

新規除草剤エピリフェナシルの 発明と開発



Discovery and Development of a Novel Herbicide, Epyrifenacil

住友化学株式会社

アグロ&ライフソリューション研究所

定 由 直
遠 山 芳 伴^{*1}
井 戸 邦 夫
田 中 琢 也^{*2}
乾 朋 彦^{*3}
田 神 葉 子

生物環境科学研究所

(現 先進基盤技術研究所)

福 永 賢 輝
福 島 雅 雄

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Agro & Life Solutions Research Laboratory

Yoshinao SADA

Yoshitomo TOHYAMA

Kunio Ido

Takuya TANAKA

Tomohiko INUI

Yoko TAGAMI

Environmental Health Science Laboratory[†]

Satoki FUKUNAGA

Masao FUKUSHIMA

[†] current affiliation:

Advanced Research Laboratory for Fundamental Technologies

Epyrifenacil is a new protoporphyrinogen oxidase (PPO) inhibitor discovered and developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd. This compound has an industrially feasible, unique three-ring structure and shows broad spectrum weed control, including grass weeds and some PPO inhibitor-resistant broadleaf weeds. These attributes are partly contributed by its unique systemic action. Epyrifenacil also has favorable profiles in mammalian toxicity, eco-toxicity and environmental fate. For the western hemisphere's preplant burndown no-till market, a formulated product, Empera EC, was launched in 2024 in Argentina. Further registration in additional countries, including USA, Canada, Brazil, and Australia, will strengthen the value of epyrifenacil and contribute to global food production.

はじめに

農業において雑草を効率的に防除することは、持続的な食糧生産を確保する上で必須の課題である。そのためにさまざまな除草剤が使用されているが、中でもグリホサートは世界最大規模で使用されている非選択性の茎葉処理剤である¹⁾。グリホサートは1970年代から非農耕地や果樹園において使用されてきたが、1980年代からは米国・ブラジル等の西半球で広がり始めた

不耕起栽培を契機に、耕起に変わって雑草を防除する「植え付け前の雑草茎葉処理 (preplant burndown: PPBD)」において、ダイズ等の農作物でも使用されるようになった²⁾。1990年代の後半になって、西半球では遺伝子組み換え技術によってグリホサートに耐性となったラウンドアップレディダイズが普及し、「作付け中の作物茎葉処理 (over-the-top: OTT)」でも使用が拡大した³⁾。

西半球のダイズやトウモロコシでは、一度はグリホサートが他の全ての除草剤を競争排他するほどの単独使用を確立した結果、2000年代半ばからグリホサート抵抗性雑草が次々と報告されはじめた⁴⁾。現在では60

*1 現所属：愛媛工場 *2 現所属：国際アグロ事業部

*3 現所属：大分工場

種以上の雑草においてグリホサート抵抗性が知られ、代替となる雑草防除技術が求められている⁵⁾。例えば、グルホシネート、ジカンバ、2,4-Dなどの茎葉処理剤を抵抗性対策剤として使用する方法や、フルミオキサジンやピロキサスルホンなどの土壌処理剤で予防的に防除する方法などが普及したが、これら全ての代替剤に対する抵抗性もまた報告されている。

当社では1980年代に、フルミクロラックペンチル⁶⁾とフルミオキサジン⁷⁾という二つのプロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPO) 阻害剤を創製し、世界的に商業化しているが、1990年代のグリホサートとの競争を受けて、グリホサートに匹敵する新規な茎葉処理除草剤の探索を開始した。その際、PPO阻害剤であって、高い茎葉処理活性を有するフェニルウラシル誘導体に着目した。その中で、本系統がそれまで必ずしも対象としていなかったイネ科雑草への効果に着目して探索を進めた結果、エピリフェナシル (原体商標: ラピディシル/Rapidicil) を創製するに至った (Fig. 1)。本稿では、エピリフェナシルの発見の経緯と生物効果に加え、製造プロセス、製剤、分析、登録性など、多面的な観点からレビューを行い、エピリフェナシルの将来の農業生産への貢献を展望する。

