

リレー連載

農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力～(2)

ペンチオピラド

三井化学アグロ(株) 研究開発本部
農業化学研究所有機化学グループ

勝田 裕之 (かつた ひろゆき)

はじめに

ペンチオピラドは三井化学アグロ株式会社が独自に創出、開発した新規殺菌剤である。1995年にその創製に成功し、その後紆余曲折を経ながらも日本国内では農園芸用にアフエット®フロアブルとして2010年、芝用にガイア®顆粒水和剤として2009年に上市され、特に果樹・野菜分野において広いスペクトラムを有する殺菌剤として農業現場の皆様にご使用いただいている。また、欧米豪市場においてはアメリカ DuPont 社と共同開発を実施しており、既に米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、フランス、英国等15か国以上で登録を取得、米国、カナダ、イタリア、英国、オーストラリア等では既に販売されている。

ペンチオピラドは、殺菌剤の作用機構的な分類では、ミトコンドリア電子伝達系複合体IIのコハク酸脱水素酵素を阻害し、糸状菌の呼吸系を阻害する薬剤(SDHI剤)に属する。SDHI剤は、近年数多くの薬剤が開発・上市されており、欧州の麦類やブラジル的大豆の大市場で使用され始め、ベンゾイミダゾール系、アゾール系、そしてストロビルリン系の殺菌剤に続く大型の殺菌剤になりつつある。今回「農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力」の第2回にペンチオピラドを紹介する機会を得たのは、マルチナショナルが近年多くのSDHI剤を上市する中で、ペンチオピラドがその一部の化合物の構造展開に影響を与えたエポックメイキングな薬剤であったことが評価されたためと理解している。

筆者は、殺菌剤合成担当者として、ペンチオピラドの創薬、および製造法研究にかかわってきたが、本稿では、その研究開発活動の中でのエピソードを何点か紹介したいと思う。植物防疫誌は病害虫雑草防除の技術解説誌で

あり、読者の方も生物学を専門とされている方が多いと思うが、エピソードのいくつかがケミストの視点での紹介になることに関しご容赦いただくとともに、創薬を中心とする研究開発活動において何らかの参考になれば幸甚である。

I 創薬研究

ペンチオピラドの探索研究は1991年に開始された。筆者が所属した当時の三井東圧化学(株)は、クロロピクリンやフルスルファミドといった土壌病害に効果がある殺菌剤は保有していたが、圧倒的に大きな市場規模を持つ地上病害に効果がある殺菌剤は保有していなかったことから、地上病害用殺菌剤の創出は当社殺菌剤研究者の悲願であった。この当時の世界の殺菌剤研究は、ストロビルリン系化合物が世界的に注目され、他社において本系統の化合物に関する研究が精力的になされていた。このような状況下で、その後の殺菌剤の主流となるアゾキシストロビンを表としたストロビルリン系化合物ではなく、我々は1989年に三菱化成(株)により日本植物防疫協会に公式委託されたBC-723という化合物に注目した(図-1)。BC-723のようなカルボン酸アミド骨格を持つ殺菌剤は、古くからカルボキシンなどが知られていたが、糸状菌の中で担子菌類にのみ特異的に効果を示し、その殺菌スペクトラムは狭いと考えられていた。しかしながら、BC-723は、従来の担子菌類のみならず、灰色かび病などの子囊菌類に対しても効果を示しており、このようなスペクトラム変化を示したカルボン酸アミド化合物をさらに構造変換することで高性能化が図れると考え、本化合物をリード化合物として研究を開始した。研究開始の動機として非常に明確な狙いがあったといえるが、加えて、当時においても主要薬剤に対する耐性菌が問題となっていた灰色かび病に対して効果があったことから、果樹・野菜分野の比較的高価な市場をターゲットに設定できたこともリード化合物選抜のボイン

The Development history of Penthiopyrad

(キーワード: ペンチオピラド, アフエット, SDHI 剤, 広スペクトラム殺菌剤)

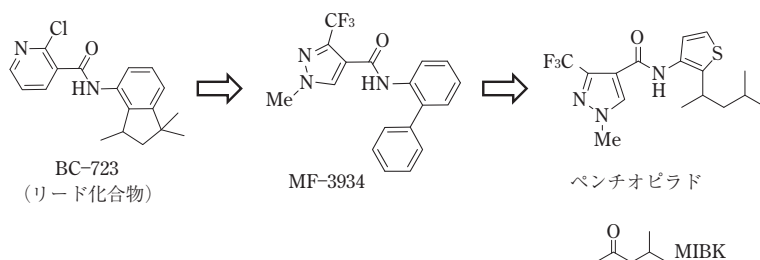


図-1 化合物の変遷

トになった。

目的とする病害に対する効力を正しく、短時間で評価できるスクリーニング系を確立することは、創薬研究を進めるうえで最も重要である。しかし、灰色かび病に対する活性評価に関し、当時我々が行っていた菌叢接種の方法ではBC-723の活性を確認できなかった。対照薬に使用していたプロシモンは高活性を示したが、これはプロシモンが強い菌糸伸張阻害作用を有していることによる。そこで病原菌のライフサイクルを考慮した種々の評価方法を検討し、日本植物防疫協会の研究所に孢子接種法を教示いただきながら孢子接種による評価系を確立した。これにより、カルボン酸アミド系殺菌剤の灰色かびに対する活性を安定して評価できるようになった。

