

新規ピレスロイド系殺虫剤 メトフルトリン (SumiOne[®]、エミネンス[®])の開発

住友化学(株) 農業化学品研究所
松尾 憲 忠
氏原 一 哉
庄野 美 徳
岩崎 智 則
菅野 雅 代
有機合成研究所
吉山 寅 仙
生物環境科学研究所
宇和川 賢

Discovery and Development of a Novel Pyrethroid Insecticide 'Metofluthrin (SumiOne[®], Eminence[®])'

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Noritada MATSUO
Kazuya UJIHARA
Yoshinori SHONO
Tomonori IWASAKI
Masayo SUGANO
Organic Synthesis Research Laboratory
Tomonori YOSHIYAMA
Environmental Health Science Laboratory
Satoshi UWAGAWA

Metofluthrin (SumiOne[®], Eminence[®]) is an exciting novel pyrethroid discovered by Sumitomo Chemical Co., Ltd. It was registered in Japan in January 2005 and has now been under worldwide development for environmental health use. Metofluthrin has extremely high knockdown activity against various insect pests especially mosquitoes, as well as relatively high volatility and low mammalian toxicity. This is applicable to not only existing formulations and devices such as a mosquito coil and a liquid vaporizer, but also various new type products such as a fan vaporizer, a paper emanator and a resin emanator. It is noted that knockdown activity of Metofluthrin is more than 40 times higher than that of *d*-allethrin against southern house mosquitoes in a mosquito coil formulation. This paper describes the discovery story, insecticidal efficacies in various formulations, synthetic methods and safety evaluations of Metofluthrin.

はじめに

「蚊」は昔も今も、人類にとって最もやっかいな衛生害虫の1つであり、ハマダラカの伝播するマラリアはアフリカ諸国を中心にいまだに人類の脅威となっている。1999年にニューヨークで発生したウェストナイル熱はアカイエカなどによって媒介されるが、現在も米国において毎年100人以上の尊い命が失われている。日本においてもコガタアカイエカによる日本脳炎、アカイエカなどによる犬のフィラリア症の

ほか、我が国で普通に見られるヒトスジシマカは、デング熱の媒介能を潜在的に有している。さらに、最近の調査によれば地球温暖化によりこれら疾病媒介蚊の生息地域の拡大も懸念されている。

現在、蚊の防除には主として蚊取り線香や電気蚊取りマットあるいは液体蚊取りなどが用いられているが、これらはいずれも火や電気をういて加熱することにより薬剤を空中に揮散させ殺虫する方法である。これら蚊取り剤の主要な有効成分であるピレスロイドは、殺虫効力に加えて速やかに害虫を麻痺

させ、吸血を阻止するいわゆる「ロックダウン効果」に優れており、人体に対する高い安全性と相まって、有害な蚊の防除に広く使用されている。しかし、これまでの主要なピレスロイドは、有効成分を蒸散させるために高温の熱源が必要であり、使用方法も限定されているのが実状であった。

住友化学では、蒸散活性に富みかつ害虫防除能力が従来品に比べ格段に優れた画期的なピレスロイドの開発を目標とし研究開発を進めてきた結果、こうした目標を満足するメトフルトリン(SumiOne[®]、エミネンス[®])(Fig. 1)を見出し開発するに至った。メトフルトリンを用いると常温で薬剤を揮散させ、蚊を防除することが可能となり、例えば電池で稼動するファン式蚊取り器のほか、野外用、携帯用の虫除け器具など、さまざまな使用場面、用途への応用展開が期待されている。

本剤は、各種の蚊に対し既存の薬剤の数倍～数十倍の効力を示し、極めて実用性の高い殺虫有効成分である。本稿では、メトフルトリンの発明の経緯、各種製剤の特性、蚊に対する効力、実用試験、物理化学的性質、製造法および安全性について報告する。

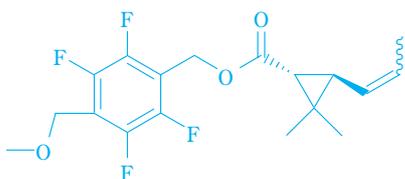


Fig. 1 Structure of Metofluthrin (SumiOne[®], Eminence[®]) (E : Z ≈ 1 : 8)