発見の経緯⁸⁾

当社ではまず、Hoffmann-La Roche Inc.の特許化合

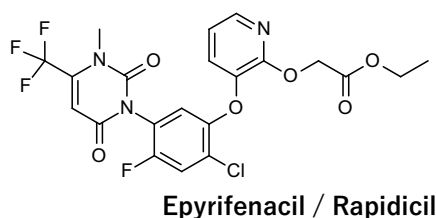


Fig. 1 Structure of epyrifenacil

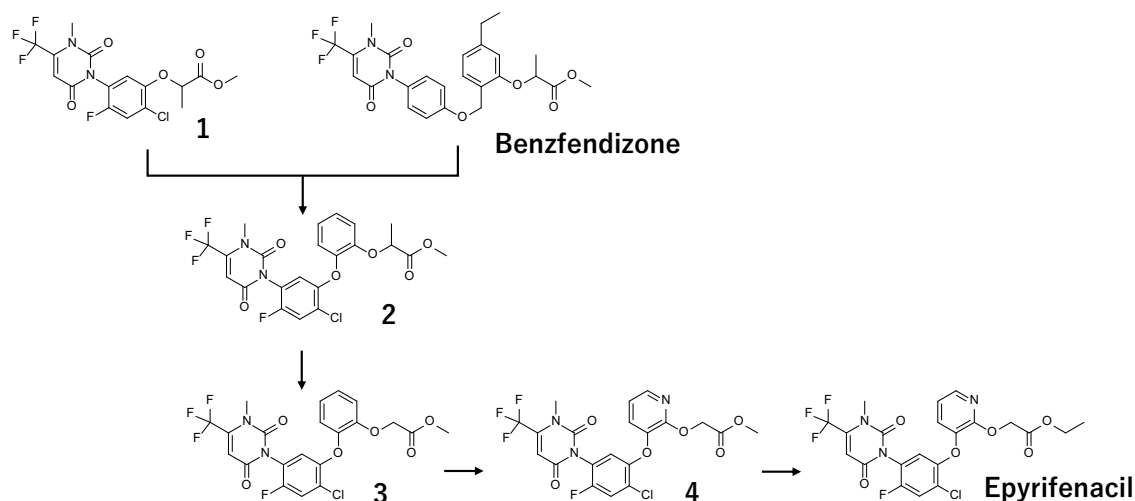


Fig. 2 Roadmap toward epyrifenacil discovery

物1⁹⁾に注目すべき活性を確認した (Fig. 2)。また、同様のプロピオン酸エステル構造を有し、骨格が大幅に異なるFMC Corporationのベンズフェンジゾンにも着目した。そこで、脂肪酸エステル部位の配座自由度を制限することを狙い、化合物1に第3の環を導入することを検討した。その際、本化合物群が必ずしも防除対象としていないイネ科雑草を代表して、イヌビエへの茎葉処理活性において構造活性相関を追った (Table 1)。

化合物1と同様、ウラシル1位のベンゼン環上の5位に、ベンズフェンジゾンと同様の環状ユニットを導入し検討したところ、フェノキシ基を有する化合物2にベンズフェンジゾンに近い活性を見いだした。さらなる構造最適化において、プロピオン酸体 (化合物2) から酢酸体 (化合物3) への変換で、ベンズフェンジゾンを上回る大幅な活性向上を得た。化合物1やベンズフェンジゾン、さらには近年開発されたチアフェナシルがプロピオン酸体であることに照らすと酢酸体での活性向上は予想外の構造活性相関であった。この傾向が5位フェノキシ基のオルト位にO-酢酸エステルが位置する場合にのみ発現することは興味深い。さらには、導入したベンゼン環をピリジン環に変換した化合物4は、化合物3と同等の除草活性を示し、化合物3を上回る移行性 (後述) を示した。

以上の構造展開は、脂肪酸部位をメチルエステル体に固定して行ったが、エチルエステル体 (エピリフェナシル) は、メチルエステル体 (化合物4) と同等の除草活性を有することが確認されたので、製造可能性や製剤性を考慮し最終的にエピリフェナシルを開発化合物に選定した。

製法

エピリフェナシルは、3-ピリジルエーテルを有するフェニルウラシル誘導体である (Fig. 3)。われわれ

Table 1 Structure-activity relationships around epyrifenacil (16 days after foliar treatment), 0 (no effect) to 10 (death)

Compound	Structure	dose g a.i./ha	Morningglory, ivyleaf	Velvetleaf	Barnyardgrass
Benzfendazole		8	10	10	10
		2	10	10	9
		0.5	10	10	8
		0.13	3	8	5
Compound 2		8	10	10	10
		2	10	10	7
		0.5	10	10	7
		0.13	3	10	6
Compound 3		8	10	10	10
		2	10	10	10
		0.5	10	10	9
		0.13	2	10	8
Compound 4		8	10	10	10
		2	10	10	10
		0.5	10	10	10
		0.13	5	10	6
Epyrifenacil		8	10	10	10
		2	10	10	10
		0.5	10	10	9
		0.13	5	10	6

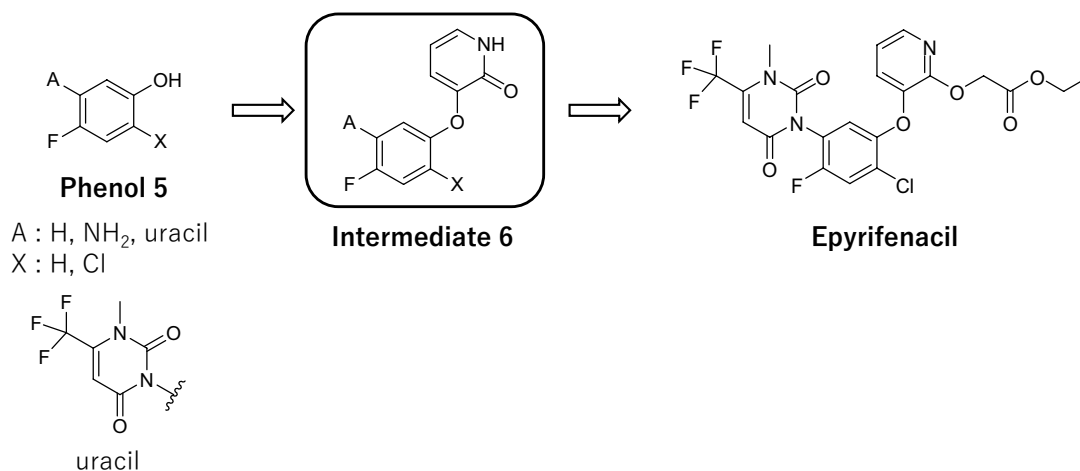


Fig. 3 Manufacturing route for epyrifenacil

は精力的に検討を重ねることで、中間体6におけるピリドン部位の構築を製法開発の鍵とする、いくつかの効率的な製造ルートを開発した。フェノール5の水酸基を足掛かりとし、種々の高選択的な反応によりピリドン部位を導入できることを見いだした。さらに後続変換も含め、効率性に加えて防災面・品質面にも適合する工業的製造法を確立した。

