

# メーカーにおける農薬開発と抵抗性対策

日本農薬(株) 神山洋一

## 1. 緒言

第二次世界大戦後の世界的な人口増加の一方で、耕地面積の拡大が限界を迎えつつあり、既耕作地でも塩類蓄積等による耕土の疲弊、地球規模の温暖化や水資源の枯渇などの地球的な環境変化の影響から、農業（食料）生産の拡大は容易ではない状況にある。このような世界的な食料問題への対応として、農業生産技術の1つである農薬は病虫害や雑草害の効率的な防除を通じて農産物の安定生産や単収、品質の向上および省力化に高く貢献してきており、今後も重要な役割を果たしていくことが期待されている。

本稿では、上記のように食料情勢が大きな変換期を迎えていることを踏まえて、食料需給動向、世界的な農薬の研究開発の動向のほか、特に殺虫剤分野で顕在化している薬剤抵抗性問題への取り組みについてメーカー側から概観した。さらに、農薬産業の将来的な発展を目指した農薬工業会の活動内容を紹介するとともに、農林害虫防除研究会への期待についても述べた。

## 2. 食料需給バランスと農薬の役割

世界的な穀物需給バランスを見ると、2012年時点での生産量と需要量はマクロ的にはほぼ均衡しているものの、近年の全穀物の期末在庫率はFAOが定める安全在庫水準付近にまで急激に減衰している<sup>1)</sup>。また、穀物の収穫面積と生産量から算出される単収は過去50年間で倍増したものの、近年の単収の伸び率は1960～1970年代からほぼ半減している<sup>2)</sup>。このように、穀物を中心とする食料需給バランスは世界的に脆弱な状態にあり、これを克服するためには安定的で着実な食料増産体制の構築が必要と考えられている。

農薬が収量確保に与える影響について、国内では農薬を使用しなかった場合の減収率が作物毎に検証されている。それによると殺虫・殺菌剤を使用しなかった場合の防除区対比の減収率は、穀類でおよそ24～36%、野菜・果樹類では28～97%に達した<sup>3)</sup>。また、除草剤でも作物毎の最大減収率は、穀類では68～84%、野菜類では57～88%に達し、大きな生産上の損失をもたらすことが示されている<sup>3)</sup>。これらの検証結果から、農薬が作物生産における収量確保に大きく寄与していることがわかる。また、農薬が農業生産の技術的支援手段として省力性の観点からも大きく貢献していることは、生産現場での労働時間が大きく短縮されていることによって実証されている<sup>4)</sup>。

今後、国内では農業者の高齢化や後継者不足問題が深刻化することが予想されているほか、貿易の自由化（TPPあるいはFTAの進展）が加速される結果、農業経営の大型化や法人化が進むとともに農産物の輸出競争力の確保が重要な課題となる。安定的な収量確保や品質の向上、省力性の追求が技術的課題となるが、その場合にも農薬は引き続き課題解決の一端を担う重要な農業生産資材と位置付けられよう。

## 3. 世界の農薬産業の現状と今後

世界の農薬産業の推移を見ると、市場規模は1990年代以降の漸増傾向を経て2000年以降はさらに拡大しており、2013年から2018年までの6年間で、南米、アジア諸国を中心におよそ13%伸長して2018年には61,506m\$に達すると予測されている<sup>5)</sup>。一方、農薬企業における研