探索化合物の変遷について図-1に示す。また、詳細な研究の流れは、拙著（勝田・吉川，2013）を参考にさせていただきたい。合成展開には、灰色かび病への活性発現を示す構造的要因を解析し、作業仮説を立てながら構造展開を実施した。1993年に合成したMF-3934がBC-723を凌ぐ活性を持つことを確認し、社内圃場試験で実用性評価をしていたが、その最中、BASF社からMF-3934をクレームに含む特許が出願され、そのまま開発することは難しくなった。なお、このBASFの関連特許から、後に大型剤ボスカリド（2003年上市）が誕生することになる。

農薬の探索研究では、他社との特許出願競争に勝ったり負けたりすることは日常茶飯事であるが、社内でMF-3934の圃場試験まで実施していたこともあり、このときの殺菌剤チームのショックは非常に大きかった。しかし、構造展開をさらに行うことで新規性を出し、性能もMF-3934を凌駕するものを見いだせるよう決意を新たにし、探索研究を継続した。

そして、アニリン部分をチオフェンアミンに変換することで構造的な新規性を出し、さらに特徴のあるアルキル基をチオフェン環に導入し各種病害に対する殺菌活性をさらに向上させたペンチオピラドを見いだした（図-

1）。実にMF-3934を見いだした約2年2か月後のことである。創業までの期間を考えると非常に短期間で成功した順風満帆のサクセスストーリーのように見えるが、BASF社の特許が公開された後は、本テーマは会社の上層部から厳しく見られ、ペンチオピラドが合成される前の月には、「良い化合物が出なければ本テーマは終了」とまで言われていた。またペンチオピラドそのものを合成したときには、チームの他の合成研究者は他のテーマに振り分けられ、実合成研究者は筆者一人となっていた。追い詰められた状況が原体創製につながることは弊社の他の原体でもある事例だが、創業研究者の立場からその理由を考えると、研究中止を言い渡される頃合いが、実際の創業研究者にとって構造と活性の関係をしっかりと把握し、次の構造展開の一手を深く考えることができる段階と合致するのではないかと思う。研究のマネージメントにとってはどこまでテーマを引延ばすかを見極めることが永遠の課題だと考えるが、明確なクライテリアのみでテーマを切ることにはせずに、我慢強く待てるのが日本の企業のよさではないかと感じている。

さて、ペンチオピラドは、1,3-ジメチルブチル基という特異なアルキル基を持ち、この構造を持つことが各種病害に高い活性を示すことに重要である（YOSHIKAWA et al., 2011）。一見複雑なこのアルキル基がメチルイソブチルケトン（MIBK）という非常に安価に入手できる工業原料から誘導できることが、その後の製造法開発の上で一つのポイントとなった。農薬は医薬と比較してコストの要件が非常に厳しく、比較的安価な原料から短工程で製造できないと工業化はなかなか難しい。ペンチオピラドの構造にMIBKを活用できたということは原体が持つ幸運であったと思う。

II 開発研究

ペンチオピラドは、試験番号MTF-753として、1998年より日本植物防疫協会を通じた公式委託試験に供試され、ペンチオピラドが各種作物の灰色かび病やうどんこ

病、果樹の黒星病や赤星病、さらには芝のブラウンパッチ病やダラースポット病といった幅広い病害に高い防除効果を示すことが確認された。また、哺乳動物や環境生物に対しても順調に試験が実施され、安全性が高いことが確認されつつあった。

しかしながら、2000年初頭の三井化学(株)の社内では、ペンチオピラドの国内市場での予想売上規模が小さいこともあり、開発がなかなか進まなかった。また、ペンチオピラド創出の2年前に弊社で見いだされた浸透移行性殺虫剤のジノテフラン(スタークル[®]、2002年上市)の開発を、会社として優先したことも開発遅延の要因になった。

このような状況下で、2003年英国のグラスゴーで行われた英国植物保護会議(BCPC)でペンチオピラドの発表を行ったところ、いくつかの海外大手の会社から共同開発のオファーがあった。さらに、ペンチオピラドの優れた性能、特にコムギのセプトリア病に対して卓効を示すことを高く評価したDuPont社と2005年に共同開発が決定し、開発が大きく加速した。

グローバル市場で受け容れられる原体にするためには、ペンチオピラド原体の製造コストを大幅に低減する必要があった。DuPont社が要求する価格の原体に仕上げるため、研究においては、製造ルートの抜本的見直しを含めた製造条件の最適化、本社においては、原材料のサプライチェーン、および最適製造場所の選定を含む工業生産体制確立に関し徹底的に検討した。もちろんDuPont社と組むことで原体の生産量が大幅にアップし