物性、安定性、分析法および規格

1. 物理化学的性質

エピリフェナシルの物理化学的性質をTable 2に示す。エピリフェナシルは無臭の白色の粉末であり、ア

セトンやトルエンによく溶ける一方、水にほとんど溶けない。

2. 安定性

エピリフェナシル原体の安定性試験結果をTable 3に示す。エピリフェナシル原体は、25℃/50%RH 1年間の保存において安定であった。

3. 分析法および規格

エピリフェナシル原体の有効成分および不純物につき、液体クロマトグラフィーで正確に精度よく定量できる分析法を作成した。本法を用いて、代表的なロットで組成分析試験を実施の上、適切な規格値を設定した。

Table 2 Physical and chemical properties of epyrifenacil

Color and physical state	White powder
Odor	No discernible odor
Density	1.45 g/cm ³ (20 °C)
Melting point	97.0 to 107.5 °C
Vapor pressure	7.0 x 10 ⁻¹³ Pa (25 °C), 1.3 x 10 ⁻¹³ Pa (20 °C)
Solubility in water	3.91 mg/L (20 °C)
Solubility in organic solvents	Methanol 46 g/L (hereafter, 20 °C)
	Acetone >250 g/L
	Toluene >250 g/L
	Dichloromethane >250 g/L
	Ethyl acetate >250 g/L
	<i>n</i> -Heptane 0.67 g/L
Partition coefficient (<i>n</i> -octanol/water)	<i>n</i> -Octanol 4.9 g/L
	Log Pow = 3.42 (20 °C)

Table 3 Stability of technical grade

Storage conditions	Storage period	Remaining content (%)
25 °C / 50%RH	3 months	100.1
	6 months	100.3
	9 months	100.0
	12 months	100.1

Table 4 Physicochemical properties of Empera EC

Appearance	Pale yellow clear liquid
Density	1.01g/cm ³ (23°C)
Emulsion stability	Homogenous for 2 hours at 20°C (1250x dilution)
Storage stability	Negligible degradation of active ingredient and no significant changes in other physicochemical properties after 3-month accelerated storage at 40°C

**Fig. 4** Empera herbicide bottle

製剤

エピリフェナシルを含有する初の製剤としてEmpera乳剤（エピリフェナシル 55 g/L）を開発し、世界で最初に2024年にアルゼンチンでPPBD用途として登録・上市した（Fig. 4）。

本剤は、本稿の生物効果の部分で述べるように、広いスペクトルの雑草を対象としたPPBD用途において優れた効力を示す。これらの生物効果を安定的に発揮させるため、Empera乳剤の製剤処方検討では、剤型の選抜、副資材の組み合わせとその配合量の最適化を中心に実施した。すなわち、（1）エピリフェナシルの除草効果を最大化する製剤設計、（2）薬剤散布時に求められる製剤物化性、（3）想定され得る保管条件・期間において物理化学的安定性が良好であるこ

と、を同時に満足する処方の確立を目標とした。その結果、上記要求特性を満足し、実用上の取り扱い性にも配慮した乳剤処方を制定するに至った。Empera乳剤の代表的な製剤物性をTable 4に示す。

今後は、米国、カナダ、ブラジル、オーストラリアなどにおいて、本単剤のみならず混合剤を順次登録・上市する予定である。

作用機作¹⁰⁾

エピリフェナシルはその発見の経緯、化学構造、即効的に植物に壊死症状を引き起こすという特徴からPPO阻害剤として働いていると考えられた。そこで大腸菌でオオホナガアオゲイトウ由来PPO2組み換えタンパク質を発現させ、エピリフェナシルのPPO2阻害

活性を評価した (Fig. 5)。エピリフェナシルはPPO2の活性を低濃度で阻害し、そのIC₅₀ (50%阻害活性を示す濃度) は0.56 nMだった。これは既存のPPO阻害剤であるラクトフェン (IC₅₀ = 1.3 nM) やフルミオキサジン (IC₅₀ = 2.2 nM) と比較しても低い値であったことから、エピリフェナシルが高い除草活性を発揮する要因の一つとして、散布処理した植物体内でターゲットであるPPOをより低濃度で阻害できることが考えられる。