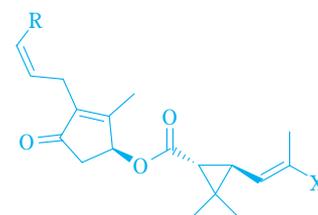
発明の経緯

1. 研究の背景

除虫菊の殺虫成分である天然ピレトリンは、6種の殺虫成分から構成されており、昆虫に対する優れた殺虫活性と速効性(ロックダウン活性)を有し、哺乳動物に対する高い安全性から、古くから家庭用殺虫剤として使用されてきた(Fig. 2)。しかし、天然ピレトリンは光や酸素に対する安定性が低いため、主な適用分野は屋内用に限定されている。この問題を解決するために、天然ピレトリンの構造変換研究が半世紀以上に渡って行われ、さまざまな特性をもった類縁化合物(ピレスロイド)が数多く発明されてきた。その結果、現在ピレスロイドは、家庭用殺虫剤のみならず農業用殺虫剤としても広く使用されている。またある種のピレスロイドは、昆虫に対して速効的に麻痺を引き起こす活性(ロックダウン活性)が特に優れており、蚊取り線香や電気蚊取り器

の有効成分として広く使われている。

当社は家庭用殺虫剤分野において、ピナミンフォルテ[®]、エトック[®]など数多くの製品を蚊取り線香や電気蚊取り器の有効成分として開発、上市してきた(Fig. 3)。近年、不適切な使用による火事ややけどのリスクの低減、さらには携帯性や利便性の向上を目的としたファン式蚊取り器のような熱源を使わない新しいタイプの蚊取り器が目玉されている。しかし新しいタイプの蚊取り器に適用可能な薬剤は、加熱することなく効力を示すという性質(常温蒸散活性)を有する必要がある。そこで、我々は蚊に対してピナミンフォルテ[®]、エトック[®]を上回る高い活性を示すとともに、優れた常温蒸散活性を併せ持つ新規ピレスロイドの探索研究を行なうことにした。



R	X = Me	X = CO ₂ Me
CH=CH ₂	: Pyrethrin I	: Pyrethrin II
Me	: Cinerin I	: Cinerin II
Et	: Jasmolin I	: Jasmolin II

Fig. 2 Structures of six insecticidal components of natural pyrethrins

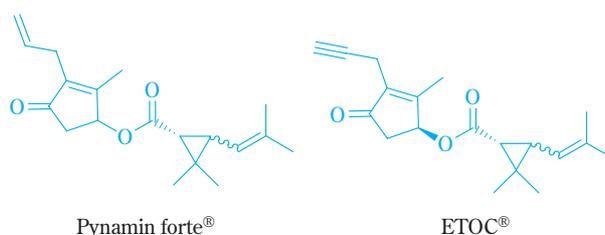


Fig. 3 Notable pyrethroids containing cyclopentenolones

2. リード化合物の発見

化合物を設計するにあたり、我々は、菊酸(Chrysanthemic acid)の側鎖のメチル基が欠如した酸に注目した。本論文では、この酸を菊酸のメチル基が欠如していることを表わすためノル菊酸(Norchrysanthemic acid)と称することにする(Fig. 4)。ノル菊酸は、歴史的には、1924年にピレトリンIIの加水分解生成物を熱分解することによって得られたというStaudingerらの記述がある¹⁾。1970年代には、当社あるいはElliottらのグループにより、いくつかのノル菊酸エステルが見出されており^{2), 3)}、その殺虫活性は対

応する菊酸エステルに匹敵することが明らかとなっている。このように、ノル菊酸エステルが菊酸エステルに匹敵する高い殺虫活性を示す事実は、古くから知られていたにもかかわらず、ノル菊酸エステルが注目されたことはこれまでほとんどなかった。これは、ノル菊酸の合成の困難さに見合うだけの特徴を見出すことができなかったからであると思われる。しかし、ノル菊酸エステルを蒸散性の観点から注目すると、その分子量は対応する菊酸エステルよりも小さくなっており、常温蒸散性を示すには有利な化学構造であると考えられた。

