

新規細菌病防除剤スターナ®の 開発

澤瀉 久方 生物環境科学研究所 技術企画室 主任研究員
田中 慎 愛媛研究所 合成化学研究室 主任研究員
小川 雅男 農業科学研究所 製剤研究室 副主任研究員
小栗 幸男 農業科学研究所 応用生物研究室 主任研究員

Starner® A New Bactericide

Hisakata OMODAKA (Environmental Health
Science Lab.)
Shin TANAKA (Ehime Research Lab.)
Masao OGAWA (Takarazuka Research Center,
Agricultural Science Research Lab.)
Yukio OGURI (Takarazuka Research Center,
Agricultural Science Research Lab.)

Starner® (oxolinic acid, S-0208, 5-ethyl-5, 8-dihydro-8-oxo [1, 3] dioxolo [4, 5-g] quinoline-7-carboxylic acid) is a new bactericide which is highly effective in controlling bacterial grain rot (*Pseudomonas glumae*) on rice, black leg (*Erwinia carotovora* subsp. *atroseptica*) and soft rot (*Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*) on potato and other bacterial diseases caused by *Erwinia* spp. and *Pseudomonas* spp..

Starner® is applied for controlling bacterial diseases as 20% wettable powder and 1% dust as a single formulation as mixed formulation with other pesticides.

Starner® has no potential risks for the environments and human health as exemplified by the extensive environmental fate, ecological and mammalian toxicology studies.

Starner® has been registered in February 1989 as a rice seed treatment agent against bacterial rice seedling rot and further application of Starner®, such as foliar treatment on rice, potato, vegetables and tobacco in controlling bacterial diseases, have been registered in November 1991 in Japan.

はじめに

スターナ® (試験番号: S-0208) は、当社が開発した新規化合物オキソリニック酸【5-エチル-5, 8-ジヒドロ-8-オキソ [1, 3] ジオキソロ [4, 5-g] キノリン-7-カルボン酸】を含有する新しいタイプの植物細菌病防除剤である。

スターナ®水和剤 (オキソリニック酸20%含有) は1989年にイネもみ枯細菌病 (苗腐敗症) 防除用の種子消毒剤として、農薬登録を取得した。その後、1991年11月に本田でのイネもみ枯細菌病及び畑、園芸作物の細菌病防除用散布剤として農薬適用拡大登録を取得し、その安定した効力、安全性の両面から着実な評価を得て年々その需要が高まっている。

ここではスターナ®の開発研究の経緯、構造活性相関、

作用特性、作用機構、圃場評価、製剤、安全性、動植物代謝、環境挙動などについて紹介する。

開発経緯

1. 研究の背景と経緯

植物病原細菌による病害は各種作物に広く発生し、植物組織内で急速に増殖することから化学的防除が困難で、難防除病害として扱われている。防除剤としては1909年にイネ白葉枯病に銅剤が、また1955年に抗生物質であるストレプトマイシン剤が開発され長く使用されてきた。しかし、抗生物質は耐性菌の発生及びその増加にともなう防除効果の低下、銅剤は薬害の問題があり、安全で有効な新規防除剤の出現が待たれていた。

そのような状況のもとで農業科学研究所では1974年から本格的な植物細菌病防除剤の探索研究を開始した。そ

の後、1976年に医薬研究部（現、住友製薬）との共同研究化合物からスターナ®（オキシロニック酸）を発見し1979年からハクサイ軟腐病に対する日本植物防疫協会委託試験を開始し実用性の評価を行ってきた。

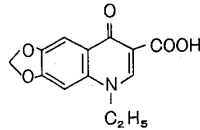
その結果、スターナ®はハクサイ、バレイショの軟腐病に対し実用的な防除効果が確認された。そのような中、1983年に九州でイネもみ枯細菌病が大発生し、スターナ®がイネもみ枯細菌病に対して特異的に優れた効果を持つ事から農林水産省の新農薬開発促進事業に採用されるとともに関係試験研究・指導機関の協力を得て本格開発が進められた。

2. 化学構造と抗菌作用特性

スターナ®⁸⁾（第1図）は、植物病原菌のうち糸状菌に対しては抗菌活性を示さないが細菌に対しては優れた抗菌活性を示す。特に、グラム陰性細菌、その中でも *Erwinia* 属菌や *Pseudomonas* 属菌に高い抗菌活性を示す（第1表）。

スターナ®の作用性としては、殺菌作用よりも静菌作用（増殖抑制効果）が主体となり抗菌力を示すと考えら

一般名：オキシロニック酸 (Oxolinic acid)
 化学名：5-エチル-5, 8-ジヒドロ-8-オキノ(1, 3)ジオキノロ(4, 5-g)キノリン-7-カルボン酸
 構造式：



分子式：C₁₃H₁₁NO₅ 分子量：261.23

第1図 スターナの化学構造

れる。イネもみ枯細菌病菌 *Pseudomonas glumae* をイーストペプトン液体培地中で培養し、スターナ®存在下(0.5ppm及び10ppm)での細菌数を経時的に測定したところ、無処理区では培養開始8時間後に対数増殖期となり、24時間後には定常期となったが、スターナ®処理区では細菌数の増加や著しい減少は認められなかった。またスターナ®の濃度についてみると、低濃度(0.5ppm)区では培養開始時の菌密度が高い場合に抗菌力の弱い傾向が認められ、スターナ®の抗菌力が菌密度に依存することを示している（第2図）。

同様の培養条件で菌培養各時期にスターナ®を添加したところ、対数増殖期以前に添加した場合、本菌の増殖は抑制され、細菌数はスターナ®添加時のままで推移した。しかし、対数増殖期以後に添加した場合には、本菌増殖に対する顕著な抑制効果は認められなかった（第3図）。

以上の結果から、スターナ®のイネもみ枯細菌病菌に対する抗菌作用は静菌作用（増殖抑制効果）が主体であると考えられ、誘導期におけるスターナ®の抗菌活性は菌密度に依存しており、対数増殖期における抗菌作用は弱いと考えられる。

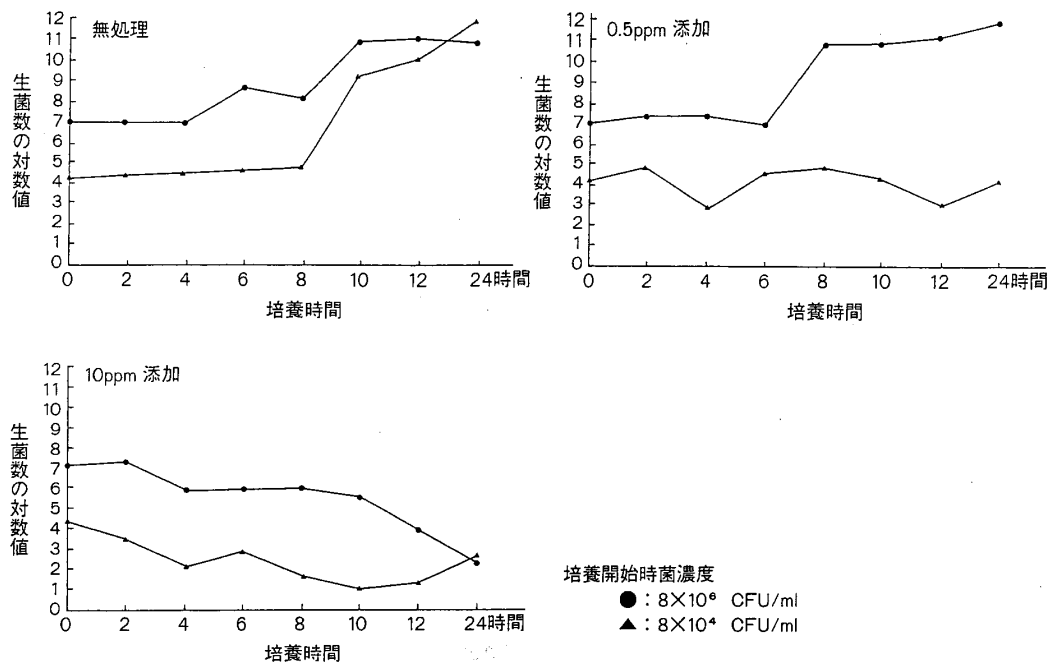
3. 作用機作

スターナ®は細菌の細胞分裂に必須であるDNAの複製を阻害して抗菌力を発揮すると考えられている^{3,11)}。

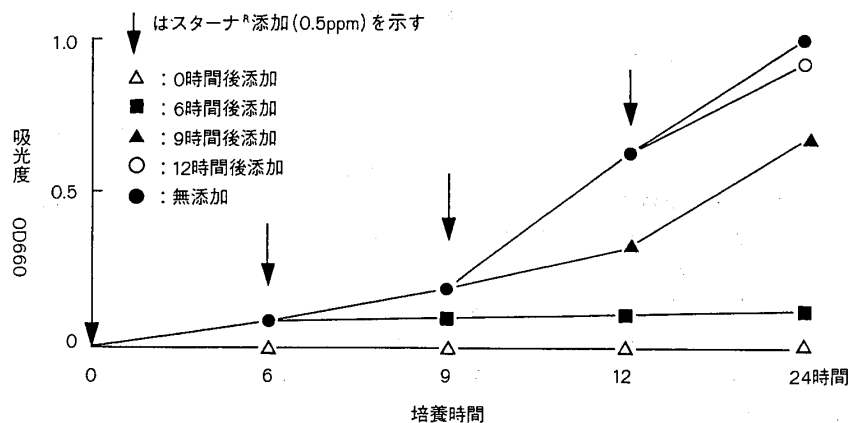
細菌の閉鎖環状2本鎖DNAを超らせん構造に変えたり、超らせん構造のDNAを弛緩構造へと変える役割を担っている酵素にDNAジャイレースがある。DNA分子は、スーパーコイル状にねじれて、コンパクトな形で菌体内に納まっている。この状態をDNAの超らせん構

