

新規殺菌剤インピルフルキサムの研究開発



住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

渡 邊 智 史

松 崎 雄 一

阪 口 裕 史

岩 橋 福 松

川 中 秀 夫

松 永 忠 史

生物環境科学研究所

近 藤 美 和

田 淵 美 穂

Research and Development of a Novel Fungicide, Inpyrfluxam

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Satoshi WATANABE

Yuichi MATSUZAKI

Hiroshi SAKAGUCHI

Fukumatsu IWAHASHI

Hideo KAWANAKA

Tadafumi MATSUNAGA

Environmental Health Science Laboratory

Miwa KONDO

Miho TABUCHI

Inpyrfluxam is a new succinate dehydrogenase inhibitor (SDHI) fungicide discovered by Sumitomo Chemical Co., Ltd. This compound shows robust activity against Asian soybean rust, apple scab and other important phytopathogenic fungi on various crops. Inpyrfluxam has good fungicidal properties, such as preventive efficacy, curative efficacy and translaminar activity. Inpyrfluxam also has safer profiles for human health and the environment. In Japan, a formulated product, KANAME[®] flowable, has been launched in 2020. Inpyrfluxam is under commercial development in many other countries, including Brazil, Argentina, the United States, Canada, Europe and South Korea.

はじめに

ダイズは主要な農作物として世界中で広く栽培されており、なかでもブラジルでは経済的に最も重要な作物として作付面積は3,500万haに達する¹⁾。当地ではダイズの収量を著しく低下させるダイズさび病 (*Phakopsora pachyrhizi*) が2001年に発生して以降、主にDMI剤 (sterol demethylation inhibitor) とQoI剤 (quinone outside inhibitor) を用いた防除が行われてきており、現在では製品販売額がUSD 2 billionを超える世界最大の殺菌剤市場となっている。しかしながら、近年、これら主要殺菌剤に対する薬剤耐性を獲得したダイズさび病が広く蔓延し、安定的なダイズ生産が

困難な状況となりつつあり²⁾、高い防除効果を有する新規剤の開発が強く望まれていた。

インピルフルキサム³⁾ (2017年4月に化合物一般名を取得) は、上述の薬剤耐性ダイズさび病をはじめさまざまな植物病害に対して高い防除効果を示す、当社が独自に開発した新規殺菌剤である (Fig. 1)。

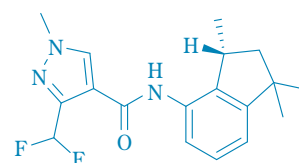


Fig. 1 Chemical structure of Inpyrfluxam

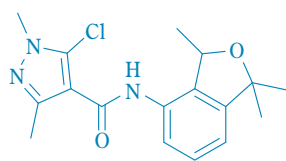
本化合物は2017年にブラジル、アルゼンチン、米国、カナダにおいて農薬登録申請を完了し、現在、各国で登録に向けた審査を受けている段階である。また、国内では2019年9月に果樹・園芸分野向けにカナメ®フロアブル（インピルフルキサム37%（w/w）水和剤）として農薬登録を取得し、2020年3月から販売を開始している。海外での商品名は「Excalia™」をはじめ、地域や用途により複数使用する予定である。

本稿ではインピルフルキサムの発見の経緯、製造法、作用機作、生物効果、製剤、哺乳類や環境に対する安全性について報告する。

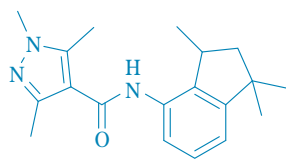
発見の経緯

住友化学株式会社はイネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示すフラメトピル（リンバー®）を1996年に上市⁴⁾しており、当社の健康・農業関連事業研究所ではその開発段階に合成された数多くの周辺化合物群を保有している。ブラジルで問題となっているダイズさび病菌は担子菌類に属するため、周辺化合物群の本病害に対する活性を再評価することとした。

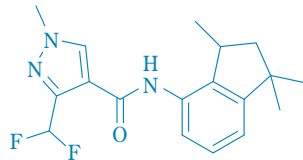
2008年にダイズさび病に対する効力評価系を再構築し、上記化合物群の評価を実施したところ、Compound Aがダイズさび病に対して高い効力を示すことが明らかとなった。



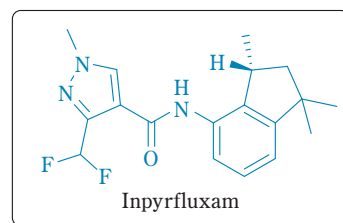
Furametpyr



Compound A



Compound B

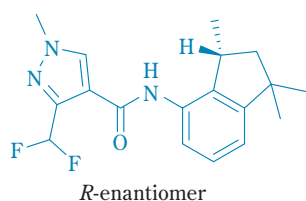


Inpyrfluxam

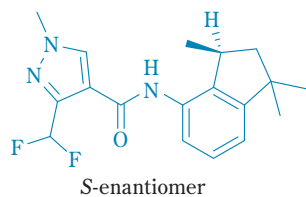
	<i>P. pachyrhizi</i> % control of the given concentration in mg/L	
	50	25
Compound A	+	–
Compound B	++	+
Inpyrfluxam	+++	++

+++ 100% control, ++ ≥90% control, + ≥50% control, – <50% control

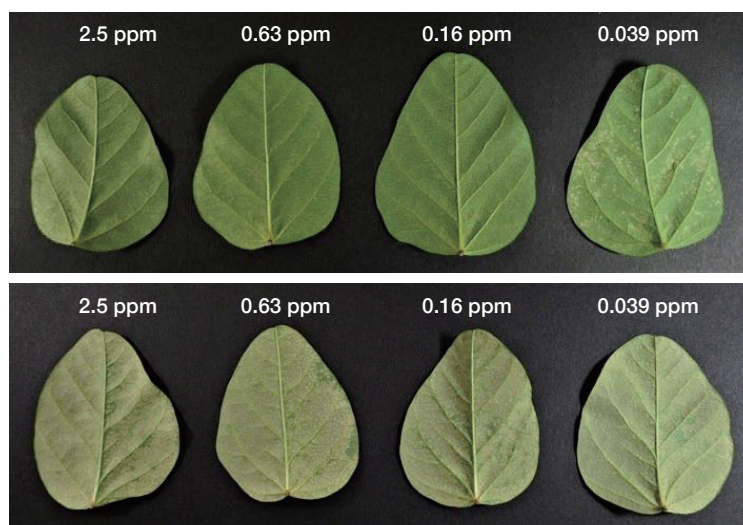
Fig. 2 Discovery of Inpyrfluxam



R-enantiomer



S-enantiomer



Application: Detached primary soybean leaf was dipped in each test compound amended solution for 3 seconds.
Inoculation: 1 day after treatment, uredospore suspension of *P. pachyrhizi* was inoculated to the treated leaves.
Assessment: 12 days after inoculation, the percentage of infected leaf area was evaluated. (UTC mean: 86%)

