学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

殺虫剤「フロニカミド」の研究開発

森田 雅之^{1,*}, 米田 哲夫², 秋吉 信行¹

¹ 石原産業株式会社バイオサイエンス営業本部

² 石原産業株式会社中央研究所

(2014年6月10日受理)

Research and development of a novel insecticide, flonicamid

Masayuki MORITA,¹ Tetsuo YONEDA² and Nobuyuki AKIYOSHI¹

¹ Biosciences Sales & Marketing, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,
1-3-15 Edobori, Nishi-ku, Osaka 550-0002, Japan

² Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,
2-3-1 Nishi-shibukawa, Kusatsu, Shiga 525-0025, Japan

Keywords: flonicamid, insecticide, aphid, sucking insect, IPM.

はじめに

フロニカミド 1 (Flonicamid, Fig. 1) は、石原産業(株)が創製した構造的にも作用機作的にも独創性の高い殺虫剤であり、アブラムシ類を主とした吸汁性害虫に殺虫スペクトルを有する一方、天敵や有用昆虫に対して影響が少ない選択的な殺虫剤である。我々はトリフルオロメチルピリジン系を有する化合物の生物活性に関する一連の研究を通じて、4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸アミド誘導体がアブラムシへ特異的に殺虫活性を示すことを見出し、これを端緒に、その後の構造変換による最適化研究を経て本剤の完成に至った¹⁻³⁾。

フロニカミドは、アブラムシの吸汁行動を速効的、かつ強力に阻害し、その作用はアブラムシが死亡するまで継続することから、本剤のアブラムシに対する殺虫作用は餓死によるものと考えられる。既存剤に抵抗性を獲得した種にも有効で抵抗性管理に貢献でき、さらに、天敵や訪花昆虫等の標的の

生物に影響が少ないことから、IPM（総合的病害虫管理）に適合した化学農薬である^{4,5)}。アブラムシ類以外の害虫に対しては種により活性差はあるが、茶などのヨコバイ類、棉の *Lygus* spp. などの重要害虫に対して圃場で高い防除効果があり、国内外で実用化されている。

本剤は日本では、商品名ウララ DF として 2006 年 10 月に農薬登録され、販売を開始した。海外での開発も並行して進められ、2003 年の米国非食用分野での登録認可を皮切りに、2005 年に英国、フランス、オランダ等の EU 諸国、米国（棉・食用分野）、ブラジル、コロンビア、韓国で農薬登録を取得した。2014 年 1 月末までに 41 か国で農薬登録され、各

Fig. 1. Chemical structure of flonicamid.

* 〒550-0002 大阪市西区江戸堀 1-3-15

E-mail: m-morita@iskweb.co.jp

© 日本農薬学会

Fig. 2. CF₃-pyridine substituted agrochemicals developed by Ishihara Sangyo Kaisha.

Fig. 3. Insecticidal effect of lead compound.

Fig. 4. Synthesis of 4-(trifluoromethyl)nicotinamide.

国の作物保護に貢献している。本稿では、フロニカミドの創製の経緯、生物活性の特徴、安全性について概要を述べる。

1. フロニカミドの創製の経緯

1.1. リード化合物の発見

当社では、置換基としてトリフルオロメチル基をもつピリジン (CF₃-ピリジン) 誘導体が生体活性に興味をもち、精力的に研究を継続してきた。一連の研究からフルアジホップブチル²⁾、フラザスルフロ³⁾、クロルフルアズロン⁴⁾、フルアジナム⁵⁾を創製、上市している (Fig. 2)。これらはいずれもピリジン環のβ位にCF₃基を有し、さらに2位で他の官能基とヘテロ原子を介して結合している。

我々は新たな生体活性化合物の探索を進めるにあたり、これまでに当社で十分な研究がされていない「CF₃基をβ位以外に持ち、ピリジン環から炭素鎖で新たな置換基と結合する」CF₃-ピリジン化合物に着目した。これらの条件を満足する誘導体を集中的に検討したところ、ハスモンヨトウ (*Spodoptera litura*) やナミハダニ (*Tetranychus urticae*) に対しては800ppm処理であっても十分な殺虫効果を示さないが、モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対し12.5ppm