第1表 スターナ®の抗菌スペクトル

供 試 細 菌	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
<i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>michiganensis</i>	25.0
<i>Curtobacterium flaccumfaciens</i> pv. <i>oortii</i>	25.0
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	6.3
<i>Erwinia carotovora</i> subsp. <i>atroseprica</i>	0.4
<i>Erwinia carotovora</i> subsp. <i>carotovora</i>	0.4
<i>Erwinia ananas</i>	0.4
<i>Pseudomonas avenae</i>	0.4
<i>Pseudomonas glumae</i>	0.4
<i>Pseudomonas plantarii</i>	0.4
<i>Pseudomonas solanacearum</i>	0.4
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>lachrymans</i>	25.0
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>maculicola</i>	25.0
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tabaci</i>	25.0
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>campestris</i>	1.6
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>citri</i>	6.3
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>oryzae</i>	6.3
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>pruni</i>	6.3
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>vesicatoria</i>	6.3



第2図 スターナ®がイネもみ枯細菌病菌の増殖に及ぼす影響(住友化学)



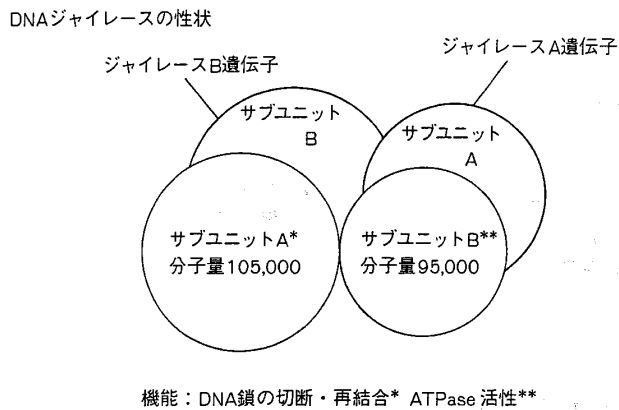
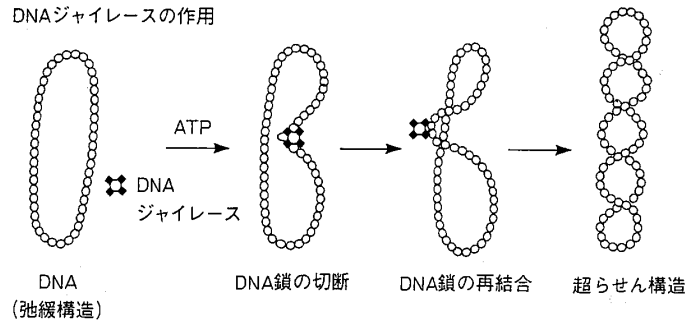
第3図 スターナ®を培養各ステージで添加した場合のイネもみ枯菌の増殖(住友化学)

造と呼び、複製する際には、このねじれが一旦ほだけ、2本鎖DNAが複製点近くで1本鎖DNAになることが必要である(第4図)。また、新しく合成された2本鎖DNAはねじられて再びもとのような超らせん構造のDNAになるが、DNAジャイレースはこれらの過程に参与していると考えられている。

このDNAジャイレースは、原核生物、特に細菌にのみ存在が確認されており、2個のサブユニットAと2個

のサブユニットBからなる4量体構造をしており、サブユニットAはDNA鎖の切断と再結合を担い、サブユニットBは、この切断と再結合に必要なATPを加水分解してエネルギーに変えるATPase活性を担っている^{2,3,11,12}。

スターナ®はこのDNAジャイレースのサブユニットAの活性を選択的に阻害し、その結果、DNA複製の阻害、ひいては増殖抑制を引き起こす。



第4図 DNA ジャイレースの作用と性状(平井, 1985)

作用特性

1. イネもみ枯細菌病に対する作用特性

イネもみ枯細菌病は、育苗期に病徴を示す苗腐敗症と出穂期以降にもみに侵入して病徴を示すもみ枯症がある。その発生生態はまだ不明な部分も多いが、その伝染経路は、もみ枯細菌が種子伝染し、浸種中や育苗中に水中や培土中に流出して健全もみを汚染し、育苗内で苗腐敗症の発生及びその拡大の原因になるとともに、外観健全な保菌苗を本田に移植すると、イネの生育に伴い植物中を移行し、出穂後もみで急激に増殖・発病して、重症穂となる。また、その穂が濡れることにより細菌が流出して周辺の穂へ伝染して発病が拡大する。

スターナ®は、これらの育苗期および本田でのイネもみ枯細菌病に対して優れた防除効果を示す薬剤である。

育苗期の苗に発生するイネもみ枯細菌病は、苗腐敗症と言われる。育苗箱で発生するイネ病害を薬剤で防除する方法として、種子処理(浸漬処理、湿粉衣処理および吹き付け処理)、床土混和处理や土壌灌注処理などが行

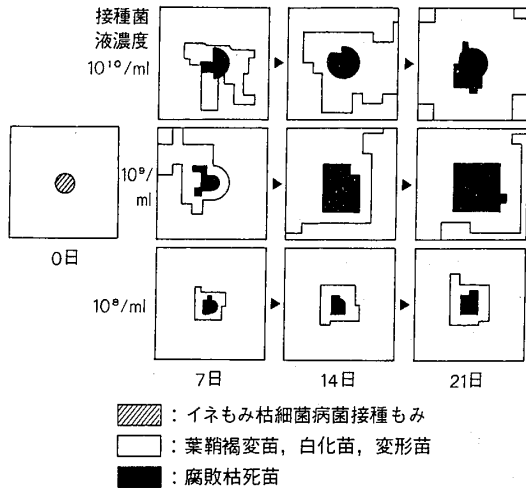
われているが、スターナ®は種子処理で苗腐敗症に高い効力を発揮する(第2表)。

また、育苗箱内での二次感染は、苗腐敗症の被害を大きくする重要な要因であると考えられる。そこで、育苗箱内の二次感染が起こる条件を設定し^{4,13)}、スターナ®の二次感染阻害効果を調べた。すなわち、無処理区は苗箱中央にイネもみ枯細菌菌感染もみを、その周囲には健全もみを播種し、スターナ®処理区は中央部の本菌感染もみの回りに薬剤処理もみを、その外側に健全もみを播種した。無処理区では播種後日数を経るにつれて、発病

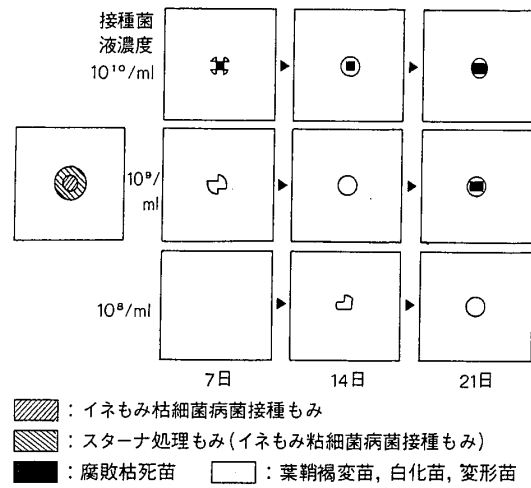
第2表 スターナ®のイネもみ枯細菌病苗腐敗症に対する各種処理法による効力

処理方法	20%水和剤の処理濃度又は薬量	防除値
乾粒浸漬	24時間	97
	10分間	99
湿粉衣	種子重量の0.5%	99
吹き付け (種子重量の3%)	7.5倍液	99
	15.0倍液	97

自然感染もみを供試



第5図 苗箱内におけるイネ苗腐敗症の二次感染



第6図 スターナ®種子処理による苗箱内におけるイネ苗腐敗症二次感染

第3表 スターナ®水和剤のイネもみ枯症に対する効果

(農林水産省九州農業試験場, 1980)

処 理	発病総率%	発病度%	防 除 価	収量(kg/10a)
スターナ®水和剤 500倍液	14.2	3.8	90.2	443.1kg
スターナ®水和剤 1000倍液	24.2	7.5	80.7	420.3
無 処 理	90.0	38.8	—	264.3

品種：あそみどり 移植日：6月20日 出穂：9月1日
 処理日：9月1日、8日の2回、150l/10a散布

第4表 スターナ®の散布時期とイネもみ枯症防除効果(1回処理)

試 験 場 名	年 次	供 試 薬 剤	無処理 の 発病度	散 布 時 期 別 防 除 価											
				-11	-9	-7	-5	-3	-1	出 穂	1	3	5	7	9
				{	{	{	{	{	{	期	{	{	{	{	{
福岡県農業総合試験場	1982年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	5.2			69				75		62			
福岡県農業総合試験場	1984年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	6.0			87			88			80			
福岡県農業総合試験場	1985年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	70.9			38		47				43			
鹿児島県農業試験場	1982年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	38.1									81	57	46	
九州農業試験場	1983年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	26.9	44						72				13	
福岡県農業総合試験場	1984年	スターナ®粉剤 (4kg/10a)	6.0			82			88					77	
大分県農業技術センター	1987年	スターナ®水和剤 (1,000倍液)	6.2							74					

は感染苗から周囲の健全苗へと同心円上に広がり、中心部は広い範囲で腐敗枯死苗が多発し坪枯状態を呈した⁵⁾(第5図)。この結果は、藤井⁴⁾らや諏訪³⁰⁾らの結果および遠藤¹⁾らが行った接種時期別の伝染程度試験結果と同様の傾向を示した。

一方、本菌感染もみの回りにスターナ[®]水和剤の20倍液に10分間浸漬処理した種もみを播種した場合、スターナ[®]処理は感染源から健全苗への二次感染による発病を阻止するばかりでなく、感染源の苗の発病をも明らかに抑制した(第6図)。このように、種子処理したスターナ[®]は、苗箱内における本菌の二次感染を阻止する効果を持っている。