Fig. 3 Activity of R-enantiomer and S-enantiomer against *P. pachyrhizi* by detached leaf assay

引き続き、Compound Aの周辺化合物を合成し、その活性を評価した結果、Compound Bが実圃場でも一定の効果を示すことを見いだした。また、Compound Bについてさらなる検討を実施した結果、片方のエナンチオマー（*R*体）が高い割合で含まれる場合に、ラセミ体であるCompound Bと比較し高いダイズさび病防除効果を示すことが明らかとなった（Fig. 2）。さらに、別のエナンチオマー（*S*体）にはほとんど防除効果がないことが確認された（Fig. 3）。以上の結果から、Compound Bの*R*体であるインピルフルキサムを開発候補化合物として選抜した。

製造法

インピルフルキサムは、光学活性なアミンとピラゾール骨格を有するカルボン酸からなるアミドである。光学活性アミンについては、Fig. 4に示すように、いくつかの合成法が考えられるが、精力的に検討を重ね、効率的な製法を確立した。これにより、インピルフルキサムを工業的に製造することが可能となった。

作用機作

インピルフルキサムの構造から、主たる作用機作として作物病原性糸状菌のミトコンドリア複合体IIコハク酸脱水素酵素阻害活性を有すると推察された。本仮説を証明するため、ダイズさび病菌のミトコンドリア粗分画を抽出し、ミトコンドリア電子伝達系阻害活性を評価した。①NADHを基質とした複合体Iから複合体IIIへの電子伝達系阻害活性、および②コハク酸を基質とした複合体IIから複合体IIIへの電子伝達系阻害活性を評価したところ、インピルフルキサム

は、コハク酸を基質とした場合にのみ顕著な電子伝達系阻害活性を示した（Table 1）。以上の結果から、インピルフルキサムはコハク酸脱水素酵素阻害剤（succinate dehydrogenase inhibitor, SDHI剤）であることが確認された。

さらに、インピルフルキサムの作物病原性糸状菌に対する作用を確認するため、ダイズさび病菌発芽胞子にインピルフルキサムを処理し、処理1時間後の菌体から親水性成分を抽出し、キャピラリー電気泳動-質量分析計（CEMS）によるメタボローム解析を行った。解析の結果、インピルフルキサムの処理濃度に依存し、ダイズさび病菌菌体内において、コハク酸の増加とリンゴ酸、フマル酸、グルコース6リン酸（G6P）の減少が生じることが確認された（Fig. 5）。以上から、インピルフルキサムは、作物病原性糸状菌の複合体IIに作用し、SDH活性を阻害することにより、ミトコンドリア電子伝達系とその関連代謝経路であるクエン酸回路と解糖系に作用し、エネルギー代謝をかく乱することによって殺菌作用を示していると考えられた（Fig. 6）。

Table 1 Mitochondrial electron transport chain inhibitory assay (*P. pachyrhizi*)

Compound	IC ₅₀ (mg/L)		Target site
	SCR assay	NADH assay	
Inpyrfluxam	0.000057	> 3	Complex II
Benzovindiflupyr	0.00013	> 3	Complex II
Azoxystrobin	0.0033	0.0037	Complex III
Tolfenpyrad	> 3	0.074	Complex I

Submitochondrial fraction of *P. pachyrhizi* was extracted from germinated spores in 1/2 MS buffer.

The succinate-cytochrome *c* reductase (SCR) assay and NADH assay were carried out as previously described⁵⁾.

The inhibitory activity of each chemicals was determined as the concentration required for 50% inhibition (IC₅₀).

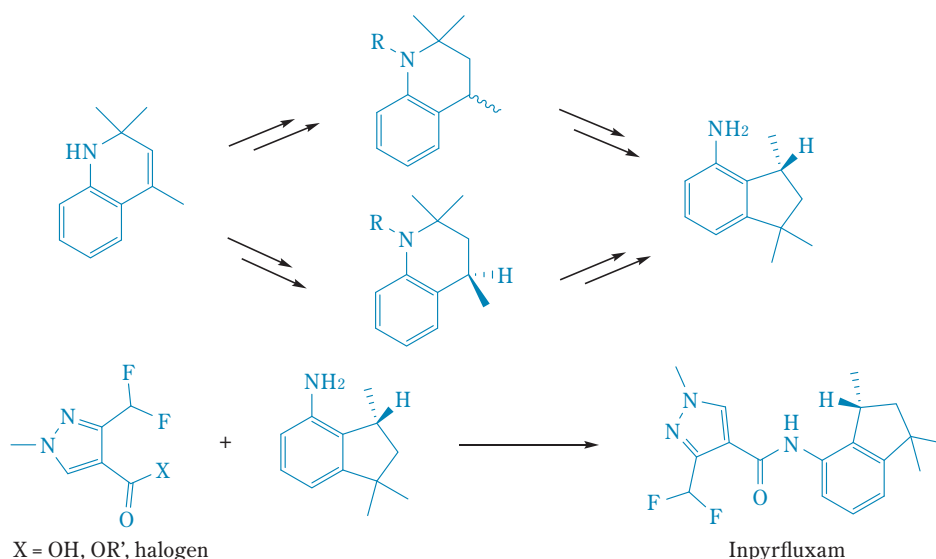
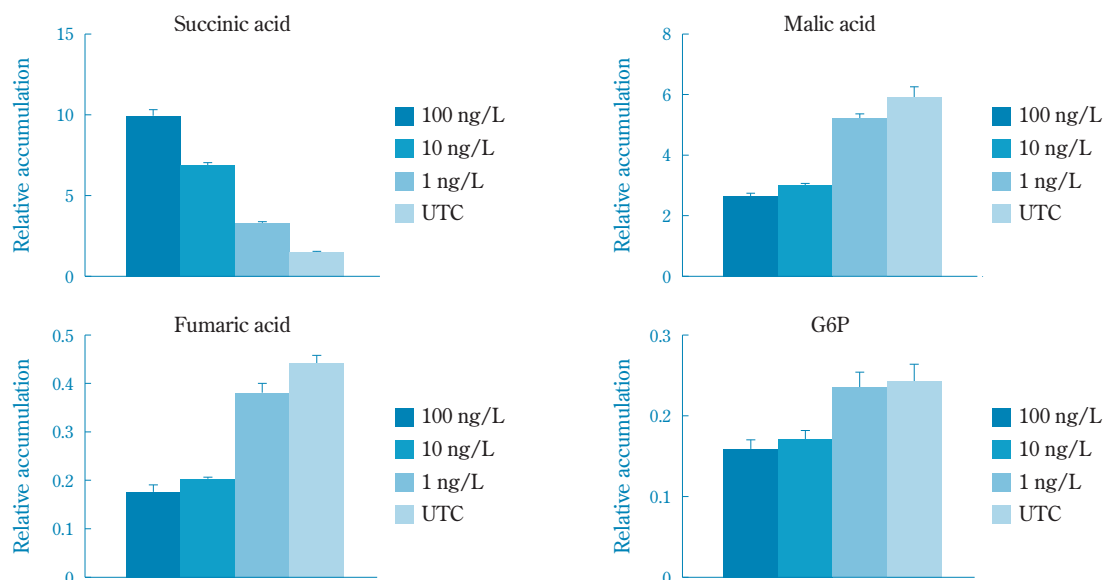