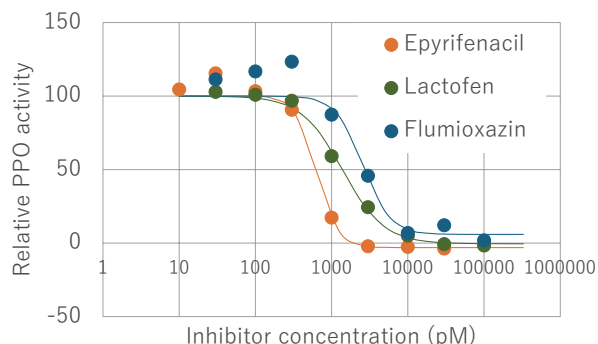


Fig. 5 *In vitro* inhibition of PPO enzyme by epyrifenacil

生物効果

1. 除草効力

(1) イネ科雑草¹⁰⁾

発見の経緯で見たように、エピリフェナシルは、通常有効と想定される広葉雑草に加えて、イネ科雑草に対しても防除効果を発揮する。他の代表的なイネ科雑草への効果を、より実用的な観点で、大きく育てたものにEmpera乳剤を処理して除草効果を見た。土壌処理剤であるフルミオキサジンは茎葉処理では十分な効果を得ないが、エピリフェナシルは20 g a.i./haでこれらイネ科雑草をほぼ枯殺し高い効果を示した (Fig. 6)。

(2) 抵抗性雑草¹⁰⁾

一般に抵抗性雑草は、一つの除草剤に抵抗性であると同じ作用機作の別の除草剤にも抵抗性となることが予想される。米国で問題となっている、オオホナガアオゲイトウについて複数のPPO阻害剤抵抗性系統を供試し効果を見たところ、エピリフェナシルはPPO阻害剤であるにも関わらず、これらの系統に20 g a.i./haで高い効力を示した (Fig. 7)。

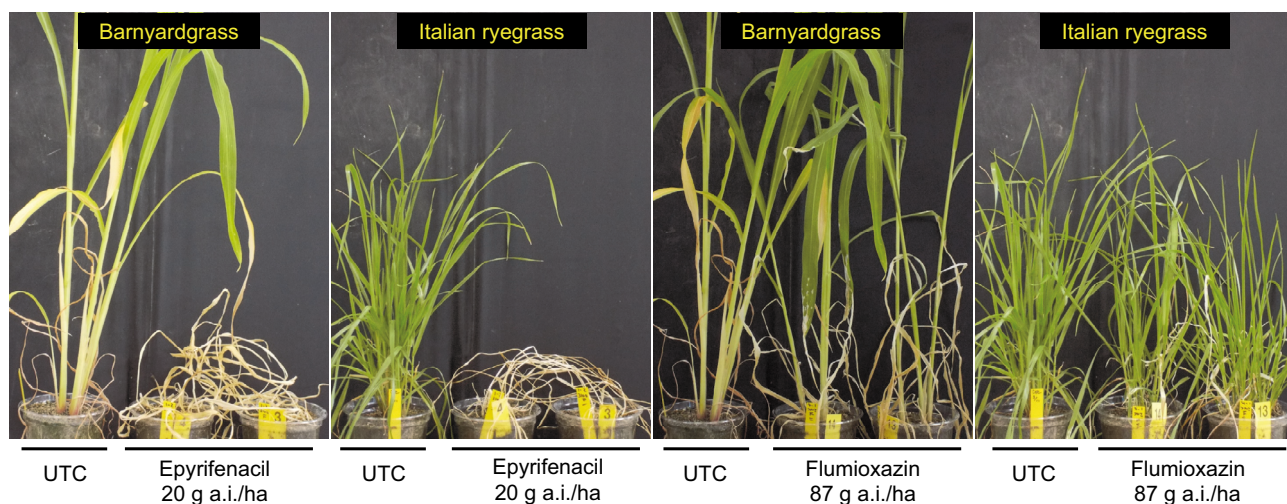


Fig. 6 Epyrifenacil activity on grass weeds
Empera EC applied with an adjuvant at 214L/ha, 21 days after treatment

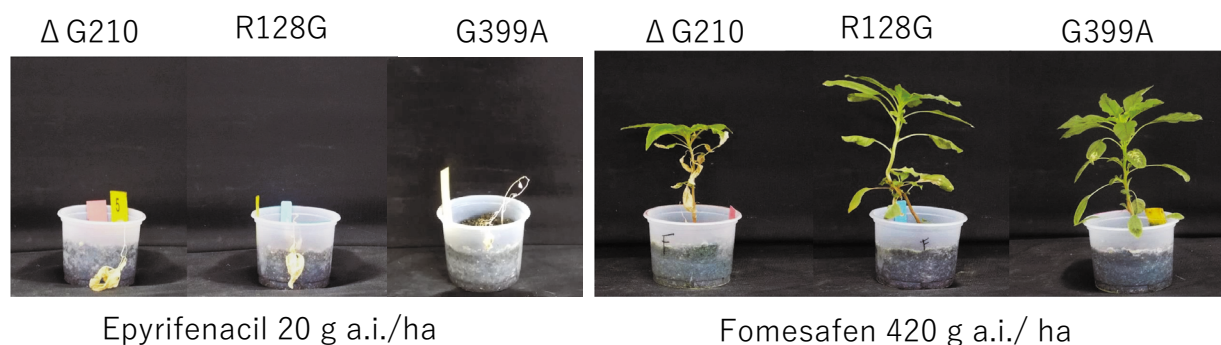


Fig. 7 Epyrifenacil activity on Palmer amaranth resistant to fomesafen
Empera EC applied with an adjuvant at 214L/ha, 21 days after treatment