のLC₉₀値を示すN-2-(ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド⁶⁾を見出した (Fig. 3)。また、⁶⁾は高い植物浸透移行性を示すことも見出されたことから、興味ある特性を有する⁶⁾をリード化合物として誘導体合成を進めることとした。

なお、構造最適化のために誘導体を合成するに当たり、鍵となる中間体の4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸⁷⁾は、公知の文献に従い4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチルと2-シアノアセトアミドから得られる、2,6-ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸⁸⁾を経由して合成した。アミド誘導体への変換は⁷⁾を塩化チオニルで酸クロリドに変換したあと、対応するアミンと反応させる、簡便な方法で可能であった (Fig. 4)¹¹⁾。

1.2. フロニカミドの創製

リード化合物⁶⁾のアミドのNの置換基の2-ピリジルメチル基を3-ピリジルメチル基、および4-ピリジルメチル基へ変換した化合物では、モモアカアブラムシに対する殺虫効果は大きく低下した。さらに、2-ピリジルメチル基からベンジル基へ変換した誘導体について検討したが、パラ位にCF₃基が置換した場合には⁶⁾と同等の効果が認められたものの、他

の誘導体では十分な効果は認められなかった (Fig. 5). 続いて6のニコチノイル側4位の置換基変換を行ったが、いずれも殺虫活性は消失していた。さらに4位のCF₃基をピリジン環のα位に置換した2-CF₃, 6-CF₃体を合成したが、十分な活性は認められなかった (Fig. 6). 次なる展開として、6のアミド部分のピリジン環を除きN-アルキルアミド誘導体への変換を試みたところ、N-メチルアミドはモモアカアブラムシに対し3.1 ppmのLC₉₀値を示した。またN-エチルアミドでは6と同程度の効果であったが、N-n-ブチル基では活性が低下することが判明した。N-アルキルアミドへの変換で活性が向上したことからメチル基への置換基導入による高活性化を目指し種々検討を行った。シアノ基を導入したところメチル体と同様の高活性であったが、CN三重結合をCC三重結合に変換したプロパルギル体では活性は低下した。またシアノ基をメトキシカルボニル基やアミノカルボニル基へ変換した場合も殺虫活性は低下した。興味深いことに、シアノ基からチオアミド基への変換は6と同等の効果を示した (Fig. 7).

これらの検討の中で見出した高活性化化合物について、各種殺虫活性評価試験を行い、アミド部分にシアノメチル基を導入した化合物、フロニカミド1を開発薬剤として選抜した³⁾.

R₁: 2-Py, 4-CF₃Ph > 3-CF₃Ph > 4-Py, 2-CF₃Ph > 3-Py

Fig. 5. Structure-activity relationship of N-arylmethyl derivatives against *Myzus persicae*.

R₂: 4-CF₃ >> 2-CF₃ >> 6-CF₃, 4-H, 4-MeO, 4-F₃CCH₂O

Fig. 6. Structure-activity relationship of substituted nicotinoyl derivatives against *Myzus persicae*.

R₃: H, CN, CSNH₂ > Me, -C≡CH > CO₂Me, CONH₂, n-Pr

Fig. 7. Structure-activity relationship of N-substituted methyl derivatives against *Myzus persicae*.

2. 名称と性状

一般名：フロニカミド (flonicamid)

商品名：ウララTM, TeppekiTM, MainmanTM, CarbineTM, TurbineTM, BeleafTM, AriaTM

試験名：IKI-220

CAS番号：158062-67-0

IUPAC名：N-cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

分子式：C₉H₆F₃N₃O

Table 1. Insecticidal spectrum of flonicamid in the laboratory

Order	Scientific name	Stage ^{a)}	EC ₅₀ ^{b)} (mg a.i./L)
Hemiptera	<i>Myzus persicae</i>	L1	0.8
	<i>Aphis gossypii</i>	L1	0.4
	<i>Rhopalosiphum padi</i>	All stages	0.8
	<i>Schizaphis graminum</i>	All stages	0.8
	<i>Sitobion avenae</i>	All stages	1.5
	<i>Lipaphis erysimi</i>	All stages	2.1
Lepidoptera	<i>Spodoptera litura</i>	L2	>800
Coleoptera	<i>Aulacophora femoralis</i>	A	>800
Diptera	<i>Musca domestica</i>	A	>800
Acarina	<i>Tetranychus urticae</i>	A	>800