本病がもみに発生するともみが不稔となり、その結果収量の減収および品質の低下をもたらす。スターナ[®]を出穂期前後に散布すれば、高い効果により、本病による減収および品質低下を回避する事ができる¹⁰⁾(第3表)。

細菌に対するもみの感受性は開花当日が最大で、開花後約5日間が高い。圃場全体の群レベルで見ると、出穂期(全穂の40~50%が抽出した日)の4~5日後に感受性が最高となりその前後では著しく低下する。この様なイネの本病に対する感受性とスターナ[®]の作用特性(増殖抑制効果)から、スターナ[®]は出穂期前後の散布で最も有効である。第4表は、九州各地の農業試験場で実施されたスターナ[®]水和剤または粉剤の散布時期と防除効果に関する試験結果をまとめたものであるが、出穂前後各5日間ほどの散布が最も高い効果を示している。

2. ハクサイ軟腐病に対する作用特性^{6,7)}

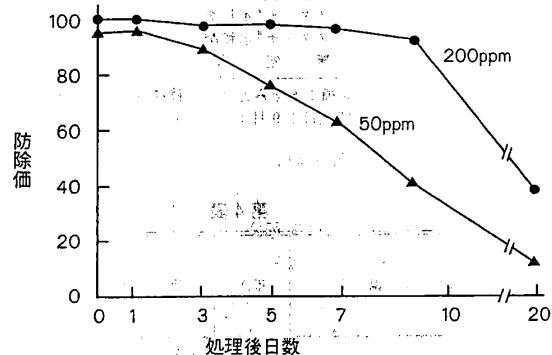
スターナ[®]の作用特性をハクサイ軟腐病に対する防除効果から詳細に説明する。

一般に、植物病害を薬剤で効率的に防除する場合、予防的に処理することが最も効果的であると考えられる。しかし、実際の場面で予防的に常にタイミング良く薬剤処理を行うことは困難であり、予防効果のみしか示さな

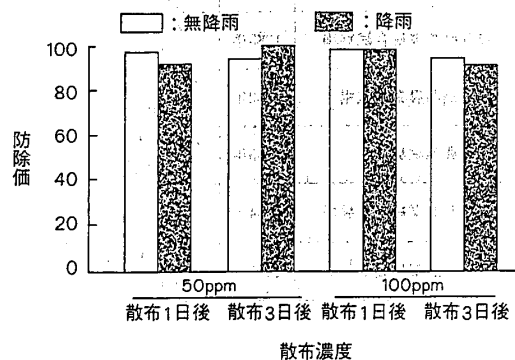
い薬剤は処理適期を逸した場合、思わぬ被害を受けることをしばしば経験している。一方、スターナ[®]は、第5表で示されるように予防・治療の両面で安定した効果を示すとともに、残効性においても実用的濃度である200ppmの処理で散布10日後でも高い防除効果を保持していた(第7図)。また、スターナ[®]水和剤を散布後、人工降雨装置を用いて1時間降雨処理(50mm/時間)した後、軟腐病菌を接種したところ、降雨による効力低下は全く認められなかった(第8図)。

以上の事から、スターナ[®]はハクサイ軟腐病に対して予防効果と治療効果に優れ、特に予防処理で効力持続性が長く、耐雨性にも優れているところから、高い実用性が期待できる。しかし、圃場では、軟腐病の感染は不定期であり、条件がそろえば爆発的に増殖して発病が進展する。このため、スターナ[®]は予防処理を重視した散布体系で使用することが望ましいと考えられる。

ハクサイ幼苗の根をスターナ[®]薬液に浸漬した状態で3日間温室内で栽培した後、軟腐病菌を接種したところ、スターナ[®]は1ppm以上の濃度で発病を強く抑えた。しかし、鉢植えのハクサイ幼苗にスターナ[®]薬液を土壤灌



第7図 ハクサイ軟腐病に対するスターナ[®]水和剤の効力持続性



第8図 ハクサイ軟腐病に対するスターナ[®]水和剤の耐雨性

第5表 ハクサイ軟腐病に対するスターナ[®]水和剤の予防効果と治療効果

処理薬剤	濃度 (ppm)	防 除 値	
		予防効果*	治療効果**
スターナ [®] 水和剤	50	87	86
	25	88	84
	12.5	85	—
	6.25	70	—
ストレプトマイシン	50	78	31
	25	65	50
	12.5	27	—
	6.25	20	—

* ; 薬剤散布3日後に軟腐病菌を接種

** ; 軟腐病菌を接種6時間後に薬剤散布

第6表 スターナ®水和剤にハクサイ幼苗を根部浸漬した場合の軟腐病に対する防除効果

スターナ®	濃度 (ppm)	防除価
	5.0	90
	1.0	83
	0.2	0

3日間薬剤液に根部浸漬後接種

第7表 スターナ®を土壌灌注したときのハクサイ軟腐病防除効果

処理薬剤	薬量	発病度
スターナ®水和剤	1.3 kg a. i. /10a	89
無処理		100

薬剤液を土壌灌注3日後接種

注して3日後に軟腐病菌を接種したところ、発病抑制効果はほとんど認められなかった(第6, 7表)。これらの実験からスターナ®は根からの吸収移行はあるが土壌吸着により吸収不十分となると推定された。

3. スターナ®の実用性と開発

スターナ®は、1979年より日本植物防疫協会の委託試験を通じて本格的実用性評価を開始し、1986年には農林水産省の新農薬開発促進事業に採用されるとともに関係試験機関などのご協力を得て本格開発が進められた。

第8表は、スターナ®の種子処理をした場合のみみ枯細菌病(苗腐敗症)に対する防除効果で、スターナ®は種子浸漬処理、湿粉衣処理とも安定した高い実用効果が確認された。

また、国内の各試験機関を通じてスターナ®の各種細菌病に対する高い実用性が確認され(第9, 10, 11, 12, 13表)、1989年には苗腐敗症防除用の種子処理剤としての農薬登録を取得した。その後、細菌防除剤として高い評価を得ることができ、現在までに取得されているスターナ®の適用範囲は、第14表にまとめた通りである¹⁵⁾。

第8表 スターナ®のみみ枯細菌病(苗腐敗症)に対する防除効果

処理薬剤	処理方法	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®水和剤	200倍 24時間浸漬	99.7	100
スターナ®水和剤	400倍 24時間浸漬	99.8	99.2
スターナ®水和剤	0.5% 湿粉衣	99.9	100
スターナ®水和剤	0.25% 湿粉衣	99.5	100
無処理(発病度)		(92.9)	(66.2)

* ; 農林水産省中国農業試験場, 1987 品種: 金南風, 播種5月1日
処理: 浸漬, 湿粉衣とも風乾有り

** ; 愛媛県農業試験場, 1987 品種: ひめみのり
処理: 浸漬, 湿粉衣とも風乾有り

第9表 スターナ®水和剤のみみ枯細菌病に対する防除効果

処理薬剤	濃度	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®水和剤	1000倍	81	95
無処理(発病度%)		(38.8)	(23.8)

* ; 農林水産省九州農業試験場, 1980 品種: あそみのり 出穂: 9月1日
処理: 9月1日, 9月8日の2回 1501/10a

** ; 宮崎県総合農業試験場, 1987 品種: 黄金晴 出穂: 8月21日
処理: 8月19日, 8月24日の2回 1801/10a

第10表 スターナ®粉剤のみみ枯細菌病に対する防除効果

処理薬剤	濃度	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®粉剤DL	4kg/10a	81	79.4
無処理(発病度)		(58.1)	(18.9)

* ; 岡山県立農業試験場, 1989 品種: こしひかり 出穂: 8月22日
処理: 8月22日, 8月25日の2回

** ; 香川県農業試験場, 1989 品種: コガネマサリ 出穂: 9月1日
処理: 8月31日, 1回

第11表 スターナ®水和剤のばれいしょ軟腐病防除効果試験

処理薬剤	濃度	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®水和剤	1000倍	100	100
無処理(発病株率)		(49.4)	(70.0)

* ; 北海道立十勝農業試験場, 1987 品種: タルマエ
処理: 7月18日, 25日, 8月1日, 10日の4回 1201/10a

** ; 北海道澁粉工業会(浦幌町), 1986 品種: エニワ
処理: 7月12日, 19日, 26日の3回

第12表 スターナ®水和剤のハクサイ軟腐病防除効果試験

処理薬剤	濃度	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®水和剤	1000倍	51	48
無処理(発病度)		(78.0)	(70.6)

* ; 京都府農業総合研究場, 1985 品種: 耐病60日
処理: 9月15日, 25日の2回 2501/10a

** ; 北海道道南農業試験場, 1988 品種: 無双
処理: 6月20日, 27日, 7月4日, 11日の4回 2001/10a

第13表 スターナ®水和剤のタバコ空洞病防除効果試験

処理薬剤	濃度	防除価	
		試験-1*	試験-2**
スターナ®水和剤	1000倍	62.1	80.4
スターナ®水和剤	1500倍	57.6	57.2
無処理(発病度%)		(11.7)	(14.1)