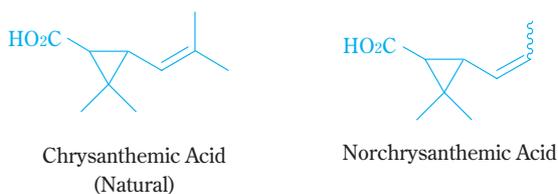


Fig. 4 Structures of acid moieties

そこで、既存の菊酸エステルをノル菊酸エステルへ変換したいくつかの化合物を合成し、その常温蒸散活性を測定した (Fig. 5)。しかし、これらの化合物は、蚊に対して顕著な活性を示さなかった。

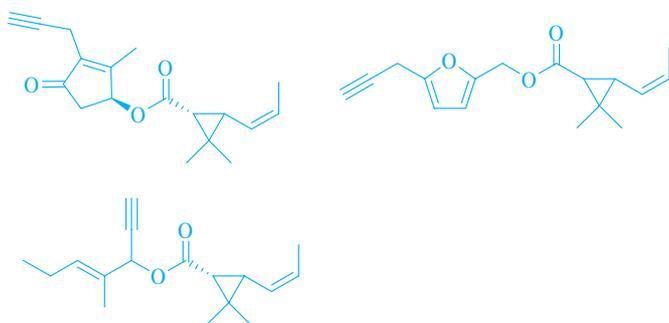
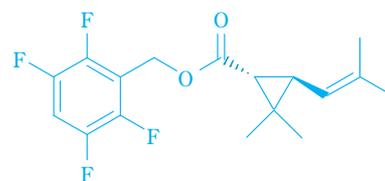
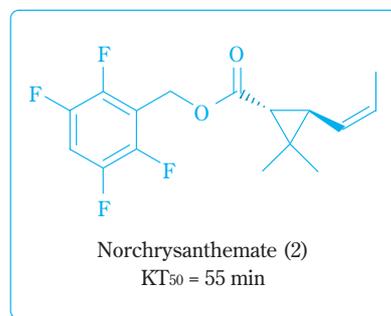


Fig. 5 Known norchrysanthemates

さらに、検討の範囲を広げ、さまざまなアルコールとのエステルをスクリーニングしたところ、2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコール誘導体2が、比較的高い常温蒸散活性を示すことがわかった (Fig. 6)。その活性は、我々が望んでいた目標を満たすものではなかったが、対応する菊酸エステル1に比べると、明らかに高い速効性を示していることが判明した。この結果を踏まえ、ノル菊酸2,3,5,6-テトラフルオロベンジルエステル2をリード化合物として選択し、ベンゼン環の4位へさまざまな置換基を導入することにした。



Chrysanthemate (1)
KT₅₀ = 79 min



Norchrysanthemate (2)
KT₅₀ = 55 min

Lead Compound

Fig. 6 Knockdown efficacy of 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl chrysanthemate and norchrysanthemate

3. メトフルトリンの発見

4位置置換化合物群の、アカイエカに対する局所施用法による殺虫効力をTable 1に示す。いずれの化合物も、無置換体2に比べて、高い殺虫活性を示した。置換基の大きさという観点から見ると、活性のピークは、エチル基とプロピル基の間にあることがわかる。また、不飽和結合を含む化合物7や酸素原子を含む化合物8も、化合物5, 6と同等またはそれを上回る活性を示した。とりわけ、メトキシメチル基を導入した化合物9はアレスリンの25倍という非常に高い殺虫

Table 1 Lethal efficacy of tetrafluorobenzyl derivatives against *Culex pipiens pallens*

Compound	R	R.T.*
2	H	30
3	F	100
4	Me	200
5	Et	490
6	<i>n</i> -Pr	250
7	allyl	500
8	OMe	360
9	CH ₂ OMe	2500
<i>d</i> -allethrin (standard)		100

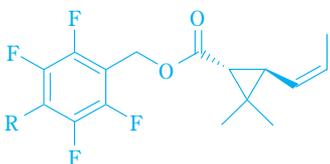
* Relative toxicity (R.T.) based on LD₅₀ by the topical application method