(3) 圃場試験⁹⁾

米国における北部コーンベルトと南部コットンベルトにおいて、2018年の春季に、圃場で自然発生している各種雑草に対して、Empera乳剤の茎葉処理試験を行った。作物のない条件で行ったためPPBDでの試験と見なせる。その結果、エピリフェナシルは単剤で20 g ai./haという薬量において、広葉雑草とイネ科雑草を総合し、市場のスタンダードであるグリホサート+ジカンバ混合剤に匹敵する効力を示した。また、それらとの混用によりさらに高い効力を示した (Fig. 8)。

2. 作用特性

(1) 移行性

エピリフェナシルのユニークなイネ科雑草への効果発現のメカニズムを解明すべく、¹⁴Cでラベルされたエピリフェナシルを、イヌビエの第1葉に塗布したと

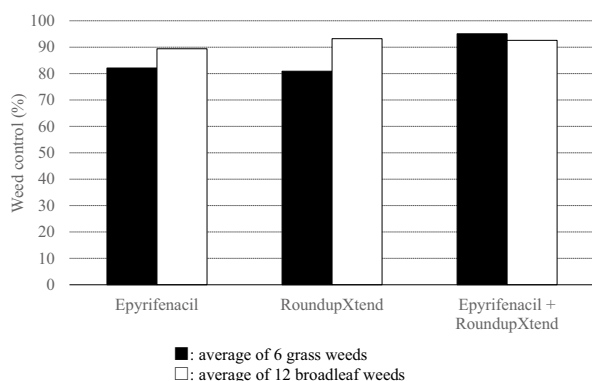


Fig. 8 Epyrifencil field efficacy in USA on broad spectrum weeds (PPBD condition) Epyrifencil: 20 g ai. /ha, RoundupXtend: glyphosate 1120 + dicamba 560 g a.e./ha Applied with an adjuvant at 184 L/ha, 14 days after treatment



Fig. 9 Epyrifencil systemic activity. Labelled epyrifencil was spotted on the first leaf of barnyard grass

ころ、48時間後には、全身からシグナルを検出した。このような求基的かつ求頂的な化合物動態が、イネ科雑草への効果に寄与していることが示唆された (Fig. 9)。

(2) 耐雨性

葉の表面に処理して吸収される除草剤は、処理後の降雨で効力が低下することがある。そこで、エピリフェナシルを処理した後、人工的に雨を降らせる条件で効力を見たところ、グリホサートが効力を低下させる条件でも高い効力を維持することが判明した (Fig. 10)。

毒性・代謝・残留

ここではエピリフェナシル原体およびエピリフェナシル乳剤の評価結果を示す。

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

エピリフェナシル原体の経口、経皮および吸入暴露による急性毒性は極めて弱く、死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。エピリフェナシル乳剤の急性毒性もいずれの投与経路においても極めて弱かった。エピリフェナシル原体は眼および皮膚に対してごく軽度の刺激性があり、皮膚感作性は認められなかった。エピリフェナシル乳剤は眼に対して中等度の刺激性があり、洗眼効果が認められた。皮膚に対しては重度の刺激性が認められ、皮膚感作性も認められた (Table 5)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発がん性

ラット、イヌ、マウスを用いた亜急性、慢性毒性およ

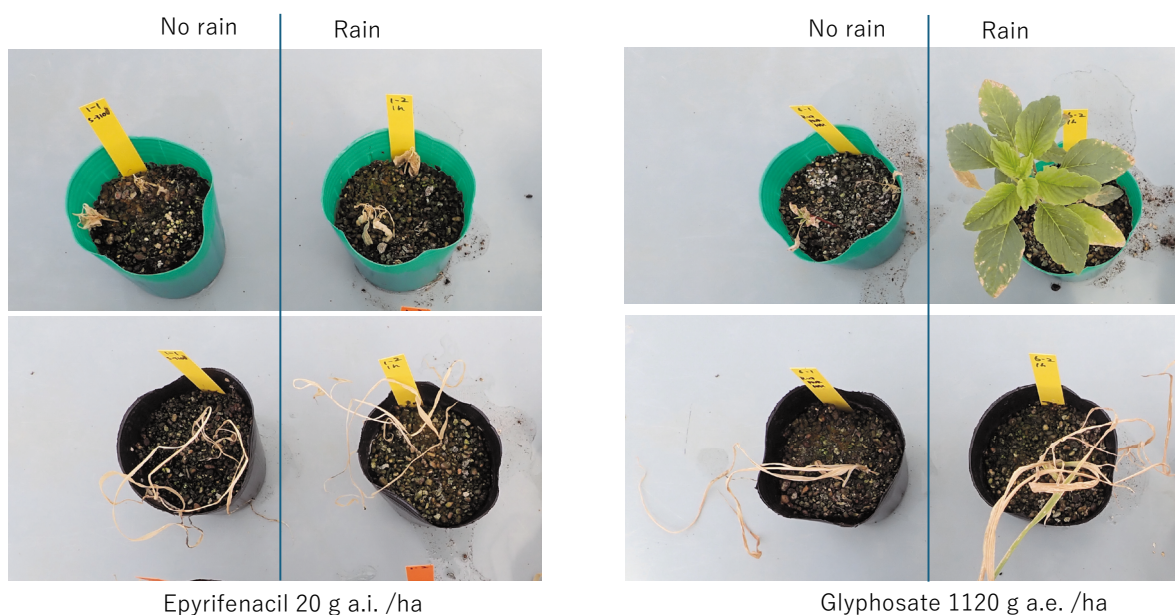


Fig. 10 Rainfastness of epyrifenacil (40 mm precipitation for 2 hours, 1 hour after treatment)