Fig. 4 Synthesis route of Inpyrfluxam



Total extract from Inpyrfluxam-treated *P. pachyrhizi* was analyzed by CEMS, and 4 internal metabolites were picked up by statistical analysis. CE-MS experiments were performed using a CE capillary electrophoresis system (Agilent Technologies, Inc.) and separations were carried out using a fused silica capillary (50 μ m id $\times$ 100 cm total length) filled with 1 M FA or 20 mM ammonium formate (pH 10.0) as the electrolyte for cation and anion analyses, respectively. Exact mass data were acquired at a rate of 1.5 cycles/s over a 50–1000 m/z range.

Fig. 5 Internal metabolite affected by Inpyrfluxam treatment in *P. pachyrhizi*

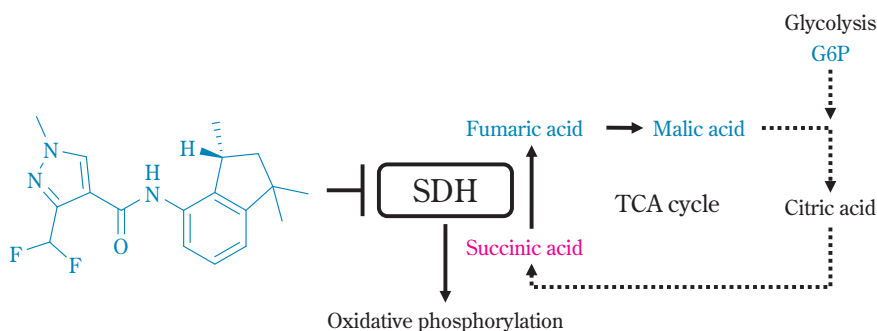


Fig. 6 Mode of action of Inpyrfluxam

生物効果

1. 抗菌スペクトラム

インピルフルキサムは広い抗菌スペクトラムを有し、重要な作物病原性糸状菌の多くに抗菌活性を示す。なかでも、担子菌門 (Basidiomycota) および子う菌門 (Ascomycota) のクロイボタケ綱 (Dothideomycetes)、ズキンタケ綱 (Leotiomycetes) に属する菌種に対し高い抗菌活性を示した (Table 2)。

2. 作用特性

(1) 予防効果

インピルフルキサムのダイズさび病に対する予防効果を室内試験にて調査した結果、0.16 ppmで防除価100となり、ブラジルで使用される主要SDHI剤と比較し同等以上の高い効果を示した (Fig. 7(a))。また、リンゴ黒星病に対しても、日本国内の果樹における登録薬量

(100 ppm) で防除価100の高い効果を示した (Fig. 8)。

(2) 病斑進展阻止効果

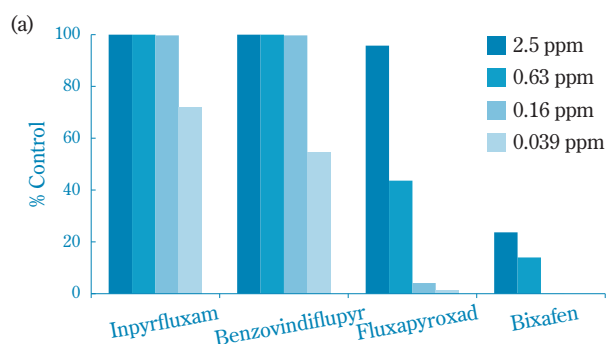
インピルフルキサムは病斑進展阻止効果試験 (病原菌の感染後、薬剤処理する試験) において、ダイズさび病に対して30 g ai/haで防除価100となり、他主要SDHI剤に優る効果を示した (Fig. 7(b))。またリンゴ黒星病に対しても100 ppmで防除価100となり、同様に他主要SDHI剤に優る効果を示した (Fig. 8)。これらの結果は、インピルフルキサムは病原菌の感染初期であれば、その発病を抑制できることを示している。

(3) 残効性

インピルフルキサムは42日間残効試験において、ラッカセイ白絹病に対し100 g ai/haで防除価100の高い効果を示した (Fig. 9)。

Table 2 Antifungal activity of Inpyrflumaxam

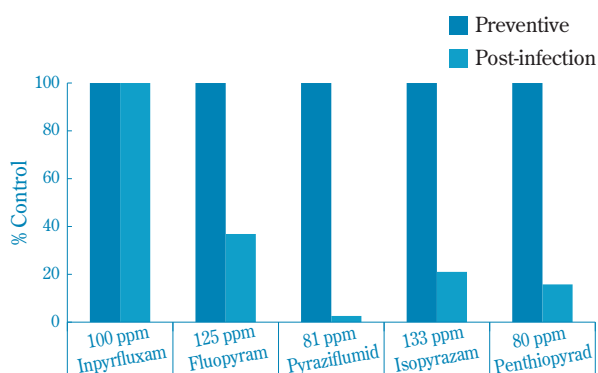
Division	Class	Species	EC ₅₀ (mg/L)
Ascomycota	Dothideomycetes	<i>Zymoseptoria tritici</i>	0.015
		<i>Cercospora zeae-maydis</i>	0.030
		<i>Pyrenophora teres</i>	0.027
		<i>Corynespora cassiicola</i>	0.0095
		<i>Venturia inaequalis</i>	0.0011
	Leotiomycetes	<i>Botrytis cinerea</i>	0.0040
		<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0.015
	Sordariomycetes	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	7.2
		<i>Pyricularia oryzae</i>	2.2
Basidiomycota	Agaricomycetes	<i>Rhizoctonia solani</i> (AG1)	0.00077
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG2-1)	0.0061
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG2-2 III B)	0.0018
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG2-2 IV)	0.0029
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG3)	0.0093
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG4)	0.00089
		<i>Rhizoctonia solani</i> (AG5)	0.0014
		<i>Sclerotium rolsii</i>	0.0046
	Ustilaginomycetes	<i>Ustilago maydis</i>	0.00027
Oomycota	Oomycetes	<i>Phytophthora infestans</i>	> 10
		<i>Pythium ultimum</i>	> 10