* ; 日本たばこ盛岡試験場, 1986 品種: バーレー種
処理: 8月4日 1回 1501/10a

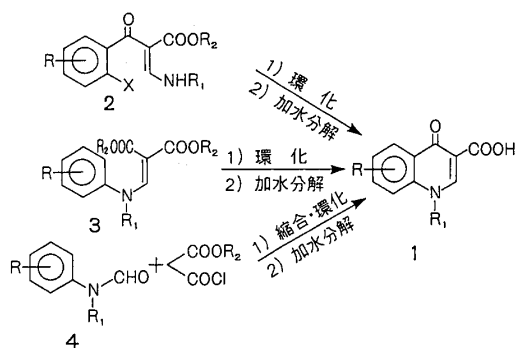
第14表 スターナ®水和剤の適用病害の範囲及び使用方法

作物名	適用病害名	希釈倍数(倍)	使用時期	本剤及びオキシリニック酸を含む農薬の総使用回数	使用方法
稲	籾枯細菌病	20	浸種前	3回以内 (本田期2回以内)	10分間種子浸漬
		200			5~24時間種子浸漬
		400			24時間種子浸漬
		400~800			48~72時間種子浸漬
		乾燥種子重量の0.3%~0.5%			種子粉衣(温粉衣)
		20			浸種後
	200	5時間種子浸漬			
	葉しょう褐変病	1000	穂ばらみ初期~乳熟期(収穫21日前まで)		
はくさい	軟腐病	1000	収穫21日前まで	2回以内	散布
たまねぎ			収穫7日前まで	5回以内	
ばれいしょ			収穫21日前まで		
こんにゃく	腐敗病				
たばこ	空洞病	1000~1500	収穫10日前まで	2回以内	

製造法

スターナ®1 ($R = -O-CH_2-O-$, $R_1 = C_2H_5$) は、キノロンカルボン酸骨格を有する化合物である。このキノロンカルボン酸骨格の製造法には、第9図に示すように多くの方法が知られている。

すなわち、どの炭素-炭素結合を生成させて環化するかで区別される。1番目の方法は、2-ベンゾイルアクリル酸エステル誘導体2を強塩基存在下、脱ハロゲン化



第9図

水素により環化した後、酸またはアルカリによる加水分解を行う方法であり、2番目の方法は、アニリノメチレンマロン酸エステル誘導体3を熱またはハロゲン化剤により環化させ、その後、酸またはアルカリによる加水分解を行う方法である。3番目の方法は、ホルムアニリド誘導体4と酸クロリドとを、ハロゲン化剤存在下に縮合・環化した後、酸またはアルカリによる加水分解を行う方法である。

これら各種方法について精力的に検討を行い、工業的製造法を確立した。

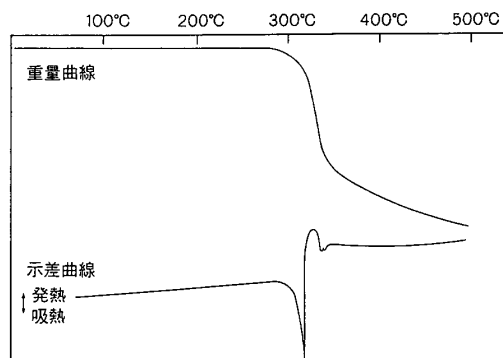
物性および製剤

1. 物理化学的性質

主な物理化学的性質を第15表に示す。スターナ®原体は、無臭の類白色ないし淡褐色の結晶性粉末であり、融点は250°C以上である。蒸気圧は100°Cで 1.1×10^{-6} mmHg以下であり、スミチオン®などと比べてかなり低い。溶解性に関しては、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドに25°Cで約2g/l溶解する程度であり、その他の有機溶媒には極めて溶けにくい。また、水に対する溶解度は25°Cで約3 ppmである。

第15表 スターナ®の主な物性

項 目	物 性 値
(1) 外 観	類白色ないし淡褐色結晶性粉末
(2) 融 点	>250°C (日局法)
(3) 比 重	$d_4^{25} = 1.55$ (空気比較式比重計)
(4) 発 火 温 度	450°C以上
(5) 爆 発 性	粉塵爆発下限界80mg/l
(6) 燃 焼 熱	5350cal/g
(7) 蒸 気 圧	100°C < 1.1×10^{-6} mmHg (気体流動法)
(8) 分 配 係 数 (オクタノール/水)	25°C $\log P = 0.95 \pm 0.03$ (OECD法)
(9) 溶 解 度 (g/l, 25°C)	溶 媒 溶 解 度
	キシレン < 1
	n-ヘキサン < 1
	メタノール < 1
	エチルセルソルブ < 1
	アセトン < 1
	メチルイソブチルケトン < 1
	シクロヘキサノン < 1
	酢酸エチル < 1
	ジメチルホルムアミド 1.7
	ジメチルスルホキシド 1.9
	クロロホルム < 1
	アセトニトリル < 1
	水 0.0032 ± 0.0001



第10図 スターナ®のDTAダイアグラム

空気雰囲気中での示差熱分析ダイアグラムを第10図に示す。270°C付近から減量が始まり、320°C付近では急激な減量と分解による発熱ピークが認められる。

2. 安 定 性

原体は非常に安定で60°Cで6ヶ月間保存してもほとんど分解はない(第16表)。水中での安定性を第17表に示す。酸性、中性およびアルカリ性のいずれの条件下においても良好な安定性を示した。

担体中では、ホワイトカーボン、珪藻土、セリサイト、クレイ、タルク、ベントナイト、酸性白土、炭酸カルシウム中で安定である(第18表)。

3. 製 剤

単剤では20%水和剤および1%DL粉剤が国内で農薬登録されている。20%水和剤の代表的な製剤物性を第19

第16表 スターナ®の熱安定性

保 存 条 件		スターナ®の含量%(分解率%)	
初 期 値		93.7	
20 °C	1ヶ月	93.4	(0.3)
	3ヶ月	94.1	(-)
	6ヶ月	93.5	(0.2)
40 °C	1ヶ月	93.8	(-)
	3ヶ月	93.9	(-)
	6ヶ月	94.3	(-)
60 °C	1ヶ月	93.1	(0.6)
	3ヶ月	94.1	(-)
	6ヶ月	94.3	(-)

第17表 スターナ®の水中での安定性

at 30°C

期間	pH	スターナ®の含量ppm (分解率%)				
		3.0	5.0	7.0	9.0	11.0
開始直後		1.95	1.91	1.94	1.85	1.81
3 日		1.95 (0.0)	1.91 (0.0)	1.94 (0.0)	1.87 (-)	1.83 (-)
	7 日	1.88 (3.6)	1.94 (-)	1.93 (0.5)	1.85 (0.0)	1.83 (-)
10 日		1.94 (0.5)	1.85 (3.1)	1.93 (0.5)	1.83 (1.1)	1.81 (0.0)
	14 日	1.94 (0.5)	1.88 (1.6)	1.94 (0.0)	1.82 (1.6)	1.83 (-)

数値は含量ppm, ()内は開始直後に対する分解率%

第18表 スターナ®の担体中での安定性

担 体	スターナ®含量%(分解率%)				
	冷保存	40℃ 1ヶ月	40℃ 3ヶ月	50℃ 1ヶ月	60℃ 1ヶ月
ホワイトカーボン	1.13	1.09 (3.5)	1.11 (1.8)	1.13 (0.0)	1.13 (0.0)
珪 藻 土	1.10	1.11 (—)	1.16 (—)	1.06 (3.6)	1.12 (1.8)
セ リ サ イ ト	1.08	1.03 (4.6)	1.02 (5.6)	1.02 (5.6)	1.05 (2.8)
ク レ ー	1.16	1.09 (6.0)	1.09 (6.0)	1.12 (3.5)	1.12 (3.5)
タ ル ク	1.06	1.05 (0.9)	1.05 (0.9)	1.08 (—)	1.04 (1.9)
ベ ント ナ イ ト	0.99	1.01 (—)	1.02 (—)	0.98 (1.0)	1.01 (—)
酸 性 白 土	1.05	1.09 (—)	1.03 (1.9)	0.99 (5.7)	0.99 (5.7)
炭 酸 カ ル シ ウ ム	1.09	1.07 (1.8)	1.09 (0.0)	1.03 (5.5)	1.08 (0.9)

第19表 スターナ®20%水和剤の主な物性(試験例)

項 目	物 性
外 観	類白色の粉末
粉 末 度	99.9% (45μm通過)
見 掛 け 比 重	0.29
水 和 性	31秒 (公定法)
懸 垂 率	95.1% (全農法)
pH	7.1 (公定法)
水 中 分 散 性	99.0% (全農法)
安 定 性	40℃ 3ヶ月の虚待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その時上記物性もほとんど変化しない。
体積固有抵抗 粉塵爆発下限界	3.1×10 ¹⁰ Ω cm 1500 mg/l

第20表 スターナ®1%DL粉剤の主な物性(試験例)

項 目	物 性
外 観	類白色の粉末
粉 末 度	97.0% (45μm通過)
見 掛 け 比 重	0.87
浮 遊 性 指 数	5.1 (全農法)
分 散 性	95.7% (全農法)
pH	3.3 (公定法)
安 定 性	40℃ 3ヶ月の虚待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その時上記物性もほとんど変化しない。

第21表 スターナ®混合DL粉剤の上市品

品 名	有 効 成 分
アブロードモンカットラブ サイドスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	アブプロフェジン 1.5%
	フルトラニル 1.5%
アブロードラブサイド スターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	アブプロフェジン 1.5%
カスミンスターナバッサ 粉剤DL	スターナ® 0.7%
	カスガマイシン 0.2%
	BPMC 3.0%
カスラブスターナ粉剤DL	スターナ® 0.7%
	フサライド 1.5%
	カスガマイシン 0.2%
カスラブスターナトレボン 粉剤DL	スターナ® 0.7%
	フサライド 1.5%
	カスガマイシン 0.2%
	エトフェンブロックス 0.5%
スターナトレボン粉剤DL	スターナ® 1.0%
	エトフェンブロックス 0.5%
ヒノザンスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	EDDP 2.5%
ヒノラブスターナ粉剤35DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 1.5%
	EDDP 2.0%
ビームスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	トリシクラゾール 1.0%
モンガードスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	ジクロメジン 1.2%

