセタミプリドのミツバチに対する安全性

アセタミプリドの他のネオニコチノイド剤と比較したもう一つの特徴は、ミツバチに対する安全性が高いことにある。特に欧米での農薬に対する環境影響評価が厳しくなる中、ミツバチに対する安全性は薬剤の農薬登録における判断基準の一つとなるまでになってきている。実際に、2013年に欧州では、一部の例外を除いてネオニコチノイド剤3剤の使用が制限された。また、昨年には、米国EPAは4種のネオニコチノイド剤の新規登録や登録変更を制限している。アセタミプリドはこれらいずれの使用制限を受ける薬剤にも該当していない。本剤については、開発当初からミツバチに対する安全性が確認され、国内での施設栽培においてもその使い易さが評価されているが、特に欧米においては、本剤のこの特徴の重要性はさらに高い。他社先行特許情報から差別化された製品を見出すミミック探索研究において、環境影響の点での差別化は今後さらに重要になるとと思われる。

5. 最近のネオニコチノイド関連剤の開発

IRACによる作用機作分類でClassification 4(ニコチン性アセチルコリン受容体に作用する薬剤)に分類される薬剤としては、その後、スルホキサフロル(ダウケミカル株式会社)、フルピラジフロロン(バイエル)の2剤が開発されている。いずれの剤もイミダクロプリド等と比較してミツバチへの安全性が高いことを特徴としている。フルピラジフロロンは、当社が1991年に出願した特許化合物を基本構造に持つ新規化合物であり、バイエルで3剤目のネオニコチノイド剤となる。当社でも類縁化合物の評価がアセタミプリドの開発と同時期に行われたが、殺虫スペクトラムが狭い等の問題から開発には至らなかった。

6. アセタミプリドの海外展開

アセタミプリドは1995年に日本登録となり、また、同時期に東欧(ルーマニア他)でも登録を取得し、ジャガイモのコロラドハムシの防除剤として使用が始まった。海外諸国での開発についてはローヌ・プーラン株式会社を起用して始められたが、その後、ローヌ・プーラン株式会社がアベンティス株式会社、そしてバイエル株式会社に事業統合されたことにより、2002年に当社に本剤に関するすべてのデータ・知的財産権等が買い戻された。その後の開発は当社が各国それぞれの販社を起用するかたちで進められ、2001年から欧州(EU加盟国)各国、2002年に米国の登録を取得し、現在、100カ国以上で本剤は登録されている。上市当初は、果樹・野菜を中心に使用された本剤も、その後の実用場面における実用化研究の中で、米国・ブラジルの棉・ダイズや欧州のナタネ等の大規模畑作分野への使用場面の拡大が進んできた。現在でもその使用場面は拡大しており、吸汁害虫向けの専用剤としての役割から、主要作物の基幹剤としての位置づけに移行してきている。本剤の使用方法は、土壌分解性の速さに起因する土壌・種子処理での残効性不足から、散布処理がほとんどである。この特性は、言い換えれば、土壌環境汚染リスクが小さいという環境影響上の利点でもある。近年は土壌安定性を向上させるさまざまな製剤技術が進歩し、環境負荷が小さく残効性に優れる製剤開発の可能性も見えてきた。今後ますます、農業に高い環境安全性が要求されることが予想されることから、本剤の特性を生かしたさらなる使用場面の拡大が期待される。

7. おわりに

試行錯誤を重ねながら進められたネオニコチノイド系殺虫剤の探索研究の中から、その系統剤の中でも独自の差別化ポイントを有するアセタミプリドを選抜し、その剤が上市から20年を迎え、今なお注目される殺虫剤の一つとして世界で使用されていることを誇りに感じている。本剤の開発に携わった多くの担当者の方々の努力に敬意を表したい。