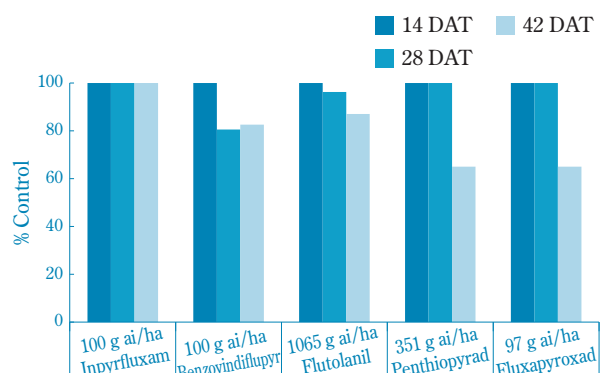
Fungicides were applied 1 day before *P. pachyrhizi* inoculation.
Disease severity in the untreated control: 89%



Fungicides were applied 4 days post *P. pachyrhizi* inoculation.
Disease severity in the untreated control: 100%

Fig. 7 The (a) preventive efficacy on detached soybean leaf and (b) post-infection efficacy on soybean seedlings of Inpyrflumaxam against soybean rust

Preventive: *V. inaequalis* was inoculated 2 days after fungicide application.
Post-infection: *V. inaequalis* was inoculated 2 days before fungicide application.

Fig. 8 The preventive and post-infection efficacy of Inpyrflumaxam against apple scab

DAT: *Corticium rolfsii* was inoculated 14, 28, 42 days after fungicide treatment

Fig. 9 The residual activity of Inpyrflumaxam against peanut white mold

(4) 耐雨性

インピルフルキサムはリンゴ黒星病に対する耐雨性評価試験において、散布2時間後に合計60 mm (30 mm/時間) の人工降雨処理を実施した条件においても100 ppmで防除価99の高い効果を示した (Fig. 10)。

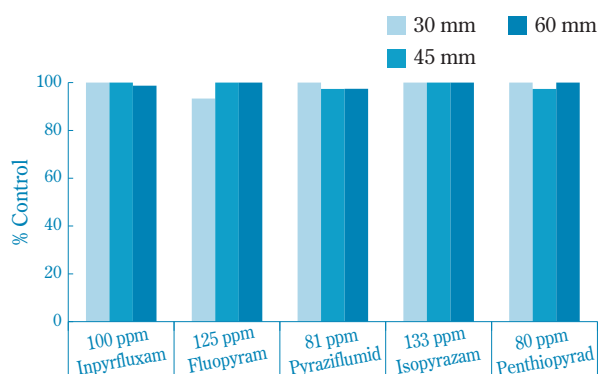
(5) 浸達性

インピルフルキサムは浸達試験 (葉裏に薬剤処理し、葉表に病原菌を接種する試験) において、リンゴ黒星病に対して100 ppmで防除価100の高い効果を示した (Fig. 11)。この結果は、インピルフルキサム

は処理後速やかに植物体内に吸収され、未処理面にも移行することを示唆している。

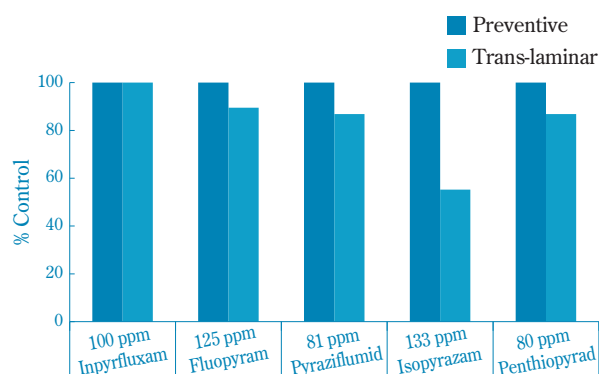
(6) 浸透移行性

^{14}C 標識インピルフルキサムをダイズおよびリンゴの葉基部に塗り付け処理し、オートラジオグラフにてインピルフルキサムの移行性を調査した。処理1~4日後には葉先端への移行が確認され、インピルフルキサムは浸透移行性を有することが確認された (Fig. 12)。実際に、葉基部への塗り付け処理により、未処理部分においてダイズさび病およびリンゴ黒星



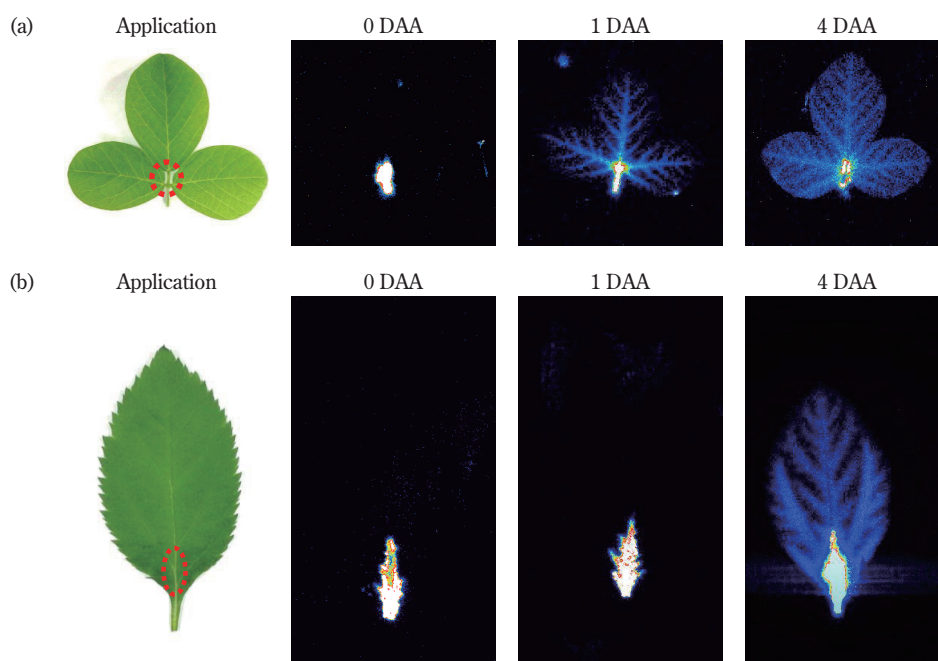
Rainfall: Artificial rainfall was conducted 1 to 2 hours at 2 hours after fungicide application with an intensity of 30 mm/hour.
Inoculation: *V. inaequalis* was inoculated 2 days after artificial rainfall.