品 名	有 効 成 分
ビームラントレスターナ 粉剤DL	スターナ® 1.0%
	トリシクラゾール 1.0%
	ジメチルビンホス 2.0%
	エトフェンブロックス 0.5%
ラブサイドスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
ラブサイドスターナ トレボン粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	エトフェンブロックス 0.5%
ラブサイドスターナマラ バッサ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	マラソン 1.5%
	BPMC 2.0%
ラブサイドモンガード スターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	ジクロメジン 2.0%
ラブスターナスミバッサ 粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	MEP 3.0%
	BPMC 3.0%
ラブスターナスミマク 粉剤DL	スターナ® 1.0%
	フサライド 2.5%
	MEP 3.0%
	XMC 3.0%
ビームトレスターナ粉剤DL	スターナ® 1.0%
	トリシクラゾール 1.0%
	エトフェンブロックス 0.5%

表に示す。製剤物性は極めて良好である。容器としては、アルミ箔ポリエチレンラミネート袋が最も適している。使用に際しては、そのままあるいは水で20～1500倍に希釈して用いられる¹⁵⁾。1%DL粉剤の代表的な製剤物性を第20表に示す。

スターナ[®]は、各種の殺菌剤、殺虫剤と混合した混合剤としても国内で上市されている。混合水和剤としては、ナレート[®]水和剤（スターナ[®]10%+8-ヒドロキシキノリン銅50%）、テレオ[®]水和剤（スターナ[®]10%+塩基性塩化銅60%）およびマテリーナ[®]水和剤（スターナ[®]10%+ストレプトマイシン硫酸塩12.5%）がある。混合DL粉剤としては、第21表に示す18剤がスターナ[®]単剤と同時に登録され、現在ではさらに多くの混合剤が登録されている。

さらに、水稲種子消毒分野においては、稲苗腐敗症に有効なスターナ[®]と馬鹿苗病に有効なスポルタック[®]を混合剤化したスポルタック[®]スターナ[®]SEの開発も行っている。この混合剤は、固体原体と液体原体の両者を同時に含有したサスポエマルジョンという新しい剤形に製剤されている。

代謝・残留・毒性

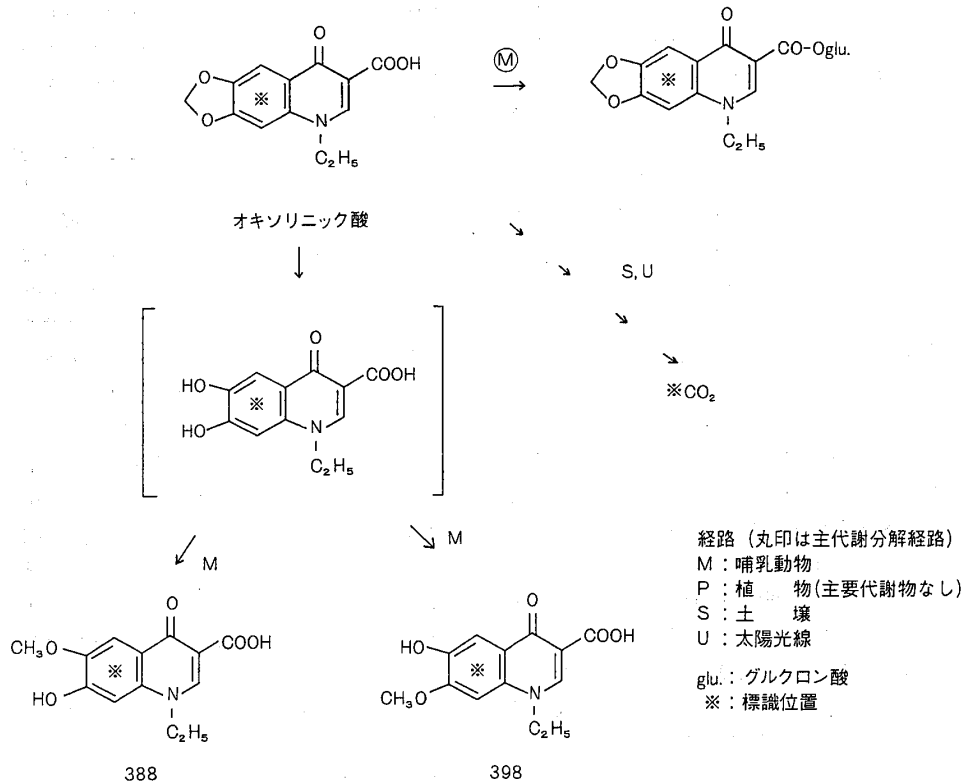
1. 動物、植物および土壌における代謝、分解、残留

(1) 哺乳動物における代謝

ベンゼン環または1位エチル基を¹⁴Cで標識したオキシソリニック酸（以下、¹⁴C-[フェニル]オキシソリニック酸または¹⁴C-[エチル]オキシソリニック酸という）をラットに10および300mg/kg経口投与した場合、投与後7日間に投与した放射能 [¹⁴C] の31～37%が尿中に、61～65%が糞中に排泄された。10mg/kg投与の場合、約9%が胆汁を介して排泄された（田辺製薬、1973、1975；第一化学薬品、1990）。

血液および各種組織中の¹⁴C分布は投与後1～2時間目に最大となり、腎臓、肝臓、血液、心臓、副腎、骨に比較的高かったが、投与7日後には骨にのみ放射能が検出された（第一化学薬品、1990）。

¹⁴C-[フェニル]オキシソリニック酸および¹⁴C-[エチル]オキシソリニック酸でしらべたラットでの主要代謝反応はメチレンジオキシ基の開環、硫酸抱合および未変化体のグルクロン酸抱合反応であった。なお、尿お



第11図 オキシソリニック酸の代謝分解経路

よび糞中にはそれぞれ投与量の11~15%および20~42%の未変化体が排泄された(第11図)(田辺製薬, 1974; 第一化学薬品, 1990)。

^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ をラットに14日間連続経口投与したとき, 尿および糞中への排泄率は投与期間を通じてそれぞれ30~31%および64~67%と一定であった。6, 10および14日間投与後24時間目には骨, 肝臓, 腎臓, 眼球にのみ ^{14}C が検出され, 骨を除く組織からは投与終了後速やかに消失した。骨の ^{14}C 濃度は投与終了後緩慢に減少した(第一化学薬品, 1990)。骨中の残留物は未変化のオキシリニック酸であった。オキシリニック酸は, 二価の陽イオンと錯体を形成することが知られており¹⁶⁾, 本試験においてもおそらくオキシリニック酸と骨のCaとの相互作用により骨に残留性を示したものと考えられる。しかし, その濃度は低く, 減少傾向が認められ, また, クロロホルムまたは5%酢酸抽出により残留物が難脱することから, その結合は強固ではないと考えられた。

(2) 植物における代謝, 分解, 残留

^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸をイネの出穂期~穂ぞろい期の止葉あるいは穂に塗布し, 処理した葉および穂中の ^{14}C を収穫期(49日後)まで経時的に分析した。処理後49日まで ^{14}C の大部分は処理葉および処理穂中に残存し, 稲体中にほとんど移行しなかった。また, 残存する ^{14}C の大部分は未変化のオキシリニック酸であった(住友化学, 1989)。イネの種子(もみ)をオキシリニック酸の 1900ppm 水溶液に24時間浸漬処理した後播種・栽培した結果, 播種2週間後の幼苗の地上部および根部中の ^{14}C はともに1%以下であり, 99%の ^{14}C はもみにとどまっていた。また, 収穫時には根部に $0.008\sim 0.011\text{ppm}$ の ^{14}C がみとめられたものの玄米, もみがら, 稲わらおよび栽培したポット内の土壌には検出されなかった(住友化学, 1988)。

ワグネルポットで栽培した第4~5葉期のハクサイに ^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸を塗布し, 収穫期(35日後)まで経時的に ^{14}C を分析した。 ^{14}C の大部分は未変化のまま処理葉に検出され, それ以外の茎葉にはわずか(0.2%)の ^{14}C しか検出されなかった。これより, オキシリニック酸は処理葉から他の茎葉部へはほとんど移行しないことが判明した(住友化学, 1989)。

圃場における実施用時の作物残留試験では公的機関(残留農薬研究所)での分析の結果, 作物中の残留濃度は, 低値であった(残留農薬研究所, 1989, 1990, 1991)。

(3) 光 分 解

住友化学 1993-II

pH5.0, 7.0および9.0に調整した緩衝液に ^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸を 1ppm の濃度で溶解し, 光照射条件および暗条件下で7および14日間放置した。オキシリニック酸の半減期は光照射条件下では2.31(pH9.0)~13.2日(pH5.0), 暗条件下では309(pH5.0)~1940日(pH9.0)であった。光照射条件下では $^{14}\text{CO}_2$ が経時的に増加し, 生成量はpHに依存した(住友化学, 1989)。

厚さ $500\mu\text{m}$ の土壌薄層プレートに ^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸を $5\text{mg}/\text{m}^2$ の割合で均一に処理し, 12週間太陽光に曝露した。オキシリニック酸は土壌表面では太陽光により徐々に分解・揮散し, 消失半減期は3.2~3.7カ月であった。暗条件下では比較的安定で半減期は10.8~11.2カ月であった。太陽光曝露条件下では12週間後に添加 ^{14}C の11~26%が水溶性 ^{14}C として回収されており, より極性の高い化合物に分解したことが示唆された(住友化学, 1988)。

以上の結果から, オキシリニック酸は水中および土壌表面で太陽光により分解されることが明らかとなった。

(4) 土壌における代謝, 分解, 残留

実際の圃場におけるオキシリニック酸の土壌中の消失半減期は畑地条件で39~250日, 水田条件で91~227日であった(住友化学, 1989)。屋外圃場モデルの水田(ポット)および畑地試験区での土壌残留試験では, 消失半減期は通常区(自然光)で173~221日, 75%遮光区で211~248日であり, いずれも1年以内であるとともに, 分解要因として光が関与していることが示唆された(住友化学, 1989)。