究開発の動向を新規剤の上市数や開発剤数の推移から見ると、1985年以降、年次変動はあるものの漸減傾向が続いている。この新規剤開発の世界的な鈍化傾向には農薬の研究開発に関連する様々な要因が関与していると考えられる。農薬分野におけるいわゆるジェネリック農薬の最近10年間の市場占有率を見ると、2000年当時のおよそ35%から2013年時点ではおよそ60%を占めるに至っている<sup>6)</sup>。このことは、今後の新規剤開発では一層のコスト競争力が要求されること、あるいは特許有効期間を確保するために開発期間の短縮が重要になることを意味している。また、研究開発投資の観点から見ると、特に欧州では登録規制の強化や登録基準の厳格化が進んだ結果、開発段階における安全性評価や登録に関連する経費が高騰している。最近の調査結果によると世界の主要10社における研究開発費は、1995年当時を100とすると2000年はおよそ120、2005～2008年は170となっており、探索研究経費がほとんど変化していない反面、特に、毒性、環境および登録分野等の開発研究経費は、この10年間で2倍以上の大幅な増加となっている<sup>7)</sup>。この結果、創薬難度は経費面からも格段に増大していると言える。

#### 4. 日本の創薬力

前述の通り世界的には新規剤創出難度が高まる中で、国内企業による日本発の開発剤数は継続的に高い割合を占めている。日本農薬(株)の知財・合成部門による調査、解析結果では、2004～2014年にISO名を取得した105化合物のうち、国内主要10社合計の化合物数が全体に占める割合は36%で、海外主要5社合計の38%と拮抗している(図1-①)。さらに、105化合物のうち新規骨格と判断される30化合物について見ると、国内主要10社で57%を占め海外主要5社合計の38%を大きく上回っている(図1-②)。このことは日本企業が安定的に、新規性や独自性の高い化合物を創製していること示していると言えよう。国内と海外企業間の農薬販売額や研究開発投資額の大きな格差を含めて考えると、日本企業が高い研究開発力を発揮していることが窺える。

このような日本の創薬力の強みには、文化的適性(多様な農業を営む農耕文化と化学を含む科学技術力が高いレベルにあること)と総合科学力(自然現象に対する緻密な観察力と異分野研究の一体的な推進力)が基盤にあることが深く関係しており、その結果、効率的な農薬創製が達成されているものと推察している。今後も各社独自の探索・開発研究に関する文化を大切にしていくことで、登録性や経済性で国際競争力のある新規剤の創出が具現できるものと期待される。

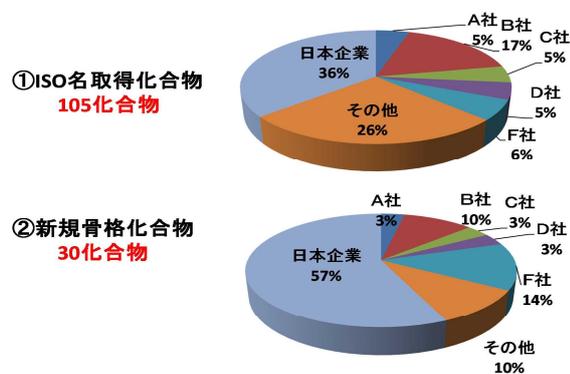


図1. 新規化合物に占める日本発の開発剤の割合  
(注) 日本企業のISO名取得化合物数は、主要10社の合計 (2004-2014)  
 AからE社は、海外主要5社  
 (資料: 日本農薬、知財/合成部門での解析結果)

#### 5. 農薬に求められる性能と今後の取り組み

上記のような農薬産業を取り巻く環境変化により、世界の農薬企業は高性能な薬剤の開発が要求される一方で、高度な人畜安全性の確保はもとより環境への安全性、経済性の担保、薬剤抵抗性の回避などの多角的で難度の高い課題を克服しながら研究開発投資を継続する必要性に迫られている。新農薬の開発研究での市場からの希求性能として、大きくは以下の4つの観点がある。生物性能面では高い活性(投下薬量の低減)、高い選択性のほか薬剤抵抗性や耐性の観点