Fig. 10 The rainfastness of Inpyrfluxam against apple scab



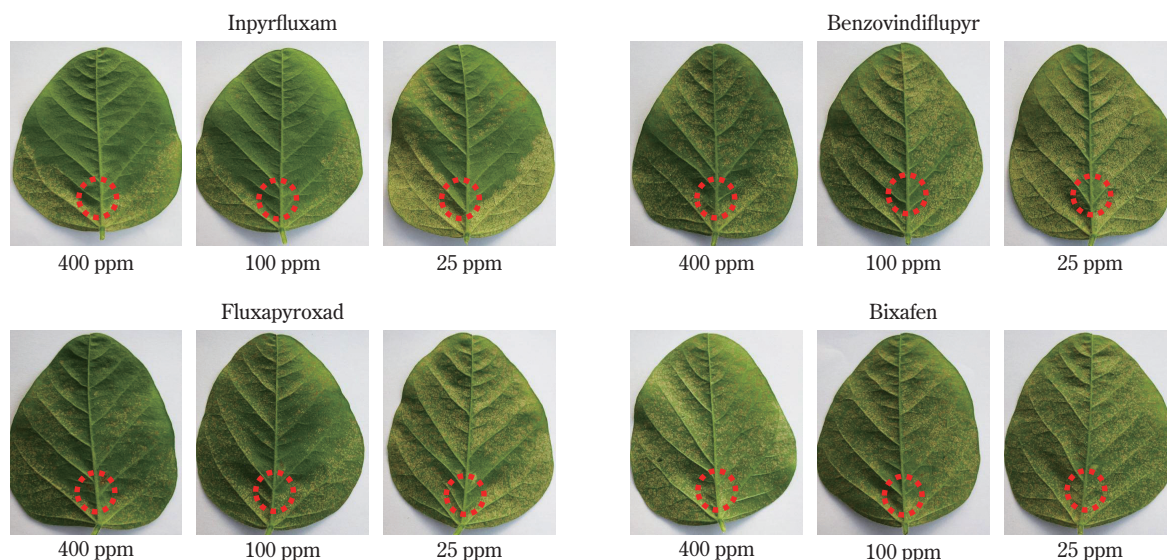
Preventive: *V. inaequalis* was inoculated on adaxial side of leaves 2 days after fungicide application on adaxial side of leaves.
Trans-laminar: *V. inaequalis* was inoculated on adaxial side of leaves 1 day after fungicide application on abaxial side of leaves.

Fig. 11 The trans-laminar activity of Inpyrfluxam against apple scab



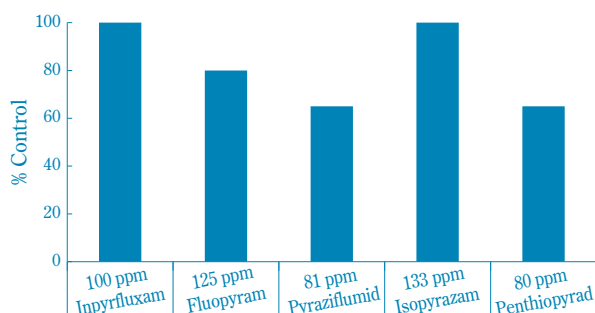
Application: Radio labeled Inpyrfluxam suspension with adjuvant was applied on the petiole (red circle).
Assessment: 0–4 days after application (DAA), radioactivity was visualized by imaging analyzer.

Fig. 12 Autoradiograph of (a) soybean and (b) apple treated with radio labeled Inpyrfluxam



Fungicide suspension was applied on the petiole (red circle) 1 day before *P. pachyrhizi* inoculation.

Fig. 13 Systemic action of Inpyrfluxam against soybean rust



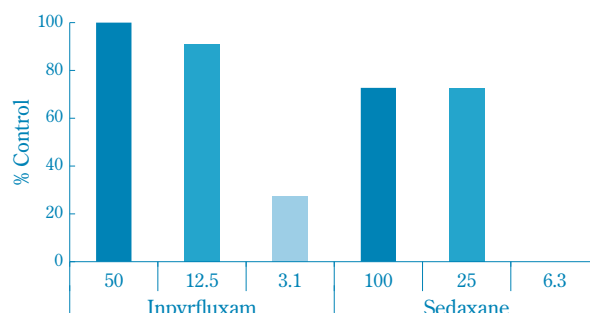
Fungicide suspension was applied on the petiole 5 days before *V. inaequalis* inoculation.

Fig. 14 Systemic action of Inpyrfluxam against apple scab

病に対する高い防除効果が確認された (Fig. 13, 14)。実使用場面では植物が繁茂することで散布むらが生じやすく、未処理部位への移行性が求められる場合がある。インピルフルキサムの浸達・浸透移行性は、そのような状況においても安定的に優れた効果を発揮することに寄与していると推察された。

(7) 種子処理

インピルフルキサムはトウモロコシ根朽病に対する種子処理試験において、1 kg種子当たり50 mgの処理で防除価100の高い防除効果を示した (Fig. 15)。¹⁴C標識インピルフルキサムをトウモロコシ種子に処理し、オートラジオグラフにて挙動を確認した結果、インピルフルキサムは播種7日後に種子近傍に加え、中胚軸や子葉鞘にも移行していることが確認された (Fig. 16)。



Treatment: Fungicide solution and soybean seeds were shaken well in plastic bag. (dose: mg/kg seed)
Inoculation: 1 day after treatment, the seeds were sown in soil with *R. solani*.

Fig. 15 Seed treatment of Inpyrfluxam against corn Rhizoctonia root rot



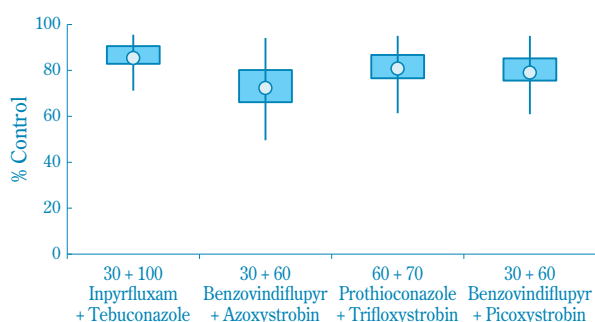
Application: Radio labeled Inpyrfluxam suspension was applied on corn seed.
Assessment: 7 days after application, radioactivity was visualized by imaging analyzer.