^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸を含むGP培地に希釈した畑地土壌・水懸濁液を加え, 25°C 暗所で培養した結果, 添加 ^{14}C の12~20%の割合で分解物(構造未同定)が検出され, この分解物は土壌微生物の作用により生成したと考えられた(住友化学, 1989)。

(5) 土壌との吸着・脱着および土壌からの溶脱性

性質の異なる2種類の土壌をガラスカラム(内径 30mm)に 30cm の深さに均一に充填し, その上に ^{14}C -[フェニル] オキシリニック酸を乾土当たり 1ppm の割合で処理した土壌を添加し, 蒸留水 350ml を $2\text{ml}/\text{hr}$ の流速で2週間にわたって滴下した。これは, 日本の年間降水量の20~50%を約1週間という短期間に流したことに相当する。両土壌とも大部分の ^{14}C は土壌カラムの処理部分にとどまり, わずかに0.1%の ^{14}C が溶出されたにすぎなかった。また, 土壌カラムから発生する $^{14}\text{CO}_2$ は0.1%以下であった。添加した ^{14}C の76~79%は未変化のオキシリニック酸であり, 土壌抽出残渣中の ^{14}C の大部分はフルボ酸およびヒューミン画分に認められた(住

友化学, 1988)。

4種類の土壌各1gに¹⁴C-[フェニル] オキシリニック酸1ppm水溶液10mlを添加し, 10~120分間室温で振盪したところ, 土壌への吸着は振盪60分でほぼ平衡に達した。また, 水溶液中のオキシリニック酸の濃度0.053~3.282ppmでは, 4種の土壌への吸着割合はいずれもほぼ一定の高い値(94.3~99.6%)を示した。土壌への吸着は Freundlich 吸着等温式に従い, 吸着係数(K_{ads}値)は大きな値(125.9~838.5)であった。また, ¹⁴C-[フェニル] オキシリニック酸を土壌に吸着させた後, 新たに水を交換して2時間振盪した試験では脱着はほとんど認められなかった。一方, 吸着操作を24回反復して求めた飽和吸着量は4種の土壌で490~1858ppmの範囲であった(住友化学, 1988)。

圃場および容器内での土壌関連試験において, 土壌中のオキシリニック酸は添加直後においても有機溶媒による通常の方法では抽出されず, 4規定水酸化カリウム/メタノール(1/2~1/3)等の強アルカリ性条件下においてのみ抽出されることから, オキシリニック酸の土壌との吸着は極めて強いと考えられる。オキシリニック酸は二価の陽イオンと分子内4-ケト酸素およびイオン化した3位カルボキシル基の酸素を介して錯体を形成することが報告されており¹⁶⁾, おそらくオキシリニック酸と土壌との強い吸着は土壌中の金属イオンとの錯体形成によると推定される。その吸着は吸着・脱着試験から明らかのように極めて速やかであり, しかもほとんど移行せず, 従って, リーチングによって地下水を汚染するおそれはないと考えられる。

(6) 土壌から後作物への吸収・移行

¹⁴C-[フェニル] オキシリニック酸を混和した土壌を充填したポットにダイコンを播種し, 13および25日後に間引きし, 63日後に収穫した。化合物混和土壌の¹⁴C濃度は播種時と収穫時で差は認められなかった。また, 間引きおよび収穫期ダイコン中の¹⁴C濃度は検出限界以下であり, 土壌からの吸収移行性は認められなかった(第一化学薬品, 1988)。

実際の畑地にオキシリニック酸の1500ppm溶液(20%水和剤の133倍希釈液)3001/10aを1回散布し, 1週間後にキュウリ, キャベツおよびニンジン定植した。薬剤散布後43日に収穫したキュウリおよび167日に収穫したキャベツ・ニンジン中にはオキシリニック酸は検出されず(いずれも0.01ppm以下), 畑地土壌中に残留するオキシリニック酸は後作物によって取り込まれなかった(住友化学, 1989)。また, 同様に, 小麦(薬剤散布後214日に収穫)および大豆(同148日)においても収穫作物

中にオキシリニック酸は検出されなかった(0.01ppm以下)(住友化学, 1990)。さらに, 水田条件下, 実施用量のオキシリニック酸を2回散布し, 水稲を収穫後に播種し, 289日後に収穫した小麦中にはオキシリニック酸は検出されなかった(0.01ppm以下)(住友化学, 1990)。この様に後作物に移行しないのは, オキシリニック酸が土壌と強く吸着し, しかもほとんど脱着しないためと考えられる。

(7) 水棲生物および有用生物に対する影響

オキシリニック酸原体, スターナ[®]20%水和剤およびスターナ[®]1%DL粉剤のコイおよびミジンコに対する急性毒性は弱く, コイに対する96時間LC₅₀値およびミジンコに対する3時間LC₅₀値はいずれも10mg/L(原体換算)を上まわった(第22表)(住友化学, 1989)。従って, オキシリニック酸の魚毒性は通常の使用法で問題ないとされているA類に分類される。

第22表 コイおよびミジンコに対する急性毒性

供試薬剤	コイ		ミジンコ	
	LC ₅₀ (ppm・48時間)	LC ₅₀ (ppm・3時間)	LC ₅₀ (ppm・48時間)	LC ₅₀ (ppm・3時間)
オキシリニック酸原体	>10	>10	>10	>10
スターナ [®] 20%水和剤	>20*	>20*	>20*	>20*
スターナ [®] DL粉剤 (含量 1%)	>10*	>10*	>10*	>10*

* 有効成分換算値

カイコに対する毒性は2令幼虫の虫体浸漬法および3令幼虫の食葉散布法(いずれも有効成分濃度400ppm)のいずれにおいても死虫率は0%であった(住友化学, 1988)。

ミツバチに対する毒性は薬量0.8~20.0μg/頭の局所用法で24および48時間の死虫率は0~6.7%で無処理(死虫率は0~3.3%)およびBlank(死虫率3.3~10%)と差はなく, LC₅₀値は20.0μg/頭を上まわった(住友化学, 1989)。

2. 哺乳動物における毒性

(1) 急性毒性

オキシリニック酸をコーンオイルに懸濁し, SD系ラットおよびICR系マウスに経口あるいは経皮投与して急性毒性を調べた。その結果, ラットに経口投与した場合のLD₅₀値(雄:630mg/kg, 雌:570mg/kg)はマウス(雄:2200mg/kg, 雌:1450mg/kg)に比べて低く, 種差が認められた(第23表)(住友化学, 1987)。これらの動物に中毒量を経口投与したとき, 自発運動増加, 歩行失調等の症状が観察された。さらに, ラットでは体重増加が一過性に抑制された(住友化学, 1987)。

第23表 ラットおよびマウスに対する急性毒性

供試薬剤	動物種	投与経路	LD ₅₀ 値(mg/kg)	
			雄	雌
オキシソリニック酸原体	ラット	経口	630	570
		経皮	>2000	>2000
		吸入	2.45 ^{a)}	1.70 ^{a)}
マウス	経口	2200	1450	
	経皮	>2000	>2000	
スターナ®20%水和剤	ラット	経口	2800	2900
	マウス	経口	>5000	>5000
スターナ®DL粉剤 (含量 1%)	ラット	経口	>5000	>5000
	マウス	経口	>5000	>5000

a) : LC₅₀値(mg/L)

経皮投与ではその毒性は極めて弱かった(住友化学, 1987)。また, SD系ラットにオキシソリニック酸のダストを4時間全身曝露で吸入させた場合, LC50値は2.45(雄)および1.70(雌)mg/Lであった。中毒症状として自発運動増加等が観察された。さらに, 一過性の体重増加抑制が認められた(残留農薬研究所, 1987)。

スターナ®20%水和剤をラットおよびマウスに経口投与した場合, LD₅₀値はラットで2800(雄)および2900(雌)mg/kgであり, マウスでは雌雄とも5000mg/kgを上回った。中毒症状は弱いながらオキシソリニック酸を経口投与した場合と同様であった(住友化学, 1988)。一方, ラットに経皮投与した場合には雌雄とも中毒症状の発現および死亡は認められず, LD₅₀値は2000mg/kgを上回った(住友化学, 1988)。

スターナ®DL粉剤をラットおよびマウスに経口投与した場合, 5000mg/kgにおいても中毒症状の発現および死亡は認められず, ラットに2000mg/kgを経皮投与した場合も同様であった。従って, LD₅₀値はいずれもこれらの投与量を上回った(住友化学, 1989)。

(2) 亜急性毒性

オキシソリニック酸の亜急性毒性試験の方法および結果の要約を第24表に示す。ラットを用いた試験では雌雄の1000ppm以上の投与群で体重増加の抑制, 摂餌量の減少および食餌効率の低下が認められた。尿検査および血液

学的検査では著名な変化は認められなかった。血液生化学的検査では, 雌の300ppm以上および雄の1000ppm以上の群で一部の検査項目に変化が認められたが, いずれも軽微であった。剖検では雌の3000ppm群に卵巣の腫大および重量増加が認められた。病理組織的検査では雌の1000ppm以上の群の卵巣に黄体存続が認められたが, 生殖・発生毒性には影響はなかった(6)の項参照。以上の結果から, 本試験における無影響量は雄で300ppm(17.2mg/kg/日), 雌で100ppm(6.48mg/kg/日)であった(残留農薬研究所, 1988)。

マウスを用いた試験では雄の1000ppm群の12例中1例, 3000ppm群の12例中5例, 雌の3000ppm群の12例中3例の死亡が認められた。雌雄の1000ppm以上の群で投与第1週に一過性の体重減少と2週目以降の体重低値が認められた。これらの群では食餌効率が低値であった。血液学的検査, 血液生化学的検査, 剖検および病理組織学的検査ではいずれの投与群にも著明な変化は認められなかった。以上の結果から, 本試験における無影響量は雌雄とも300ppm(雄:34.7mg/kg/日, 雌:47.1mg/kg/日)であった(残留農薬研究所, 1988)。