^{a)} L1, L2 and A indicate first and second instar larva and adult, respectively. ^{b)} Mortality was assessed 2 to 5 days after treatment in each evaluation method.

Table 2. Major insect pests controlled by flonicamid besides aphids^{a)}

Order	Scientific name	Crop
Hemiptera	<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	Vegetable
	<i>Nilaparvata lugens</i>	Rice
	<i>Sogatella furcifera</i>	Rice
	<i>Empoasca onukii</i>	Tea
	<i>Amrasca biguttula</i>	Cotton
	<i>Bactericera cockerelli</i>	Potato
	<i>Arboridia apicalis</i>	Grape
	<i>Eysarcoris aeneus</i>	Rice
	<i>Cletus punctiger</i>	Rice
	<i>Lygus lineolaris</i>	Cotton
	<i>Lygus hesperus</i>	Cotton
Thysanoptera	<i>Scirtothrips dorsalis</i>	Tea
	<i>Thrips tabaci</i>	Green onion
	<i>Frankliniella occidentalis</i>	Vegetable

^{a)} Listed pests are controlled by flonicamid at the level of more than 80% by foliar spray below 300 g a.i./ha under field condition.

分子量：229.16

外観：白色固体（粉末）

融点：157.5°C

水溶解度：5.2 g/L (20°C)

オクタノール／水分配係数： $\text{Log } P_{ow}=0.3$ (29.8°C)

3. フロニカミドの作用特性

3.1. 活性スペクトル

フロニカミドの各種害虫に対する殺虫効果を Table 1 に示した。アブラムシ類に対し生育ステージや種の違いにかかわらず高い活性を示すが、一方、チョウ目、コウチュウ目、ハエ目、ダニ目には活性を示さない。また、種により活性差はあるがポットあるいは圃場試験において、コナジラミ類、キ

ジラミ類、ウンカ類、ヨコバイ類、カメムシ類、アザミウマ類などの吸汁性害虫に対して防除活性を示すことが確認されている (Table 2)^{2, 12)}。

3.2. 吸汁阻害活性

フロニカミドはアブラムシに対して処理後0.5時間以内に強い吸汁阻害活性を示し、その作用はアブラムシが死亡するまで継続することから、本剤のアブラムシに対する殺虫作用は餓死によるものと推定される。さらに電気的測定 (EMIF) 法を用いてのモモアカアブラムシの吸汁行動解析結果から、フロニカミドを処理されたアブラムシでは口吻を植物に当てる行動は観察されるものの、その時間は短く、唾液吐出が強く阻害され、それに続く吸汁が完全に抑制されて

Fig. 8. Efficacy of flonicamid at upper and lower leaf position against *Myzus persicae* by a drop application on the middle leaf position of potted eggplant. One milliliter of flonicamid 100 ppm solution was deposited on the adaxial side of position (B). Ten second-instar nymphs of *Myzus persicae* were placed on the abaxial side of position (A), (B) and (C) at one day after the treatment. Mortality was assessed 5 days after infestation.

Fig. 9. Efficacy of flonicamid at different leaf position against *Myzus persicae* by drop applications on stem of potted eggplant. One milliliter of flonicamid 100 ppm solution was deposited on each piece of surgical cotton twisted around stem. Ten second-instar nymphs of *Myzus persicae* were placed on the abaxial side of position (D), (E) and (F) at one day after the treatment. Mortality was assessed 5 days after infestation.