Fig. 16 Autoradiograph of corn seed treated with radio labeled Inpyrfluxam

3. 実用性評価

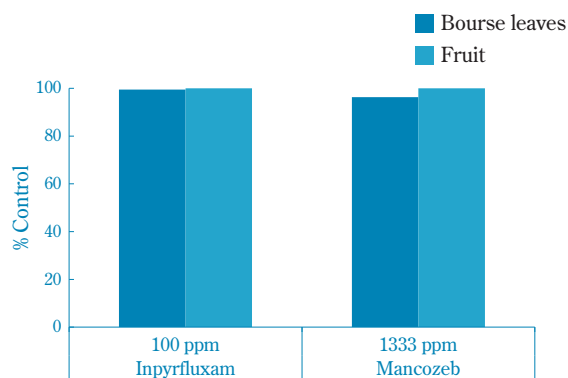
(1) ダイズさび病（ブラジル）

上述のとおり、近年ブラジルで発生するダイズさび病はDMI剤およびQoI剤に対する耐性を有しており、防除が困難となってきている。さらに、2015-2016年シーズンにはSDHI剤に対して感受性が低下する点変異（SdhC遺伝子の86番目のアミノ酸がイソロイシンからフェニルアラニンに置換するような核酸塩基の変異）を有する菌株が検出され、実際に圃場での効力低下が報告されている⁶⁾。そのような状況下、インピルフルキサムは複数の実用化試験において、ダイズさび病に対し安定して高い防除効果を示した（Fig. 17）。本結果から、インピルフルキサムは複数の薬剤耐性を有するダイズさび病の防除場面において、高い実用性を有していることが示唆された。



Soybean rust field trials in the 2017–18 season (total 14 trials).
Dose: g ai/ha
Box, interquartile range; Dot, mean value; Edge of the line, the highest and lowest value

Fig. 17 Efficacy against soybean rust in field trial



Location: Aomori prefecture, Japan
Application: Foliar application. First application in flowering and second and third applications in abscission period
Assessment: Conducted 24 days after final fungicide application. Assessed the disease incidence of 299–367 leaves and 150 fruits/tree
Replication: 3 trees/treatment

Fig. 18 Efficacy against apple scab in field trial

(2) リンゴ黒星病（日本）

近年国内で発生するリンゴ黒星病の一部は、ブラジルにおけるダイズさび病と同様、基幹防除剤であるDMI剤およびQoI剤に対する耐性を有しており、防除が困難となってきている。インピルフルキサムはリンゴ黒星病に対する圃場試験において高い防除効果を示した（Fig. 18）。本結果から、インピルフルキサムはリンゴ黒星病の防除場面において高い実用性を有しており、このような状況下で防除剤として有望であることが示唆された。

製剤

上述のとおり、日本では2020年3月からカナメ®フロアブル（インピルフルキサム37%（w/w）水和剤）の販売を開始している（Fig. 19）。

カナメ®フロアブルの処方検討は副資材の組み合わせとその配合量の最適化を中心に行われ、最終的に、薬剤を散布する際に求められる製剤物化性を満足し、かつ、長期間の物理化学的安定性にも優れた処方を制定するに至った。

カナメ®フロアブルの代表的な物理化学的性質を示す（Table. 3）。

カナメ®フロアブルの他に、北海道のてんさい・ばれいしょ・たまねぎ・豆類等の幅広い作物を対象にミリオネア®フロアブルを2020年末に上市する予定である。さらに、水稲分野においては、紋枯病防除剤として育苗箱処理剤および本田散布剤の研究開発を進めている。

海外では、ブラジルをはじめとする南米各国向けに、ダイズさび病などの茎葉病害を対象とするフロアブル剤（商品名：Excalia Max™／テブコナゾールとの混合剤）を上市する予定である。また、欧州におけるコムギ病害（葉枯病、さび病など）、オオムギ病害（網斑病、さび病）を対象とする乳剤の開発を進めており、さらに、南米の土壌病害（リゾクトニア



Fig. 19 KANAME® flowable

Table 3 Physical and chemical properties of KANAME® flowable

Items	Typical value (Methods)
Appearance	Whitish viscous liquid (Visual observation)
Density	1.08 g/mL (20 °C)
pH	8.3 (Electric pH meter, neat)
Viscosity	1435 mPa·s (Brookfield viscometer, Spindle No. 2, 6 rpm, 25 °C)
Suspensibility	98% (250 mL cylinder, 53.6 ppm hard water, 500 times dilution, 20 °C, 15 min)
Persistent foam	20 mL (250 mL cylinder, 342 ppm hard water, 500 times dilution, 20 °C, 1 min)
Stability	Physical and chemical properties after storage at ambient temperature for 4 years were very stable

属菌による立枯病など）を対象とする種子処理用混合剤の処方検討も進めている。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感受性

インピルフルキサム原体のLD₅₀値は経口投与ではラットで50 mg/kg体重超300 mg/kg体重未満、経皮投与ではラットで2000 mg/kg体重を上回り、吸入曝露ではラットで2610 mg/m³を上回った。主な症状として、

ラット経口投与および吸入曝露で自発運動低下、失調性歩行、側臥位などが認められ、経皮投与では特記すべき変化は認められなかった。37%水和剤（37%SC）のLD₅₀値は経口投与ではラットで300 mg/kg体重超2000 mg/kg体重未満、経皮投与ではラットで2000 mg/kg体重を上回り、経口投与で原体と同様の症状が認められ、経皮投与では特記すべき変化は認められなかった。3%粒剤（3%GR）の急性毒性は極めて低く、3000 mg/kg体重の経口投与ならびに2000 mg/kg体重の経皮投与で死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。インピルフルキサム原体および3%粒剤の

Table 4 Acute toxicity summary of Inpyrfluxam

Test type	Inpyrfluxam	Inpyrfluxam 37%SC	Inpyrfluxam 3%GR
Rat acute oral (LD ₅₀)	50 mg/kg < LD ₅₀ < 300 mg/kg	300 mg/kg < LD ₅₀ < 2000 mg/kg	> 3000 mg/kg
Rat acute dermal (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat inhalation (LC ₅₀)	> 2610 mg/m ³ of air (4 hours, nose only exposure)	—	—
Eye irritation (Rabbit)	Minimally irritant	Non-irritant	Minimally irritant
Skin irritation (Rabbit)	Non-irritant	Non-irritant	Non-irritant
Skin sensitization (Guinea pig)	Non-sensitizer	Non-sensitizer	Non-sensitizer

Table 5 Subacute and chronic toxicity summary of Inpyrfluxam

Species	Administration route and duration	Dose (ppm)	NOAEL (mg/kg/d)
Rat	Dermal, 28 days	100, 300, 1000	Male: 1000 Female: 1000
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	150, 500, 2000, 4000	Male: 31.7 (500 ppm) Female: 37.5 (500 ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	Male: 150, 500, 2000 Female: 150, 500, 1500/1000*	Male: 19.4 (500 ppm) Female: 25.5 (500 ppm) No carcinogenicity
Dog	Oral (in capsule), 13 weeks	40, 160, 700/500* mg/kg/d	Male: 40 Female: 40
Dog	Oral (in capsule), 12 months	2, 6, 30, 160 mg/kg/d	Male: 6 Female: 6
Mouse	Oral (in diet), 13 weeks	200, 800, 3500, 7000	Male: 111 (800 ppm) Female: 130 (800 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	700, 2000, 7000/5000*	Male: 77.0 (700 ppm) Female: 69.3 (700 ppm) No carcinogenicity

★: The highest dose was reduced during the treatment period due to severe effects.