Table 5 Acute toxicity summary of epyrifenacil

Test type	Epyrifenacil	Rapidicil 5.21%EC
Rat acute oral (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat acute dermal (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat acute inhalation (LC ₅₀)	> 2190 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure)	> 5680 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure)
Eye irritation (Rabbit)	Minimally irritating	Moderately irritating
Skin irritation (Rabbit)	Minimally irritating	Severely irritating
Skin sensitization (Guinea pig)	Non-sensitizer	Skin sensitizer

び発がん性試験の結果、エピリフェナシル原体を反復投与すると、いずれの動物種においても毒性影響として傷害性変化を中心とした肝臓への影響や貧血に関連した影響が認められた。いずれの影響もエピリフェナシルの薬効であるPPO阻害に関連したものであり、肝臓ではPPO阻害に起因したプロトポルフィリンⅨを中心としたポルフィリン蓄積による肝細胞傷害等が、造血器においてはPPO阻害によるヘム合成の低下によって貧血が引き起こされたものと考えられた¹¹⁾。

発がん性試験では、ラットにおいて発がん性は認められなかったが、マウスにおいて肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度増加が認められ、肝細胞巨大化や炎症、線維化などの非腫瘍性変化も観察された。マウスで認められた肝臓腫瘍に関しては、作用機序検討試験によりポルフィリン蓄積を介した肝細胞傷害型の作用機序によるものと考えられた¹²⁾。ヒトとマウス間での種差について検討したところ、毒性本体であるカルボン酸代

謝物の肝臓への取り込みや、PPO阻害能に顕著な種差が認められたことから^{11),13-15)}、ヒトへの外挿性はない変化であり、ヒトの発がん性を示唆するものではないと考えられた¹²⁾ (Table 6)。

(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。離乳後の雌の児動物の発育においては、^{ちつ}腔開口完了日齢が遅延し、性成熟遅延が認められた。これらの児動物では貧血が認められていたこと、および貧血により^{ちつ}腔開口の遅延が認められることから¹⁶⁾、性成熟遅延はエピリフェナシル原体の直接影響ではなく、PPO阻害を介した貧血による二次的影響と考えられた (Table 7)。

Table 6 Subacute and chronic toxicity/carcinogenicity summary of epyrifenacil

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	0, 50, 300, 800 ppm	Male: 3 (50 ppm) Female: 19 (300 ppm)
Rat	Oral (in diet), 12 months	Male: 0, 15, 30, 60, 200 ppm Female: 0, 15, 30, 200, 600 ppm	Male: 9.1 (200 ppm) Female: 10.9 (200 ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	Male: 0, 15, 30, 60, 200 ppm Female: 0, 15, 30, 200, 600 ppm	Male: 8.3 (200 ppm) Female: 9.5 (200 ppm) No carcinogenicity
Rat	Dermal, 4 weeks	0, 40, 200, 1000 mg/kg/d	Male: 200 Female: 200
Rat	Inhalation (nose only exposure), 13 weeks	0, 50.4, 139, 281 µg/L	Male: 139 µg/L Female: 139 µg/L
Dog	Oral (in capsule), 13 weeks	0, 100, 300, 1000 mg/kg/d	Male: 100 Female: 300
Mouse	Oral (in diet), 13 weeks	0, 5, 25, 100 ppm	Male: 0.7 (5 ppm) Female: 4.1 (25 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 12 months	Male: 0, 1, 5, 15, 40 ppm Female: 0, 1, 5, 20, 60 ppm	Male: 0.1 (1 ppm) Female: 0.2 (1 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	Male: 0, 1, 5, 15, 40 ppm Female: 0, 1, 5, 20, 60 ppm	Male: 0.1 (1 ppm) Female: 0.1 (1 ppm)

Table 7 Developmental and reproductive toxicity summary of epyrifenacil

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage) Days 6-20 of gestation	0, 20, 60, 200 mg/kg/d	Maternal Fetal	20 200
	Rabbit	Oral (gavage) Days 6-28 of gestation	0, 80, 250, 750 mg/kg/d	Maternal Fetal	250 750
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	0, 10, 30, 100, 300 ppm	Parental	Male: 5.57 (100 ppm) Female: 10.31 (100 ppm)
				Reproductive	Male: 6.62 (100 ppm) Female: 22.63 (300 ppm)
				Offspring	Male: 6.61 (100 ppm) Female: 7.70 (100 ppm)

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性および亜急性神経毒性試験では、神経毒性は認められなかった（Table 8）。

(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¹²⁾（Table 9）。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

エピリフェナシルをラットに経口投与したところ、速やかに吸収されて全身に分布し、主に糞および尿か

ら排泄された。投与48時間後までに90%以上が排泄され、組織への残留性・蓄積性は認められなかった。主要な代謝反応はエステル結合の開裂によるカルボン酸代謝物生成、ウラシル環のヒドロキシル化および二重結合の還元、ピリジン環2位のエーテル結合の開裂、ウラシル環の開裂によるメチル尿素代謝物の生成などであった¹⁷⁾。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を用いて3種類の異なる作物（トウモロコシ、ダイズおよびセイヨウアブラナ）で代謝試験を実施したところ、いずれの作物においてもエピリフェナシルの代謝経路はほぼ同様で、主要代謝分解経路は、エステル結合の開裂とそれに続くエーテル結合の切断、フェノール性水酸基のメチル化、ウラシル環の還