いることが確認された¹³⁾。

3.3. 植物体内への浸透移行性

フロニカミドは、根部から地上部、葉表および葉裏から葉内、さらには処理された茎部より上方の茎葉部に浸透移行することが、ポット植えナスでのアブラムシを用いてのバイオアッセイ (Figs. 8, 9) やトマトでの¹⁴C-標識化合物を用いての実験で確認されている¹⁴⁾。

3.4. 残効性と耐雨性

フロニカミドは、葉上や葉内で適度の安定性を有しており、実用濃度の薬剤が散布された葉面上へのアブラムシ放虫によるバイオアッセイにおいて3週間以上も殺虫活性が持続した (Fig. 10)。また、処理3時間後から、2時間に40mm

Fig. 10. Lasting activity of flonicamid against *Myzus persicae* on eggplant. Flonicamid 50 ppm (●), Flonicamid 25 ppm (○), commercial product A 40 ppm (*), B 75 ppm (□) and C 125 ppm (▲) were sprayed to potted eggplants with four leaves maintained. After air-drying, twenty second-instar nymphs were placed on the treated leaves and the treated plants were kept in a greenhouse. Mortality was assessed 7 days later.

Table 3. Rainfastness of flonicamid against *Myzus persicae* on eggplant^{a)}

Product	Dose	Corrected mortality (%)	
		Without artificial rainfall	Artificial rainfall
Flonicamid	50 ppm	100	100
Flonicamid	25 ppm	100	100
Product A	40 ppm	100	76
Product B	75 ppm	100	48
Product C	125 ppm	100	60

^{a)} Eggplants at five-leaf stage planted in pots were sprayed with test solutions (1000 L/ha). At 3 hr after treatment, 2 hr of rainfall event was simulated by artificial rainfall generator (20 mm/hr, raindrop particle size: 2 mm). Twenty second-instar nymphs were placed on the treated leaves at one day after the treatment and the treated plants were kept in a greenhouse. Mortality was assessed 7 days after infestation.

の降雨処理を行っても100%の殺虫活性が維持されるという、良好な耐雨性を示した (Table 3)。

3.5. 作用機構

フロニカミドは、神経系に作用する既存の殺虫剤で認められるような全身的な痙攣や麻痺のような中毒症状を示すことなく、速効的にアブラムシの吸汁行動を阻害するというユニークな作用性を有している。本剤の詳細な作用機作については検討中であるが、アブラムシを対象とした既存の殺虫剤であるネオニコチノイド剤、有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤及びフィプロニルの結合サイトに作用しないことが確認されている。またピメトロジンとの比較では、ピメトロジンやセロトニンがバタ腸管の自発的伸縮運動の伸縮幅や頻度を増強させるのに対し、フロニカミドは全く影響を及ぼさないことから、両化合物の作用点は異なるものであると考えている^{13,15)}。

3.6. 各地から採取したワタアブラムシに対する活性

国内各地のナス科及びウリ科作物から採取したワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) 15クローンに対する活性を評価したところ、有機リン系、カーバメート系或いは合成ピレスロイド系殺虫剤に対して抵抗性を獲得したクローンに対しても、感受性クローンと同等の高い基礎活性を示し、クローン間で大きな活性差は認められなかった (Table 4)。また、圃場試験でも既存剤への感受性が低下したと思われるアブラムシに対しても高い防除効果を示すことが確認されている。

3.7. 天敵に対する安全性

本剤のアブラムシに対する作用性を考慮し、①評価期間は原則5日間とする、②複数の発育ステージへの影響を見るなどの点に注意して評価した。これまでの評価結果から、ナミテントウなどの甲虫類、カブリダニ類、寄生蜂類、ハナカメムシ類、など各種天敵類に対して高い安全性を有することが判明している (Table 5)。このことからフロニカミドはIPMに適合した殺虫剤として有効であると言える⁴⁾。

4. フロニカミドの安全性

フロニカミド原体のラットに対する急性経口毒性試験の結果、LD₅₀値は、雄884 mg/kg、雌1768 mg/kgであり、急性経皮毒性試験では雌雄何れもLD₅₀値は5000 mg/kg以上、急性吸入毒性試験では、雌雄ともにLC₅₀値は4.9 mg/L以上という高い安全性を示した。