から新規な作用性が要求される。安全性面では非標的生物や作物への安全性の確保に加えて環境負荷の低減（易分解性など）などへの要求が高まっている。使用者側からの観点では、低毒性化による使用者安全の確保はもとより、製剤の使い易さや省力性を含めた簡便な処理法に対応できる特性が求められる。また、経済性の観点では、使用者側の費用対効果の向上のほかメーカー側も特許性や権利面での強い競争力を確保できることが必要となっている。1980年代に10,000化合物に1剤と言われた創薬確率は、最近では140,000化合物に1剤と見積もられており、この結果、上述した通り新規剤上市数や開発剤数は1990年代後半から世界的に減少傾向が続いている。

このように合成農薬の開発が難度を増す一方、世界の主要農薬企業の研究開発投資は種子ビジネス（GMO）分野への重点化が進み、2009～2010年を境に両分野への投資比率は逆転している<sup>8)</sup>。今後は、合成農薬とこれらの防除資材・技術の機能的共存（除草剤耐性作物、複合的耐性作物の導入）や補完的共存（経済性、防除対象分野の制限からの選択）が一層進むものと思われる。さらに、2000年初頭には地球温暖化に伴う干ばつや高温障害あるいは塩類蓄積等の非生物学的ストレスに起因する減収が指摘されたことから、化合物による環境ストレス耐性を付与あるいは制御する技術の開発も焦点となってきている。農業関連企業では研究開発の方向性（効果的な投資計画）についても今迄以上に多様な観点からの検討が求められることとなる。

## 6. 薬剤抵抗性問題と対策

新規農薬開発での生物性能面での要求項目で述べた通り、農薬による作物保護では殺虫剤抵抗性、殺菌剤耐性および除草剤抵抗性発達への対策が不可避の課題となっている。農薬の標的生物別の薬剤抵抗性・耐性発達の経年的な解析結果によると、有機合成農薬の使用量増加に伴って、殺虫剤・殺ダニ剤では1950年代以降、殺菌剤では1960年代後半以降、また、除草剤でも1970年代後半以降に顕在化（問題化）していることがわかる（図2）<sup>9)</sup>。特に、殺虫剤・

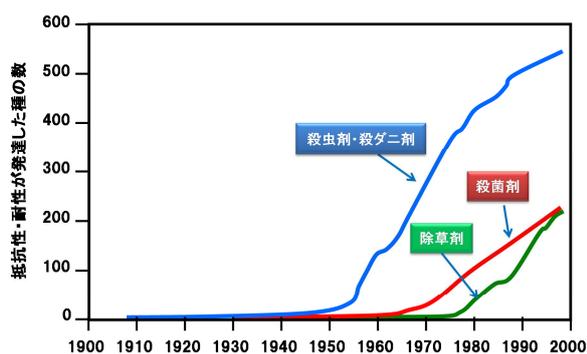


図2 抵抗性・耐性発達の年次変化(1908-1998)  
(出典: Worldwatch Institute; Figure: Kaufmann, Robert K. and Cleveland, Cutler J. 2007. Environmental Science : 一部改変)

殺ダニ剤分野では1998年当時で既に500以上の種において抵抗性の発達が確認されており抵抗性管理上の重要性が高い。このような状況下で1970年代以降、抵抗性・耐性問題を世界的に管理する機運が高まり、その後、農薬メーカーを中心として組織的な分野別の運営体制が順次、構築されている（FRAC：1980年、IRAC：1984年、HRAC：1989年）。なお、薬剤抵抗性・耐性管理の観点から新規剤においては上市時までには作用機構研究の実施と作用機作の分類、感受性ベースラインの確認が要請されている。

上記の状況から、メーカー責任としての薬剤抵抗性対策が新規剤の開発研究段階から開始され、製品上市後も関係団体とも協働して現場的な対応が継続されることになる。開発研究段階では新規作用性が想定される新規骨格の探索と採用のほか作用メカニズムの早期解明が進められる。また、生物研究では既存の抵抗性・耐性個体群に対する交差性の確認や抵抗性遺伝子の解明、淘汰試験による抵抗性・耐性の発達予測が行われる。最近、日本農薬(株)が上市した新規殺ダニ剤ピフルブミドの開発段階で実施した現地個体群の感受性検定の実績を図3に示した。また、市場投入後においては適用ラベルに準拠した適正使用の啓発・普及を進めるとともに作