たことも寄与しているが、社内を挙げた努力により当初の製造コストを大幅に削減することに成功し、ペンチオピラドの上市につなげることができた。

III ペンチオピラド上市後

「はじめに」でも述べた通り、ペンチオピラドの上市後、欧州マルチナショナルにより同系統のSDHI剤が上市されている。Bayer社においては、種子消毒用のペンフルフェン(2012年上市)と麦類用のビキサフェン(2011年上市)の2剤、Syngenta社においては、種子処理用のセダキサン(2011年上市)、茎葉散布用のイソピラザム(2010年上市)およびベンゾビンジフルビル(2013年上市)の3剤、BASF社はボスカリドの次期剤としてフルキサピロキサド(2012年上市)を上市している(図-2)。いずれの化合物もペンチオピラドと同様ピラゾールカルボン酸を持ち、またいくつかの化合物においては、ペンチオピラドと同様にアミン部にかさ高いアルキル基を持つ。Bayer社とSyngenta社に関しては、ペンチオピラドの物質特許公開の1997年より5～6年後の2002～03年に集中して物質特許の出願がなされていることから、ペンチオピラドの情報が何らかの展開のヒントを与えたものと推測している。我々日本発の特許がマルチナショナルから注目を受けていることが伺えるが、一方で、最初の物質特許出願から上市に至るまでのマルチナショナルの開発スピードがペンチオピラドのそれと比較して圧倒的に早いことは、今後新農薬を研究開発する我々にとっては重く受け止めなければいけない事実だ

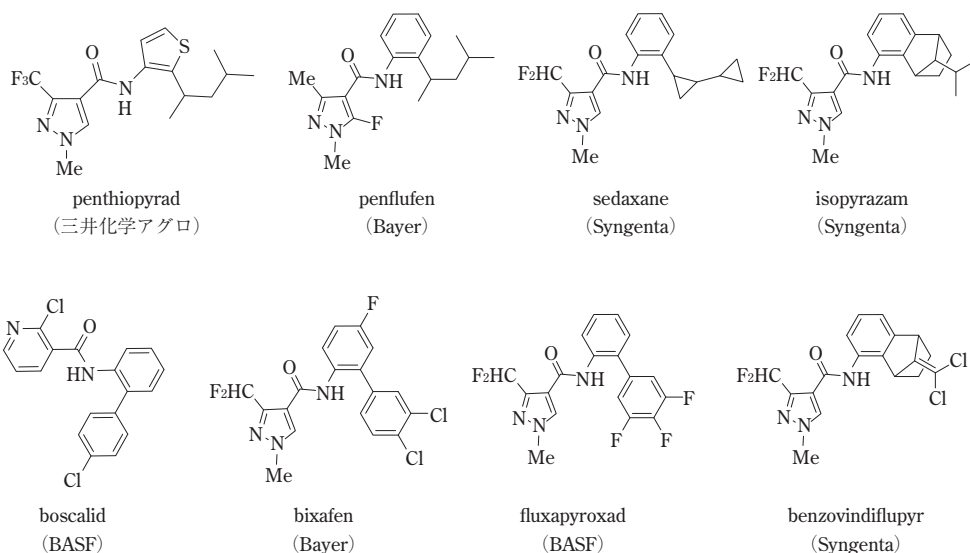


図-2 最近上市したSDHI剤

と思う。また、国内企業においても、同系統の化合物が2剤開発中と推定され、SDHI剤の開発は、まだ継続するものと思われる。

お わ り に

SDHI剤の歴史は古く、40年以上も前からカルボキシなどが麦類の黒穂病防除に種子処理で使われてきたが、限られた病害や処理法のために一部の菌で耐性菌が問題となる程度で、耐性菌に関してはこれまであまり大きな問題とはならなかった。しかし、現在では数多くのSDHI剤が存在し、耐性菌リスクの高い菌類に対しても使用されるようになったことから、状況は一変している。今後さらに、耐性菌マネジメントは重要となり、処理薬量や使用回数の遵守、および作用の異なる薬剤とのローテーション使用や予防的散布をしていく等の使用者への指導を図るとともに、各種病害の感受性ベースラインの作成と感受性モニタリングを実施し、耐性菌出現の初期兆候を見逃さないようにすることが必要であると

考える。当社においては現在、灰色かび病菌、リンゴ黒星病菌、ウリ類うどんこ病菌、トマト葉かび病菌、およびナスすすかび病菌の感受性ベースラインを設定し、定期的な感受性モニタリングを継続している。

ベンチオピラドは現在でも欧州やアジアでの登録取得を目指してさらに開発中である。また、アメリカの甜菜場面では、3年間に渡る大学での性能評価の結果、種子処理で土壌病害であるリゾクトニア根腐病を効率よく防除できることがわかり、新たな市場を開拓することができた。

野菜、果樹、花卉、芝分野はもちろんのこと、今後は、小麦などのメジャークロップにおいても世界各国の作物保護並びに農業生産に貢献し、このような誌上でまたご紹介できることを願っている。

引 用 文 献

- 1) 勝田裕之・吉川幸宏 (2013): 月刊ファインケミカル 42 (3): 28 ~ 36.
- 2) YOSHIKAWA, Y. et al. (2011): J. Pestic. Sci., 36 (3): 347 ~ 356.