環境生物への安全性評価については、魚類、水生甲殻類、藻類、鳥類の何れに対しても毒性は弱く、本剤の農薬登録で規定された使用方法に従って使用すれば環境に悪影響を及ぼすことなく使用できると考えられる (Table 6)。

Table 4. Insecticidal activity of flonicamid against various clones of *Aphis gossypii*

Population number	Location of collection	Host plant	Year	LC ₉₀ value, mg a.i./L			
				Flonicamid	Ethiofencarb	Oxydeprofos	Permethrin
GSM	Gifu	Eggplant	1987	3.1	500	450	1
GSM2	Shimane	Eggplant	1988	0.8	5	4.5	1
92-18	Aomori	Eggplant	1992	3.1	500	>450	1
WK-9306	Shiga	Eggplant	1993	0.8	—	—	1
WK-9407	Shiga	Eggplant	1994	3.1	500	450	>100
GMP	Ibaragi	Melon	1978	0.8	50	450	1
C-7	Kyoto	Cucumber	1991	3.1	5	45	1
90-J	Shimane	Melon	1990	0.8	500	450	1
91-2	Shimane	Melon	1991	0.8	500	450	1
92-19	Aomori	Calabash	1992	0.8	500	450	1
01-SM-E	Shiga	Eggplant	2001	3.1	50	450	1
01-SY-E	Shiga	Eggplant	2001	3.1	500	450	100
01-H-PU	Hokkaido	Pumpkin	2001	0.8	5	45	1
01-H-PO	Hokkaido	Potato	2001	3.1	500	450	>100
01-H-C	Hokkaido	Cucumber	2001	3.1	500	450	>100

Table 5. Effect of flonicamid on natural enemies

Scientific name	Stage ^{a)}	Test method ^{b)}	Assessment timing ^{c)}	Corrected % control ^{d)}
<i>Orius strigicollis</i>	A	SP	5	—
	A	SN	5	—
	L	SP	7	—
	E	SN	5	—
<i>Harmonia axyridis</i>	A	SP	5	—
	L	SP	5	—
	E	SP	5	—
<i>Dacnusa sibirica</i>	A	SP	5	—
<i>Diglyphus isaea</i>	A	SP	5	—
	L	SNP	14	—
<i>Encarsia formosa</i>	A	SP	5	—
	P	SP	10	—
<i>Aphidius colemani</i>	P	SN	7	—
<i>Amblyseius cucumeris</i>	A	SN	5	—
	A	SN	5	—
	E	SNP	2	—
<i>Amblyseius swirskii</i>	A	SNP	5	—
	L	SNP	5	—
<i>Phytoseiulus persimilis</i>	A	SP	5	—
	A	SN	5	—
	E	SN	2	—

^{a)} E, L, P and A indicate egg, larva, pupa and adult, respectively.^{b)} Flonicamid 100ppm solution was sprayed to only prey (SP), only natural enemies (SN) or both of prey and natural enemies (SNP).^{c)} Days after treatment. ^{d)} Corrected % Control: — shows less than 30%.**Table 6.** Toxicological and ecotoxicological profile of flonicamid technical

Study	Organism	Result
Acute oral	Rat (male, female)	LD ₅₀ : 884 mg/kg, 1768 mg/kg
Acute dermal	Rat (male, female)	LD ₅₀ >5000 mg/kg
Acute inhalation	Rat (male, female)	LC ₅₀ >4.9 mg/L
Eye irritation	Rabbit	Slight-irritant
Skin irritation	Rabbit	Non-irritant
Skin sensitization	Guinea pig	Non-sensitizing
Aquatic toxicity	Carp	LC ₅₀ >100 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ >100 mg/L
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	E _r C ₅₀ (0–72 hr) >100 mg/L
Bird toxicity	Bobwhite quail	LD ₅₀ >2000 mg/kg