活性を示した。

これらの化合物の中から、その分子量、殺虫活性、合成の難易度、そのほかの物理化学的性質を勘案し、Rの置換基として、メチル基、メトキシ基、メトキシメチル基の化合物4, 8, 9を選抜し、そのアカイエカに対する常温蒸散活性試験を行った。結果を、Table 2に示す。

Table 2を見て明らかのように、メトキシメチル誘導体9は、常温蒸散試験において、他の化合物に比べて高いノックダウン活性を示した。この結果を踏まえて、メトキシメチル誘導体(メトフルトリン相当物)を新規な常温蒸散剤として選択した⁴⁾。

Table 2 Knockdown efficacy of tetrafluorobenzyl derivatives against *Culex pipiens pallens*



Compound	R	KT ₅₀ (min) ^{a)}	KD% ^{b)}
2	H	55	60
4	Me	38	94
8	OMe	52	70
9	CH ₂ OMe	27	100

a) Large chamber cage method by a non-heating formulation

KT₅₀: time for 50% knockdown calculated by the probit method

b) Percentages of knockdown mosquitoes after 60 min

物性および安定性

1. 物理化学的性質

メトフルトリンの物理化学的性質をTable 3に示す。メトフルトリンは微黄色透明な油状の液体で、ほとんどの有機溶媒に可溶であるが、水に対しては難溶である。25℃の蒸気圧は 1.96×10^{-3} Paであり、ピレスロイド系殺虫剤としては比較的高い。動粘度は $19.3 \text{ mm}^2/\text{s}$ (20℃)であり、取扱いが容易なレベルであると考えられる。

2. 安定性

メトフルトリンは、50℃で6ヶ月間保存しても安定であり、湿度の影響もみられなかった。又、室温で3ヵ年間保存しても安定であった(Table 4)。

各種の汎用溶剤中では、安定であるが(Table 5)、エステル化合物であることからアルコールが存在した場合、条件によってはエステル交換反応が起こる可能性がある。従ってメタノール、エタノール、プロピレングリコール等の低級アルコール中では取り

Table 3 Physical and chemical property of Metofluthrin

Molecular formula	C ₁₈ H ₂₀ F ₄ O ₃
Molecular weight	360.34
Appearance	Pale yellow transparent liquid
Odor	Slightly characteristic odor
Specific gravity(d ₄ ²⁰)	1.21
Vapor pressure	1.96×10^{-3} Pa(25°C)(Gas saturation method)
Viscosity	19.3mm ² /s(20°C)
Flashing point	178°C(Cleveland open method)
Distribution coefficient	logP=5.64(Ambient shake flask method)
Solubility	Water : 0.73mg/L(20°C Saturated solution method) Soluble in following solvents Acetonitrile, Dimethyl sulfoxide, Methanol, Ethanol, Acetone, Hexane

Thermal analysis thermogravimetry : Weight loss by vaporization was observed from 91.8°C.

Differential thermal analysis : Fluctuation by vaporization with decomposition was observed at 202.7°C.

Table 4 Stability of Metofluthrin

Storage conditions	25°C		40°C		25°C	
	60% RH ^{a)}		75% RH ^{a)}		60% RH ^{a)}	
	In the dark		In the dark		In the dark	
Storage period	12 months		6 months		36 months	
Container	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP ^{b)} bottle	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP ^{b)} bottle	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP ^{b)} bottle
Content	Stable	Stable	Stable	Stable	Stable	Stable
Storage conditions	50°C			25°C		
	In the dark			100% RH ^{a)}		
	In the dark			In the dark		
Storage period	6 months			3 months		
Container	Brown glass bottle with airtight stopper			Brown glass bottle with airtight stopper		
Content	Stable			Stable		

a) Relative humidity

b) polypropylene

Table 5 Stability of Metofluthrin in various solvents (1%w/v)

Solvent	Recovery rate (%) [*]
Acetone	100.8
Methanol	99.2
Ethanol	100.6
2-Propanol	99.5
Kerosene (Isopar [®] M)	99.6
Isopropyl myristate	99.6
Alkyl benzene	99.7
Propylene glycol	97.3

^{*} Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%

Storage condition : 60°C, 1 month

扱いは慎重に行なう必要がある。

各種汎用固体担体中での安定性について調査したところ、フバサミ Mクレ-中では不安定だが、他の担体中では90%以上の残存率を示すことが判明した (Table 6)。