Table 8 Neurotoxicity summary of epyrifenacil

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Acute neurotoxicity	Rat	Oral (gavage) single	0, 500, 1000, 2000 mg/kg/d	Male: 2000 Female: 2000
Subchronic neurotoxicity	Rat	Oral (in diet), 13 weeks	Male: 0, 60, 300, 500 ppm Female: 0, 60, 300, 800 ppm	Neurotoxicity Male: 28.9 (500 ppm) Female: 54.0 (800 ppm) General toxicity Male: 3.33 (60 ppm) Female: 20.0 (300 ppm)

Table 9 Mutagenicity summary of epyrifenacil

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 and TA1537 <i>E. coli</i> : WP2 <i>uvrA</i> -/ +S9 mix: 156 – 5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> gene mutation	Chinese hamster V79 -S9 mix: 1.9 – 60 µg/mL +S9 mix: 3.8 – 120 µg/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster CHL/IU -S9 mix (6 h): 15.6 – 62.5 µg/mL +S9 mix (6 h): 31.3 – 125 µg/mL -S9 mix (24 h): 15.6 – 62.5 µg/mL	Negative
Bone marrow micronucleus	CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative

元とウラシル環の開環であり、生成した代謝物の一部は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、エピリフェナシルはpH4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。pH7およびpH9の緩衝液中における25℃での半減期はそれぞれ38-45日および0.45-0.58日であり、エステル結合の開裂とそれに続くウラシル環4位のヒドロキシル化ならびにウラシル環の開裂により分解した。また、pH5の緩衝液中におけるエピリフェナシルの光分解半減期(北緯40℃の夏の太陽光換算値)は6.1-9.5日であった。水中光照射下での主要光分解経路はフェニル基4位の脱フッ素化および水酸化とそれに続くフェニル基2位の脱塩素化およびフェニル基とピリジン環の環化反応であり、多数の微量分解物の生成を経て最終的に二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C標識体を用いたエピリフェナシルの好氣的土壌中動態試験での消失半減期(20℃)は、0.11-0.40日であった。また、土壌表面上での分解は光照射により促

進されず、その半減期(20℃)は66-359日であった。土壌中での主な分解経路は、エステル結合の開裂とそれに続くエーテル結合の開裂、ウラシル環の還元と4位のヒドロキシル化ならびにウラシル環の開裂であり、最終的に二酸化炭素に無機化されるか、結合残渣を形成すると考えられた。

(3) 土壌残留

米国の畑地3圃場とカナダの1圃場にエピリフェナシル乳剤を40 g ai./haの割合で14日間隔で3回散布したところ、最高残留濃度は0.026 mg/kgであり、いずれの圃場でも極めて速やかに消失し最終散布3日後には定量限界未満になった。

(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エピリフェナシルの有機炭素含有量で補正した土壌吸着係数 $K_{Foc(ads)}$ および脱着係数 $K_{Foc(des)}$ はそれぞれ151-233および215-426であった。

(5) 作物残留

エピリフェナシル乳剤を20または40 g ai./haの割合でコムギ、トウモロコシ、ダイズ、セイヨウアブラナのはし前の土壌に1回散布処理したところ、いずれの

作物でもエピリフェナシルの残留濃度は定量限界未満（＜0.005 mg/kg）であった。

(6) 後作物残留

エピリフェナシル乳剤を40 g ai./haの割合で土壌に1回散布処理し一定期間後にコムギ、大根、レタスを播種し生育させたところ、いずれの作物でもエピリフェナシルの残留値は定量限界未満（＜0.005 mg/kg）であり、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、節足動物および鳥類における試験結果をTable 10に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

エピリフェナシル原体の魚、甲殻類および藻類の急性毒性値（LC₅₀/EC₅₀/ErC₅₀）は、それぞれ2.7、＞3.2および0.0022 mg/Lであった。エピリフェナシルの藻類に対する急性毒性は比較的強いいため注意が必要である。

(2) 節足動物に対する影響

エピリフェナシル原体のセイヨウミツバチ成虫における経口および接触投与での急性毒性値（LD₅₀）はそれぞれ＞20および＞100 μg/頭であった。エピリフェナシル乳剤の寄生蜂（*Aphidius rhopalosiphi*）および捕食性ダニ（*Typhlodromus pyri*）における接触投与での急性毒性値（LR₅₀）はいずれも＞120 g ai./haであった。これらのことから、実施用でのエピリフェナシルの節足動物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(3) 鳥類に対する影響

エピリフェナシル原体のマガモにおける急性毒性は弱く、経口投与でのLD₅₀値は＞2250 mg/kgであり、実施用でのエピリフェナシルの鳥類に及ぼす影響は低い

と考えられた。

以上より、エピリフェナシルは哺乳動物に対する急性毒性は弱く、催奇形性も認められなかった。また、長期にわたって摂取したとしてもヒトに対して発がん性や繁殖性などの影響はないものと考えられる。また、実用上、環境中での挙動、非標的生物に対する影響評価に基づいて安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