眼に対する刺激性は、ごく軽度であり、洗浄による軽減効果があった。37%水和剤には眼に対して刺激性はなかった。インピルフルキサム原体、37%水和剤および3%粒剤のいずれにおいても皮膚に対する刺激性はなく、皮膚感受性も認められなかった (Table 4)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

ラット、イヌ、マウスを用いた亜急性、慢性毒性および発癌性試験の結果、インピルフルキサム原体を反復投与すると、体重の増加抑制および摂餌量低下を認め、毒性影響は主に肝臓および甲状腺に認められた (Table 5)。肝臓では、臓器重量の増加および肝細胞肥大を認め、それに伴う甲状腺濾胞上皮細胞肥大も観察

された。その他、ラットにおいて卵巣で間質腺の空胞化やラットおよびイヌにおいて副腎皮質の空胞化が認められたが、いずれもインピルフルキサム原体の内分泌系に対する直接的作用に起因する毒性影響ではなく、また各器官が有する機能が損なわれるような重篤な変化ではないと考えられた。ラットおよびマウスにおいて、発癌性は認められなかった。

(3) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、胎児に対して催奇形性は認められなかった。ラットを用いた2世代繁殖性試験では、繁殖能および哺育能に影響は認められなかった (Table 6)。

Table 6 Developmental and reproductive toxicity summary of Inpyrfluxam

Study	Species	Administration route and duration	Dose (mg/kg/d)	NOAEL (mg/kg/d)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage)	(1) 10, 25, 80	Maternal	25
		Days 6–20 of gestation	(2) 90	Fetal	25
	Rabbit	Oral (gavage)	20, 60, 200	Maternal	60
		Days 6–27 of gestation		Fetal	200
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	Male: 150, 500, 2000 ppm Female: 150, 500, 1250 ppm	Parental	Systemic Male: 31.3 (500 ppm) Female: 35.5 (500 ppm)
					Reproductive Male: 124 (2000 ppm) Female: 86 (1250 ppm)
				Offspring	Systemic 31.3 (500 ppm)

Table 7 Neurotoxicity summary of Inpyrfluxam

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Neurotoxicity	Rat	Acute oral (gavage)	30, 100, 200 mg/kg/d	Male: 200 Female: 30
	Rat	Oral (in diet), 13 weeks	Male: 500, 2000, 4000 ppm Female: 500, 1000, 2000 ppm	Male: 118.9 (2000 ppm) Female: 35.2 (500 ppm)

Table 8 Mutagenicity summary of Inpyrfluxam

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 and TA1537 <i>E. coli</i> : WP2uvrA –/+S9 mix: 1.50–5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> gene mutation	Chinese hamster V79 –/+S9 mix: 6.5–78.0 µg/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster CHL/IU –S9 mix (6 h): 32.5–130 µg/mL +S9 mix (6 h): 42.5–170 µg/mL –S9 mix (24 h): 0.188–1.50 µg/mL	Negative
Bone marrow micronucleus	CD-1 mice 200, 400, 800 mg/kg	Negative

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験および亜急性神経毒性試験では、いずれも特異的な神経毒性作用は認められなかった (Table 7)。

(5) 遺伝毒性

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来CHL細胞を用いた染色体異常試験およびV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 8)。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

¹⁴C標識体を用いたラットに経口投与したところ、速やかに体内に吸収されて全身に分布した。その後、速やかに代謝されて尿および糞中に同程度が排泄された。経口投与時の吸収率は95.7%以上と推定され、組織への残留性・蓄積性はなかった。

インピルフルキサムの主要な代謝反応は、*N*-脱メチル化、インダン環1位のメチル基の水酸化およびカルボン酸体の生成、およびグルクロン酸抱合化であった。また、インダン環3位または7位の水酸化も認められた。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を用いて4種類の異なる作物（水稻、だいず、ばれいしょ、およびりんご）で代謝試験を実施したところ、いずれの作物においてもインピルフルキサムの代謝経路はほぼ同様で、インダン環3位の水酸化、インダン環1位のメチル基の水酸化、*N*-脱メチル化およびアミド結合部分の開裂であり、生成した代謝物はさらに糖類等との抱合化を受け、最終的に植物成分に取り込まれると考えられた。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴C標識体を用いた加水分解試験で、インピルフルキサムはpH 4、7および9の緩衝液中で安定であり、その半減期は1年以上（25℃）であった。また、光照射下におけるインピルフルキサムの分解半減期は緩衝液（pH 7）中では1年以上であったが、自然水（pH 7.5）中では光照射により分解が促進され、分解半減期（東京における春の太陽光換算値）は223～549日であり、インダン環3位の水酸化およびアミド結合部分の開裂を経て、最終的に二酸化炭素へと無機化された。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C標識体を用いたインピルフルキサムの好氣的湛水土壌および好氣的土壌中動態試験での消失半減期

（25℃）は、それぞれ1000日以上および827日以上であった。また、土壌表面上での分解は光照射によりやや促進され、その半減期（20℃）は763日以上（東京における春の太陽光換算値）であった。土壌中での主な分解経路はインダン環3位の水酸化であり、最終的に土壌へ強固に吸着された。

(3) 土壌残留

茨城および高知の水田圃場に3%粒剤を3 kg/10 aの割合で1回散布したところ、最高残留濃度は1.69～3.20 mg/kgであり、消失半減期は7.9～10.9日であった。また、茨城、埼玉、高知、熊本および宮崎の畑地圃場に37%水和剤750倍または1500倍希釈液を300 L/10 aの割合で1回散布したところ、最高残留濃度は0.74～2.82 mg/kgであり、消失半減期は11.1～69.8日であった。

(4) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたインピルフルキサムの有機炭素含有量で補正した吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ および脱着係数 $K_{\text{Foc(des)}}$ はそれぞれ500～891および682～1264であった。

(5) 作物残留

インピルフルキサム3%粒剤50 gを水稻育苗箱へ1回処理または、当該処理に加え生育期に1 kg/10 aの割合で2回湛水散布したところ、残留濃度は玄米および粳米で定量限界未満、稲わらで0.02～0.61 mg/kgであった。

37%水和剤を40～4000倍希釈し、水稻以外の下記に示した20作物*に浸漬、灌注または散布処理したところ、平均残留濃度の最高値は定量限界未満～6.08 mg/kgであった。