また、メトフルトリンは酸性およびアルカリ性水溶液中で安定であるが (Table 7) エステル化合物であるため、アルカリ水溶液中では若干加水分解が起こる可能性があり、その取り扱いには注意が必要である。

メトフルトリンは、加熱蒸散分野で用いられている *d*-アレスリンやプラレトリンと比較すると太陽光下においてはるかに安定であり、屋外分野での使用にも適していることが示唆された。(Table 8)。

Table 6 Stability of Metofluthrin in various carriers (1%w/w)

Carrier	Recovery rate* (%)
Radiolite® #200	100.0
Tokusil® GU-N	100.2
Kyokuho Talc	96.9
Escalon #100	90.5
Bentnite Fuji	90.9
Fubasami M Clay	22.9

* Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%
Storage condition : 60°C, 1 month

Table 7 Stability of Metofluthrin in water* (25°C)

pH	Recovery rate (%)		
	6 days	14 days	30 days
2	99.6	100.0	100.0
7	100.0	100.0	100.0
10	100.0	99.5	99.3

* 0.2%(w/v) Acetonitrile/Water Solution

Table 8 Photo stability of Metofluthrin

Compound	Recovery rate* (%)
Metofluthrin	98.2
empenthrin	82.7
<i>d</i> -allethrin	6.9
prallethrin	11.2

* Initial recovery rate is expressed as 100%

Test condition

Test Sample : Filter paper (Φ5.5cm) with 20mg of compound was put on a glass petri dish with quartz cover. Slit was sealed with Teflon tape

Temperature : 15°C(ave.) [10°C(min.)-22°C(max.)]

Accumulated illumination: 7.56×10⁵ lx · h (6h.×2days in the sunlight)

効力および製剤

1. 基礎殺虫活性

メトフルトリンの衛生害虫に対する致死活性 (局所施用法) を Table 9 に示す。

Table 9 Lethal efficacy of Metofluthrin against sanitary pests*

Compound	<i>Culex pipiens</i>	<i>Aedes albopictus</i>	<i>Musca domestica</i>	<i>Blattella germanica</i>
Metofluthrin	0.0015	0.00047	0.24	1.3
<i>d</i> -allethrin	0.038	0.023	0.21	2.9
prallethrin	0.0056	0.0050	0.13	0.59
<i>d</i> -tetramethrin	0.0096	0.0036	0.28	7.8
permethrin	0.0028	0.0012	0.013	1.5

* LD₅₀(μg/female adult) by topical application method

アカイエカ (*Culex pipiens pallens*) 成虫に対するメトフルトリンのLD₅₀値は0.0015μg/雌であり、メトフルトリンの相対殺虫活性は*d*-アレスリンの約25倍、プラレトリンの約4倍であった。また代表的キル剤であるベルメトリンと比較しても約2倍の活性を示した。ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) 成虫に対するメトフルトリンのLD₅₀値は0.00047μg/雌であり、相対効力は*d*-アレスリンの約50倍、プラレトリンの約10倍、ベルメトリンの約4倍であった。メトフルトリンの東南アジア産ネッタイエカ (*Culex quinquefasciatus*) 成虫に対する致死効果は、インドネシア、タイ、ベトナム、マレーシアの4系統に対し、*d*-アレスリンの33.3倍から78.8倍の致死活性を示した⁵⁾。

一方、イエバエ (*Musca domestica*) 成虫に対する致死活性は、*d*-アレスリンとほぼ同等、プラレトリンの約0.5倍の効力であった。またチャバネゴキブリ (*Blattella germanica*) 雌成虫に対しては、*d*-アレスリンの約2倍、プラレトリンの約1/2の致死効果であった。以上の結果より、メトフルトリンは特に蚊に対して極めて高い致死活性を有する事が判明した。

2. 加熱蒸散製剤

メトフルトリンは各種の蚊に対して卓効を示し、また物性面でも各種蒸散製剤に極めて適した薬剤である。代表的な蚊用加熱蒸散製剤である蚊取り線香および液体蚊取りにおける効力特性を詳細に検討した。