イヌを用いた試験では40mg/kg以上の群に体重増加の抑制が認められ, 200mg/kg群では投与初期に体重が減少した。血液学的検査および血液生化学的検査では40および200mg/kg群で一部の検査項目に軽度の変化が認められたが, これらは体重増加の抑制による二次的変化と考えられた。以上の結果から, 本試験における無影響量は雌雄とも8mg/kg/日であった(残留農薬研究所, 1989)。

(3) 慢性毒性・発癌性

オキシソリニック酸の慢性毒性および発癌性試験の方法および結果の要約を第25表に示す。Wistar系ラットでの24カ月間混餌投与による慢性毒性・発癌性試験では雌の1000ppm群で消瘦が観察された。雄の1000ppm群では1週目のみに一過性の摂食忌避が認められたが, その後飼料摂取量の増加が認められた。また, 雄の300ppm群でも飼料摂取量の増加傾向が認められた。1000ppm群で

第24表 オキシソリニック酸の亜急性毒性

試験	動物種・系統	動物数	投与方法	投与量	最大無影響量	主要所見
3ヵ月 亜急性	ラット・SD	雌雄各 12匹/群	混餌投与	0, 100, 300, 1000ppm	雄 300ppm 雌 100ppm	体重増加抑制, 摂餌量の減少, 食餌効率の低下 血清蛋白・アルブミン減少, 卵巣の腫大・重量増加・黄体存続
				0, 100, 300, 1000, 3000ppm	雌雄とも 300ppm	体重増加抑制, 食餌効率の低下
3ヵ月 亜急性	マウス・ICR	雌雄各 12匹/群	混餌投与	0, 100, 300, 1000, 3000ppm	雌雄とも 300ppm	体重増加抑制, 食餌効率の低下
3ヵ月 亜急性	イヌ・ビーグル	雌雄各 5匹/群	経口投与 (カプセル)	0, 8, 40, 200mg/kg	雌雄とも 8mg/kg	体重増加抑制, 赤血球数減少; 血清クロブリン減少

主な検査項目: 臨床観察, 体重, 摂餌量, 眼科学的検査, 尿検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 臓器重量, 肉眼的および組織学的病理検査

第25表 オキシリニック酸の慢性毒性・発癌性

試験	動物種・系統	動物数	投与方法	投与量	最大無影響量	主要所見
慢性毒性・発癌性	ラット・Wistar	主群：雌雄各50匹/群 衛星群：雌雄各40匹/群	混餌投与	0, 100, 300, 1000ppm	雄 100ppm 雌 300ppm	体重増加抑制、卵巣重量増加、精巣間細胞腺腫増加、精細管萎縮
発癌性	マウス・ICR	主群：雌雄各50匹/群 衛星群：雌雄各40匹/群	混餌投与	0, 50, 150, 500ppm	雄 150ppm 雌 50ppm	体重増加抑制、食餌効率の低下
慢性毒性	イス・ビーグル	雌雄各5匹/群	経口投与 (カプセル)	0, 8, 40, 200mg/kg	雌雄とも 8mg/kg	体重増加抑制、尿比重上昇(雄のみ) 赤血球数の減少(雄のみ)

主な検査項目：臨床観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査(マウスでは白血球分類のみ実施)、血液生化学的検査(マウスを除く)、臓器重量、肉眼的および組織学的病理検査

は体重増加の抑制が認められ、食餌効率は低値であった。1000ppm群の雄では副生殖腺炎の発生抑制、雌では卵巣重量の増加が認められたが、生殖・発生毒性には影響はなかった(6)の項参照。また、雄の1000ppm群で精巣に良性腫瘍である間細胞腺腫(ICT)ならびに精細管萎縮の増加が認められたが、300ppm群には同様の変化はなく、ICTに関する無影響量は300ppmであった。また、全ての群で精巣以外の臓器・組織に腫瘍性変化は認められなかった。以上の結果から、本試験における無影響量は雄で100ppm(3.6mg/kg/日)、雌で300ppm(13.2mg/kg/日)であった(残留農薬研究所, 1990)。

ICR系マウスでの18カ月間混餌投与による発癌性試験では、500ppm群の雌雄では飼料摂取量の増加が、また、150ppm群の雌および500ppm群の雌雄には平均体重および食餌効率の低値が認められた。本試験では発癌性は認められず、無影響量は雄で150ppm(15.2mg/kg/日)、雌で50ppm(5.3mg/kg/日)であった(残留農薬研究所, 1990)。

ビーグル犬にオキシリニック酸を1年間経口投与した試験では、40および200mg/kg群では体重減少または体重増加の抑制が認められた。雄の200mg/kg群では尿比重の上昇および血液中の赤血球数の減少が認められた。以上の結果から、本試験における無影響量は雌雄とも8mg/kg/日であった(残留農薬研究所, 1989)。

ラットで見いだされたICTは無処置の老齢雄ラットでは好発する本質的に良性的な変化であり、その発現頻度は加齢とともに増加することが知られている¹⁷⁾。なかでもFisher 344系ラットは24カ月齢以上でその自然発現率は75%以上を示すことが知られている^{18,19)}。ラットでのICTの発現過程と発現機序を明らかにすべく種種の検討が行われた結果、本腫瘍は下垂体から分泌される黄体形成ホルモン(LH)が精巣を長時間刺激し続けることにより発現し、しかも腫瘍細胞の維持においてもLHの関与があることから、ICTはLH依存性腫瘍で

あることが明らかにされている^{20,21)}。オキシリニック酸(最高3000ppm)をWistar系の若齢性成熟雄ラット(14週齢)に24週間にわたって混餌投与し、血清中のLH濃度を測定した結果、3000ppm群では投与12週時にLHの高値傾向が認められ、20週時には有意な高値となった。また、同系の高齢雄ラット(38~42週齢)にオキシリニック酸(最高3000ppm)を13週間にわたって混餌投与した結果、3000ppm群では投与5週時より13週時まで血清中のLH濃度の有意な高値が持続した。以上の結果より、オキシリニック酸投与により血中LHの持続的高値が惹起され、このLHが長期にわたり精巣を刺激した結果、ICTが発現した可能性が強く示唆される²²⁾。一方、ヒトでは精巣に対し慢性的な刺激昂進状態が、クラインフェルター症候群²³⁾、性腺刺激ホルモン分泌腫瘍²⁴⁾、非ステロイド系抗アンドロゲン剤であるフルタミドの投与²⁵⁾において認められるが、これらのいずれにおいてもICTの発現は認められていない。さらに、ヒトでのICTの自然発現率は、100万人に1人以下と極めて稀であり²⁶⁾、ICT発現率が高値のラットとは対照的である。

オキシリニック酸は尿路感染症治療薬として、1970年代初めより米国、ヨーロッパ各国など11カ国以上で約20年間ヒトに用いられてきた^{27,28)}。ヒトの臨床用量は、1日1500mg/人(2回に分割服用)の14日間連続投与を1クールとして1~数クールの反復投与を行う。ヒトでの副作用としては、不眠・不安などの中枢神経症状の発現が知られているが、精巣への影響を示唆する副作用報告例はない²⁹⁾。

以上のことからヒトではオキシリニック酸によりICTが誘発される可能性はないものと考えられる。

(4) 変異原性

オキシリニック酸の変異原性試験の実験条件および結果の要約を第26表に示す。サルモネラ菌4菌株および大腸菌1菌株を用いた通常の復帰変異試験(AMES試験)およびチャイニーズハムスター肺由来の培養細

第26表 オキシリニック酸の変異原性

試験	生物種	実験条件	結果
復帰変異	サルモネラ菌 (4菌株) 大腸菌 (1菌株)	0.05~2 µg/プレート (S9 mix非存在下) 0.1~5 µg/プレート (S9 mix存在下)	陰性
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	3×10^{-6} ~ 1×10^{-3} M (S9 mix存在下, 非存在下)	陰性
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL)	0.31~10mM (S9 mix存在下, 非存在下)	-S9mixで 弱陽性
小核試験	マウス (骨髄細胞)	375~1500mg/kg 腹腔内投与	陰性
姉妹染色分体交換 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (骨髄細胞)	375~1500mg/kg 経口投与	陰性
DNA修復	枯草菌 M45/H17株	0.05~5 µg/ディスク (S9 mix存在下, 非存在下)	陽性
不定期DNA合成	SD系雄ラットの 肝細胞	3~300 µg/ml	陰性

第27表 オキシリニック酸および製剤の刺激性・皮膚感作性

供試薬剤	試験	供試動物	実験条件	結果
オキシリニック酸原体	眼刺激性	ウサギ	0.1gを点眼	實際上刺激性なし
	皮膚刺激性	ウサギ	0.5g/匹を貼布	刺激性なし
	皮膚感作性	モルモット	Maximization法 感作 ① 2.5%液皮内投与 ② 25%軟膏貼布 誘発 25%軟膏貼布	皮膚感作性なし
スターナ20%水和剤	眼刺激性	ウサギ	0.1gを点眼	ごく軽度の刺激性あり
	皮膚刺激性	ウサギ	0.5g/匹を貼布	刺激性なし
	皮膚感作性	モルモット	Maximization法 感作 ① 0.5%液皮内投与 ② 25%軟膏貼布 誘発 25%軟膏貼布	皮膚感作性なし
スターナ®DL粉剤 (含量 1%)	眼刺激性	ウサギ	0.1gを点眼	ごく軽度の刺激性あり
	皮膚刺激性	ウサギ	0.5g/匹を貼布	刺激性なし
	皮膚感作性	モルモット	Buehler法 感作 0.5g貼布×3回 誘発 0.5g貼布	皮膚感作性なし