お わ り に

本研究では、オリジナル骨格をもつ新規殺虫剤を創製するため、基礎的な殺虫活性に加えて、薬剤を投与した虫の中毒症状や作用特性に着目してリード化合物を選定し、その後の最適化研究により、フロニカミドを見出すに至った。本研究開始当時は、ネオニコチノイド剤の開発研究が活発に行われている時期であり、殺虫スペクトラムの狭い本系統化合物が、開発するに値する市場性を有するのかなどの議論があった。様々な困難を乗り越えて、発明から20年、上市から9年あまりが経過した現在、消費者の安全志向、IPM、害虫抵抗性管理の重要性が大きく認識される中で、ユニークな特性

を持つフロニカミドが世界の作物保護ならびに農業生産へ今後も貢献し続けることを願っている。

最後に、フロニカミドの開発・商業化にあたり多大なご指導、ご協力を賜りました国公立試験場、社団法人日本植物防疫協会、財団法人残留農薬研究所、及び独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本剤の研究開発に携わった弊社関係者の方々にも心から感謝申し上げます。

引用文献

- 1) M. Morita, T. Ueda, T. Yoneda, T. Koyanagi, S. Murai and N. Matsuo: Proc. Brighton Crop Prot. Conf.-Pests and Diseases, 59-65, (2000).
- 2) 森田雅之：第24回農薬生物活性研究会シンポジウム講演要旨集, p. 9, 2007.
- 3) 米田哲夫, 芳賀隆弘：ファインケミカル **38**, 21-27 (2009).
- 4) 森田雅之, 山口晃一, 坂下信行：日本応用動物昆虫学会第48回大会講演要旨集, p. 92, 2004.
- 5) 山口晃一, 今井 修, 平野耕治：日本応用動物昆虫学会第51回大会講演要旨集, p. 177, 2007.
- 6) 西山隆三, 芳賀隆弘, 坂下信行（石原産業）：特公昭58-40947 (1983).
- 7) 木村史雄, 芳賀隆弘, 坂下信行, 本多千元, 林 弘仁, 関 敏男, 南田幸二（石原産業）：特公平6-60173 (1994).
- 8) 西山隆三, 藤川敢市, 土岐忠昭, 那須陸男（石原産業）：特公昭57-53786 (1982).
- 9) 西山隆三, 藤川敢市, 芳賀隆弘, 土岐忠昭, 長谷邦昭, 今井 修（石原産業）：特公昭60-52146 (1985).
- 10) S. Portnoy: *J. Org. Chem.* **30**, 3377-3380 (1965).
- 11) 土岐忠昭, 小柳 徹, 岡田 宏, 森田雅之, 米田哲夫, 鍵本千晴（石原産業）：日本特許第2994182号 (1999).
- 12) 今井 修, 加嶋崇之, 森田雅之：日本応用動物昆虫学会第49回大会講演要旨集, p. 85, 2005.
- 13) M. Morita, T. Ueda, T. Yoneda, T. Koyanagi and T. Haga: *Pest Manag. Sci.* **63**, 969-973 (2007).
- 14) 寛座俊孝, 多田康臣, 酒井綾子, 加藤康之：日本農薬学会第31回大会講演要旨集, p. 91, 2006.
- 15) H. Kayser, L. Kaufmann, F. Schürmann and P. Harrewijn: Proc. Brighton Crop Prot. Conf.-Pest and Diseases, 737-742 (1994).

略 歴

森田雅之（もりた まさゆき）

生年月日：1960年1月9日

最終学歴：佐賀大学大学院農学研究科応用動物学研究室修了
研究テーマ：農薬の生物評価・開発研究

米田哲夫（よねだ てつお）

生年月日：1965年9月9日

最終学歴：名古屋工業大学大学院工学研究科物質工学専攻博士前期課程修了
研究テーマ：新規農薬の探索合成研究

秋吉信行（あきよし のぶゆき）

生年月日：1970年6月18日

最終学歴：岡山大学農学部農産物保護学科卒業
研究テーマ：農薬の開発研究