(1) 蚊取り線香

日本で19世紀に発明された蚊取り線香は世界各地で広く使用されている。特に東南アジアにおいては最も普及している製剤である。各種の蚊に対するメトフルトリンの線香による準実地効力を評価するた

めに、ラージチャンバー(28m³)フリーフライング法による効力評価を実施した。

日本を含む温帯アジアでの主要種であるアカイエカ(室内感受性系統)に対する効力をTable 10に示す。メトフルトリンを0.013%含有した線香は、*d*-アレスリン0.2%含有線香をやや上回る効力を示した。一方、蚊取り分野における最大のターゲット種で、全世界の熱帯および亜熱帯地域に広く分布しているネッタイエカ(室内感受性系統)に対しては、メトフルトリン0.005%含有線香は*d*-アレスリン0.2%含有線香を上回る効力を示し、相対効力比は40倍以上と推定された(Table 11)。

Table 10 Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex pipiens pallens*^{a)}

A.I.	Conc. (% w/w)	KT ₅₀ (min) ^{b)}
Metofluthrin	0.013	49
	0.02	35
	0.04	22
<i>d</i> -allethrin	0.2	54

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m³) free flying method

Table 11 Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex quinquefasciatus*^{a)}

A.I.	Conc. (% w/w)	KT ₅₀ (min) ^{b)}
Metofluthrin	0.01	40
	0.005	60
<i>d</i> -allethrin	0.2	75

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (30m³) free flying method

メトフルトリン含有線香の実用効果を判定するために、インドネシア ボゴール市の民家を用いてYapらの方法⁶⁾に準じて実地試験を実施した。結果をTable 12に示す。本試験において捕獲された蚊の95%以上はネッタイエカであり、メトフルトリン0.005%含有線香は、トランスフルトリン0.03%、*d*-アレスリン0.3%含有線香を上回る効果を示した。同様な試験はマレーシアにおいても実施され、メトフルトリン0.005%含有線香は、*d*-アレスリン0.25%含有線香と同等の防除効果を示し実用場面における効力が確認された。^{7), 8)} 野外系統に対する効力を確認するため野外試験を実施したボゴール市でネッタイエカの卵を採集し、飼育を行い羽化した成虫に対する準実地効力試験(ラージチャンバーフリーフライング法)を行った。その結果をTable 13に示す。野外系の蚊は室内感受性に比べノックダウンにいたる時間が延長する傾向があり、1時間の予備燻煙を行った

後に供試虫を放虫する方法で試験を行った。その結果メトフルトリン0.005%含有線香は、*d*-アレスリン0.3%含有線香とほぼ同等の効力を示し、相対効力比は約60倍と考えられ、室内系に較べ効力比がさらに拡大した。

Table 12 Field evaluation of Metofluthrin coil in Bogor, Indonesia

A.I.	Conc. (% w/w)	Collected mosquitoes*		Reduction (%)
		Pretreatment	Treatment	
Metofluthrin	0.005	210	18	93
transfluthrin	0.03	187	26	88
<i>d</i> -allethrin	0.3	188	27	88
Control		256	303	

* Predominant species was *Culex quinquefasciatus*

Table 13 Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex quinquefasciatus* (Bogor field strain)

A.I.	Conc. (% w/w)	KT ₅₀ (min)*
Metofluthrin	0.005	25
	0.0075	16
<i>d</i> -allethrin	0.3	27

* Large chamber (28m³) free flying method. Releasing mosquitoes after 1 hour pre-fumigation in a test chamber

(2) 液体蚊取り

メトフルトリンは蚊に対する高いノックダウン活性、適度な蒸散性および灯油をはじめ各種溶剤への易溶解性から、液体蚊取り製剤の有効成分としても適している。

既存の有効成分であるプラレトリンを用いた液体蚊取りは、ある一定薬液濃度以上になると、それ以上揮散量は上昇しない。しかしながら、メトフルトリンを有効成分とする液体蚊取りは、高濃度の領域でも薬液濃度に比例して揮散量が増加することが判明した(Table 14)。したがって、メトフルトリンを液体蚊取り製剤の有効成分として用いることにより、高濃度の薬液の使用が可能となり、さらに吸液芯を