以上にレビューしたように、エピリフェナシルは、高い性能を有するのみならず、原体と製剤を工業的かつ経済的に製造できると見込まれる。加えて、毒性・代謝・残留研究の結果から、米国やブラジル等の主要国において登録性を有すると考えられる。このように多面的な技術を組み合わせ、研究着手から実に四半世紀の歳月を経て、2024年にアルゼンチンにおいて登録・上市された。今後、米国、カナダ、ブラジル、オーストラリアでの上市も待たれる。不耕起栽培は古くからある栽培技術ではあるが、昨今、カーボンニュートラルの観点から見直されており、エピリフェナシルは不耕起栽培におけるPPBDでの普及が見込まれるのみならず、エピリフェナシルというツールを得て逆に不耕起栽培が普及しやすくなることも期待される。さらには、エピリフェナシルに耐性の作物も開発されつつあり¹⁸⁾、その作付け中のOTT処理が普及すれば、フレキシブルな使用方法で農家の選択肢が増え、世界の雑草防除に貢献することも予想される。エピリフェナシルに対する抵抗性雑草の発生には注意を要するものの、別の作用機作の除草剤とのローテーションや混合を施しながら、エピリフェナシルが、持続可能な形で農業生産に貢献していくことを確信している。

Table 10 Ecotoxicological summary of epyrifenacil on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results
Epyrifenacil TGAI	Aquatic organisms	Bluegill sunfish	LC ₅₀ = 2.7 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ > 3.2 mg/L
		Green alga ^{*1}	ErC ₅₀ = 0.0022 mg/L
	Arthropods	Honeybee ^{*2}	LD ₅₀ > 20 μg/bee
		Honeybee ^{*2}	LD ₅₀ > 100 μg/bee
Epyrifenacil EC	Bird	Bobwhite quail	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
	Arthropods	<i>Aphidius rhopalosiphi</i>	LR ₅₀ > 120 g ai./ha
		<i>Typhlodromus pyri</i>	LR ₅₀ > 120 g ai./ha

^{*1} *Raphidocelis subcapitata*

^{*2} *Apis mellifera*

TGAI, technical grade active ingredient
EC, emulsifiable concentrate

謝辞

エピリフェナシルの開発は、協業パートナーの高い興味・関心に支えられました。また、各市場における適用性については、現地の大学の専門家による実用性評価や多くの助言を参考にさせていただきました。特に、イリノイ大学のPatrick Tranel教授とコロラド州立大学のFranck Dayan教授には深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) S. O. Duke and S. B. Powles, *Pest Manag. Sci.*, 64(9), 319–325 (2008).
- 2) H. J. Beckie *et al.*, *Plants*, 9(1), 96 (2020).
- 3) S. O. Duke, *Pest Manag. Sci.*, 74(5), 1027–1034 (2018).
- 4) R. D. Sammons and T. A. Gaines, *Pest Manag. Sci.*, 70(9), 1367–1377 (2014).
- 5) I. Heap: “The International Herbicide-Resistant Weed Database”, <http://www.weedscience.org/> (参照2026/3/10).
- 6) 橋本 俊一ほか, 技術誌 住友化学, 1995-I, 4 (1995).
- 7) 永野 栄喜ほか, 技術誌 住友化学, 2001-I, 14 (2000).
- 8) 遠山 芳伴ほか, 日本農薬学会誌, 51(1), 1 (2026).
- 9) Hoffmann-La Roche Inc., US 4859229 A (1989).
- 10) Y. Sada *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 81(5), 2463 (2025).
- 11) K. Matsunaga *et al.*, *J. Pestic. Sci.*, 46(4), 333 (2021).
- 12) S. Fukunaga *et al.*, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 136, 105268 (2022).
- 13) K. Sakurai *et al.*, *Pharmacol. Res. Perspect.*, 9(5), e00877 (2021).
- 14) K. Matsunaga *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, 46(12), 601 (2021).
- 15) 平澤 康太, 安部 潤, 技術誌 住友化学, 2025, 83 (2025).
- 16) M. Shimada *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, 50(2), 83 (2025).
- 17) K. Sakurai *et al.*, *J. Agric. Food. Chem.*, 69(44), 13190 (2021).
- 18) C. T. Larue *et al.*, *Pest Manag. Sci.*, 76(3) 1031 (2020).

PROFILE



定 由直 Yoshinao SADA

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主席研究員
博士（農学）



遠山 芳伴 Yoshitomo TOHYAMA

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主任研究員
(現所属：愛媛工場 主席部員)



井戸 邦夫 Kunio Ido

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主席研究員
博士（生命科学）



田中 琢也 Takuya TANAKA

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主任研究員
博士（工学）
(現所属：国際アグロ事業部 主席部員)



乾 朋彦 Tomohiko INUI

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主任研究員
博士（薬学）
(現所属：大分工場 主任部員)



田神 葉子 Yoko TAGAMI

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
主任研究員



福永 賢輝 Satoki FUKUNAGA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
博士（医学）
(現所属：先進基盤技術研究所)



福島 雅雄 Masao FUKUSHIMA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
博士（学術）
(現所属：先進基盤技術研究所)