第28表 オキシリニック酸の次世代に及ぼす影響

試験	動物種・系統	動物数	投与方法	投与量	投与期間	結果
催奇形性 ^{a)}	ラット・SD	24匹/群	経口投与	0, 3, 30, 150mg/kg	妊娠6日~妊娠15日	催奇形性なし
	ウサギ・ 日本白色種	16匹/群	経口投与	0, 250, 500, 1000, 2000mg/kg	妊娠6日~妊娠18日	催奇形性なし
繁殖性 ^{b)} (2世代)	ラット・SD	雌雄各 24匹/群	混餌投与	0, 15, 30, 50, 150, 500ppm	F ₀ 世代: 交配前10週間から F ₁ 仔離乳までの18週間 F ₁ 世代: 交配前10週間から F ₂ 仔離乳までの18週間	繁殖能に影響無し

主な検査項目 a) 親動物: 臨床観察、体重、摂餌量、黄体数、
次世代: 着床数、生存胎仔数、死亡胚・仔数、胎仔体重、性比、外形・骨格・内臓検査
b) 親動物: 臨床観察、体重、摂餌量、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、臓器重量、肉眼的および組織学的病理検査
仔動物: 臨床観察、体重、生存仔数、死産仔数、生存率、肉眼的病理所見

胞株 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験ではいずれも陰性であった (住友化学, 1986, 1988)。また, チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験では S9 Mix 非存在下で弱い陽性であった (野村生物科学研究所, 1988) が, *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (Hazleton Washington Inc., 1991) およびマウスの小核試験 (野村生物科学研究所, 1987) ではいずれも陰性であった。枯草菌を用いたDNA修復試験では陽性であった (住友化学, 1988) が, これはオキシロニック酸の抗菌活性 (DNA gyrase 阻害) に起因して, 間接的に突然変異を誘発したためと考えられる。一方, ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期DNA合成試験では陰性であった (住友化学, 1990)。

以上のことから, オキシロニック酸はヒトを含めた哺乳動物 (細胞) のDNAまたは染色体に対して障害を与えるおそれはないと考えられる。

(5) 刺激性・皮膚感作性

第27表に示す如く, オキシロニック酸はウサギの眼および皮膚に刺激性はなく, モルモットでの皮膚感作性は陰性であった (住友化学, 1987)。スターナ® 20%水和剤およびスターナ® DL粉剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を示したが, 皮膚に対し刺激性はなく, モルモットでの皮膚感作性は陰性であった (住友化学, 1987, 1988, 1989)。

(6) 次世代に及ぼす影響

催奇形性および繁殖試験の要約を第28表に示す。ラットを用いた催奇形性試験では胎子の器官形成期 (妊娠6日から妊娠15日までの10日間) に0, 3, 30および150mg/kg/日を経口投与した。母獣には150mg/kg群で中毒症状が, また, 30mg/kg以上の投与群で体重増加抑制が認められたが, 子宮内所見および胎子所見には化合物投与の影響は認められず, 催奇形性作用, 胚・仔致死作用はなく, 胎子の発育にも影響を及ぼさなかった (残留農薬研究所, 1990)。ウサギを用いた催奇形性試験では胎子の器官形成期 (妊娠6日から妊娠18日までの13日間) に0, 250, 500, 1000および2000mg/kg/日を経口投与した。投与可能な最大容量である2000mg/kg/日投与でも母獣への影響, 催奇形性作用, 胚・仔致死作用はなく, 胎子の発育にも影響を及ぼさなかった (信州動物実験センター, 1988)。

ラットを用いた繁殖試験ではオキシロニック酸を0, 15, 30, 50, 150および500ppmの濃度で飼料に混和し, 2世代にわたって摂取させた。雄F₀世代では150ppm以上, F₁世代では50ppm以上の群に体重増加の抑制お

よび摂餌量の低値が認められた。また, 雌ではF₀, F₁世代とも500ppm群にのみ体重増加の抑制が認められ, 500ppm群のF₁仔で体重の低値が認められた。一般状態, 繁殖能力, 剖検所見, 臓器重量, 病理組織学的所見, 出生仔の数および生存率等には両世代とも影響はなかった。以上の結果から, 本試験における一般毒性学的無影響量は30ppm (雄: 2.35mg/kg/日, 雌: 2.63mg/kg/日) であり, 繁殖能力に及ぼす影響については500ppm (雄: 37.9mg/kg/日, 雌: 44.4mg/kg/日) が無影響量であった (残留農薬研究所, 1990)。

なお, (2), (3) で述べたようにラットの亜急性および慢性毒性・発癌性試験の高用量で卵巣の腫大・重量の増加および黄体存続が認められたが, 上述の如くラットの繁殖性には影響を及ぼさず, 催奇形作用や胚・仔致死作用もなかった。

(7) 生体の機能に及ぼす影響

オキシロニック酸の一般薬理試験において, マウスでは高用量 (313mg/kg以上) の経口投与により常同行動, 運動量の増加を特徴とする神経症状が観察された他, ヘキソバルビタール睡眠時間の延長および腸管の炭末輸送能の抑制が認められた。ウサギでは5000mg/kgの経口投与でも明らかな症状発現はなく, 脳波, 体重, 呼吸, 血圧, 心電図および血液への影響は認められなかった。摘出臓器においては高濃度の適用の場合のみ回腸の自動運動の昂進およびアゴニスト収縮の抑制, 骨格筋収縮の抑制が認められた。(残留農薬研究所, 1988)。

なお, オキシロニック酸は日本において1991年11月に登録が取得され, 適用作物の残留基準値は米, 野菜およびいも類に対して0.5ppmが設定されている。

引用文献

- 1) 遠藤頼嗣: 植物細菌談話会講演要旨集 p.1-6 (1983)
- 2) Gellert, M., K. Mizuuchi, M.H. O'Dea, T. Itoh, J-I. Tomizawa: Natl. Acad. Sci. USA 74, 4772-4776 (1977)
- 3) Gellert, M.: Ann. Rev. Biochem. 50, 879-910 (1981)
- 4) 藤井 博, 植松 勉: 植物防疫 30, 13-16 (1976)
- 5) 曳地康史, 野田 力, 清水勝之助, 嶺 昭彦: 日植病報 55, 520 (講演要旨) (1989)
- 6) Hikichi, Y., C. Noda, K. Shimizu: Japan Pesticide Information 55, 21-23 (1989)
- 7) 曳地康史, 小栗幸男, 井上 悟, 野田 力, 清水勝之助, 嶺 昭彦: 日植病報 56, 134 (講演要旨) (1990)
- 8) 曳地康史, 野田 力, 清水勝之助, 嶺 昭彦: 日本農薬学会大会講演要旨集 p.77 (1990)
- 9) 曳地康史, 野田 力, 清水勝之助, 嶺 昭彦: 日本植物病理学会大会講演要旨集 p.207 (1990)
- 10) 茂木静夫, 内藤秀樹, 對馬誠也: 九州病虫研報 27, 9-11 (1981)

- 11) Smith, J.T.: *Pharmaceutical J.* 74, 4767 - 4771 (1984)
- 12) Sugino, A., C.L. Peebles, K.N. Kreuzer and N.R. Cozzarelli: *Natl. Acad. Sci. USA* 74, 4767 - 4771 (1977)
- 13) 加藤 肇ほか: イネもみ枯細菌病 - 発生と防除対策 - (1990)
- 14) 安永忠道: 今月の農薬 28 (3), 24 - 29 (1984)
- 15) '93 住友化学の農薬 p.158 (1993)
- 16) K. Timmers & R. Sternglanz: *Bioinorganic Chemistry* 9, 145 - 155 (1978)
- 17) F.K. Mostofi & V.M. Bresler: "Pathology of Tumours in Laboratory Animals Vol. I-Tumours of the Rat Part 2" (V.S. Turusov ed), 135-145 International Agency for Research on Cancer, Lyon (1976)
- 18) K. Mitumori & M.R. Elwell: *Environ. Health Perspect.* 77, 11-21 (1988)
- 19) Y. Takaki, S. Kitamura, T. Uekusa, S. Honma, Y. Aze, K. Wakabayashi, N. Kuwabara & Y. Fukuda: *J. Toxicol. Sci.*, 8, 181-195 (1989)
- 20) 野沢真澄, 大津一郎, 黒川 純, 池袋弘範, 服部真彰, 若林克己: *医学のあゆみ* 134, 197-198 (1985)
- 21) 茶谷文雄, 野々山孝, 須藤勝一, 宮嶋宏彰, 竹山政美, 森浩志, 高塚大志郎, 松本圭史: 第4回日本毒性病理学会講演要旨集, 59 (1988)
- 22) T. Yamada, S. Hosokawa, M. Matsuo, H. Yamada & J. Miyamoto: *Toxicologist* 13 (1), 292 (1993)
- 23) C.A. Paulsen D.L. Gordon R.W. Carpenter, H.M. Gandy & W.D. Drucker: *Recent Prog. Horm. Res.*, 24, 321-363 (1968)
- 24) M.A. Kirschner, J.A. Wider & G.T. Ross: *J. Clin. Endocr.*, 30, 504-511 (1970)
- 25) H. Koch: *Drugs of Today*, 20, 561-574 (1984)
- 26) F.K. Mostofi: *Cancer*, 32, 1186-1201 (1973)
- 27) 深井三郎: 「今日の新薬」第5版 854-868, 薬業時報社 (1988)
- 28) "Index Nominum 1990/1991" ed. by Swiss Pharmaceutical Society 838-839 Medpharm (1990)
- 29) B.M. Guyer: *J. Int. Med. Res.*, 2, 458-460 (1974)
- 30) 諏訪正義, 小川勝美, 渡部茂二: 岩手県農試研報23別冊, 1-16 (1982)