用機構分類や総合管理技術（IPM）に基づく体系防除の推進などにより、抵抗性・耐性発達の回避、遅延に取り組むことになる。不運にも抵抗性・耐性が発達した場合には、早期の実態把握（抵抗性・耐性のレベル、当該個体群の分布や拡大状況の解析）を踏まえて、共力効果のある薬剤の組み合わせや現場的に実用性のある防除体系への反映が図られる。また、有効な現場対策の構築や拡大予測においては抵抗性・耐性の遺伝様式の解明を進めることも重要な課題となっている。なお、生産現場で薬剤抵抗性が問題となっている数種の主要害虫を研究対象とする

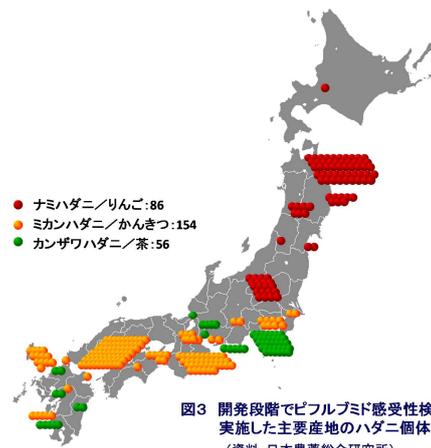


図3 開発段階でピフルピド感受性検定を実施した主要産地のハダニ個体群  
(資料: 日本農業総合研究所)

「ゲノム情報を活用した薬剤抵抗性管理技術の開発」が、独立行政法人農業生物資源研究所を中核機関とする産官学共同研究として開始されている（2014年～2018年、農林水産技術会議委託プロジェクト）。

## 7. まとめ

農薬事業の発展と事業活動の展開による社会貢献を目的に1953年に農薬メーカーの団体として設立された農薬工業会は、2013年に創立60周年を迎えた。これを契機として、10年後（2025年）の農薬、農薬産業および農薬工業会の「ありたい姿」を検討し、活動指針「JCPA VISION 2025」としてまとめた。今後、農薬工業会はこれらの活動指針に基づいて、農薬産業を巡る課題と将来展望を解析し、長期的視野に立った効率的で効果的かつ実効性のある施策を展開することで、農薬業界の発展に寄与していくことを目指している。安全性に関する科学的根拠の整備に基づく安全・安心の確保、作用機構の解明など技術的側面のほか、適正な規制と登録制度の管理など政策的側面の円滑な推進のために、産官学の効果的な連携の重要性は今後一段と高まるものと考えられる。

最後に、農林害虫防除研究会の活動として、有効性の高い害虫制御法開発や生産者との情報交換などの現場的な観点を踏まえて、農薬創製や適正な普及・利用に関する助言、防除研究の後継者育成等への展開を強く期待したい。

## 参考資料

- 1). 農林水産省「世界の穀物需給及び価格の推移」平成25年7月12日更新（2013）
- 2). 農林水産省編 平成26年版食料・農業・農村白書（2014）
- 3). 一般社団法人日本植物防疫協会 病虫害と雑草による影響を考える  
藤田俊一 「病虫害による農作物の経済的損失」（2007）  
横山昌雄 「雑草による農作物の経済的損失」（2007）
- 4). 日本植物調節剤研究協会 植調五十年史（2014）
- 5). Phillips McDougall, December, 2014（2014）
- 6). Agri Futura, No. 178 August, 2014（2014）
- 7). Phillips McDougall-Agriservice, October, 2013（2013）
- 8). Phillips McDougall, April, 2014（2014）
- 9). Kaufmann, Robert K. and Cleveland, Cutler J. Environmental Science（2007）