*作物残留試験実施作物：水稻、小麦、大麦、だいず、いんげんまめ、ばれいしょ、てんさい、たまねぎ、ねぎ、さやえんどう、さやいんげん、えだまめ、温州みかん、なつみかん、すだち、かぼす、りんご、日本なし、もも、ぶどう、かき

(6) 後作物残留

インピルフルキサムの土壌残留試験における消失半減期は7.9～69.8日であることから、後作物に及ぼす影響は低いと考えられた。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、蚕、天敵昆虫等および鳥類における試験結果をTable 9に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

インピルフルキサム原体の魚、オオミジンコおよび

Table 9 Ecotoxicological summary of Inpyrfluxam on non-target organisms

Test substance	Test species		Test type	Results
Inpyrfluxam	Aquatic organisms	Rainbow trout	Acute (96 hours)	LC ₅₀ = 0.031 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ = 1.1 mg/L
		Green alga*	Acute (72 hours)	ErC ₅₀ > 23 mg/L
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute oral (48 hours)	LD ₅₀ > 111.3 µg/bee
		<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (48 hours)	LD ₅₀ > 100.0 µg/bee
	Bird	Bobwhite quail	Acute oral	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
Inpyrfluxam 3%GR	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hours)	LC ₅₀ = 5.0 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ = 29 mg/L
		Green alga*	Acute (72 hours)	ErC ₅₀ > 1000 mg/L
Inpyrfluxam 37%SC	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hours)	LC ₅₀ = 0.18 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hours)	EC ₅₀ = 3.2 mg/L
		Green alga*	Acute (72 hours)	ErC ₅₀ = 130 mg/L
	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	Acute oral (23 days)	Mortality 24% (at 185 mg ai/L)
		<i>Bombyx mori</i>	Residual toxicity test	< 3 days
	Natural enemy	<i>Neoseiulus californicus</i> (adult)	Acute contact (7 days)	Mortality ≤ 2.0% (at 185 mg ai/L)
		<i>Orius strigicollis</i> (adult)	Acute contact (7 days)	Mortality ≤ 2.0% (at 185 mg ai/L)
		<i>Aphelinus asychis</i> (adult)	Acute contact (7 days)	Mortality ≤ 2.0% (at 185 mg ai/L)

*: *Raphidocelis subcapitata*

淡水緑藻の急性毒性値（LC₅₀/EC₅₀/ErC₅₀）は、それぞれ0.031、1.1および>23 mg/Lであった。また、インピルフルキサム3%粒剤および37%水和剤での各毒性値はそれぞれ5.0、29、>1000 mg/Lおよび0.18、3.2、130 mg/Lであった。これらの値は実施用から予想される環境水中の濃度よりも充分に高く、インピルフルキサムの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(2) ミツバチ、蚕および天敵昆虫等に対する影響

インピルフルキサム原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与でのLD₅₀値はそれぞれ>111.3および>100.0 µg/頭であった。37%水和剤の蚕における急性経口投与での死虫率は24%であったが、同剤を散布した桑葉での残毒試験では、散布3日後以降は蚕に及ぼす影響は無く、残毒期間は3日未満と考えられた。天敵生物に関しては、ミヤコカブリダニ、タイリクヒメハナカメシおよびチャバラアブラコバチの接触投与での死虫率は2.0%以下であった。これらのことから、実施用でのインピルフルキサムのミツバチ、蚕および天敵昆虫等に及ぼす影響は低いと考えられた。

(3) 鳥類に対する影響

インピルフルキサム原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く経口投与でのLD₅₀値は>2250 mg/kgであった。このことから、実施用でのインピルフルキサムの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられた。

以上より、インピルフルキサム原体および37%水和剤の哺乳動物に対する急性毒性は経口投与で比較的強

いものの、3%粒剤では極めて弱く、長期にわたってインピルフルキサム原体を摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないと考えられた。また、環境中での挙動および非標的生物に対する影響評価から、申請した使用方法に従えば、環境への影響は低いと考えられた。

おわりに

インピルフルキサムはブラジルのダイズ生産に甚大な影響を及ぼしているダイズさび病に対して高い防除効果を示す新規SDHI剤である。インピルフルキサムを含む混合剤であるExcalia MaxTMは、ブラジル農牧研究公社（Embrapa）による市販殺菌剤・開発剤の性能評価を目的としたダイズさび病圃場試験においても、3年連続で最高の防除効果および最大のダイズ収量を示すという卓越した性能を有しており⁷⁻⁹⁾、現地ダイズ生産者団体等からも早期の上市が期待されている。また、リング黒星病をはじめ、その他主要作物の重要病害に対しても高い実用性を有する。本剤はさまざまな防除場面において基幹剤となり得ると思われるが、本剤に対する耐性菌の発達を避けるため、インピルフルキサムの連用は避け、他の作用点を有する殺菌剤との併用による防除体系の中で使用されるのが望ましい。

今後の検討にあたり、インピルフルキサムを用いた防除体系の事例集積をさらに行うなど、耐性菌リスクマネジメントを考えながら、現場において本剤を有効に活用いただけるように普及推進を図っていく。

謝辞

インピルフルキサムの開発に当たっては、一般社団法人日本植物防疫協会、各都道府県試験研究機関、大学ならびに国立研究開発法人試験研究機関等の方々により実用性評価試験や多くのご助言をいただいたことに深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) United States Department of Agriculture, “World Agricultural Production, 2019”, <https://www.fas.usda.gov/data/world-agricultural-production> (参照 2019/8/6).

- 2) S. H. Furlan *et al.*, *Outlooks Pest Manage.*, 29, 120 (2018).
- 3) 住友化学(株), JP 6246768 B2 (2017).
- 4) 森 達哉 ほか, 住友化学, 1997-II, 12 (1997).
- 5) S. Kataoka *et al.*, *J. Pestic. Sci.*, 35, 99 (2010).
- 6) K. Simões *et al.*, *J. Plant Dis. Prot.*, 125, 21 (2018).
- 7) C. V. Godoy *et al.*, *Embrapa soja - circular tecnica*, 129 (2017).
- 8) C. V. Godoy *et al.*, *Embrapa soja - circular tecnica*, 138 (2018).
- 9) C. V. Godoy *et al.*, *Embrapa soja - circular tecnica*, 148 (2019).

PROFILE



渡邊 智史
Satoshi WATANABE
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員



川中 秀夫
Hideo KAWANAKA
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



松崎 雄一
Yuichi MATSUZAKI
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



松永 忠史
Tadafumi MATSUNAGA
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員



阪口 裕史
Hiroshi SAKAGUCHI
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員
薬学博士



近藤 美和
Miwa KONDO
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



岩橋 福松
Fukumatsu IWAHASHI
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員
農学博士



田淵 美穂
Miho TABUCHI
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員