Table 14 Evaporation rate of Metofluthrin and prallethrin liquid vaporizer

Concentration (%)	Evaporation rate (mg/2h)	
	Metofluthrin	prallethrin
0.2	0.5	—
0.4	0.9	—
0.8	2.1	1.5
1.6	3.7	1.5
3.2	6.7	—

細くするなどの方法により、液体蚊取り製剤を小型化することが可能であると考えられる。

液体蚊取り製剤のアカイエカ（室内感受性系統）に対する効力をTable 15に示す。製剤45ml中にメトフルトリン240mgを含有する液体蚊取りは、製剤45ml中にプラレトリン600mgを含有する液体蚊取りと同等の効力を示した。一方、メトフルトリン液体蚊取り製剤はネッタイエカ（室内感受性系統）に対し、プラレトリンの5～6倍の非常に高い効力を示した（Table 16）。インドネシア ボゴール野外系ネッタイエカに対するラージチャンパーフリーフライング法（28m³、1時間蒸散後放虫）によるメトフルトリン液体蚊取りの効力をTable 17に示す。野外系の場合、室内感受性系統に較べてプラレトリンとの効力比はさらに拡

Table 15 Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer^{a)} against *Culex pipiens pallens*^{b)}

A.I.	A.I. mg/45ml	KT ₅₀ (min) ^{c)}
Metofluthrin	120	>90
	240	70
	480	48
prallethrin	600	74

a) 60 day use formulation

b) Laboratory susceptible strain

c) Large chamber (28m³) cage method

Table 16 Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer^{a)} against *Culex quinquefasciatus*^{b)}

A.I.	A.I. mg/45ml	Evaporation rate (mg/h)	KT ₅₀ (min) ^{c)}
Metofluthrin	120	0.17	35
	180	0.22	25
	240	0.35	21
prallethrin	600	1.01	35

a) 60 day use formulation

b) Laboratory susceptible strain

c) Large chamber (28m³) free flying method

Table 17 Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer^{a)} against *Culex quinquefasciatus* (Bogor field strain)

A.I.	A.I. mg/45ml	Evaporation rate (mg/h)	KT ₅₀ (min) ^{b)}
Metofluthrin	30	0.080	30
	60	0.13	12
prallethrin	300	0.66	31

a) 30 day use formulation

b) Large chamber (28m³) free flying method. Releasing mosquitoes after 1hour pre-heating in the test chamber

大し、相対効力比は8倍を上回ると推定された。

3. 常温蒸散製剤

メトフルトリンの最大の特徴の一つは、既存ピレスロイドである*d*-アレスリンやプラレトリンにはない常温蒸散活性を有することである。メトフルトリンの常温蒸散製剤への適用例として、モーターでファンを回転させ、その風力により室温下で有効成分を揮散させるファン式製剤⁹⁾、および紙や樹脂等の担体に保持させた有効成分を非加熱、無動力で蒸散させて使用する自然蒸散製剤について説明する。

(1) ファン式製剤

蚊取りマット、液体蚊取りなどの製剤はヒーターにより加熱することによって有効成分を揮散させ効果を発揮する。しかし、このヒーターは比較的大きな電力を要するため、通常の乾電池を電力源として使用することには限界があった。

一方、ファン式製剤はファンの風力により、室温下で有効成分を揮散させるが、ファンの回転に要する電力は、加熱の場合と比較してはるかに小さいため、通常の乾電池を使用することが可能である。

そのため、ファン式製剤はコンセントの有無に縛られることなく持ち運びが可能で、屋外においても使用できるという長所を有している。

このようにファン式製剤は画期的な性能を有することから年々その売上を伸ばしており、害虫防除剤市場の各製剤勢力図を大きく塗り替える可能性を秘めている。

ファン式製剤における有効成分としてのメトフルトリンの基礎的な活性を把握する目的で、風速を変えずに揮散量を調節出来るデバイスを用いて、種々の揮散量における準実用場面でのアカイエカ（室内感受性系統）に対するノックダウン効果を調べた（ラージチャンパーフリーフライング法）。対照薬剤としては、トランスフルトリンを用いた。結果をTable 18に示す。

この試験結果に基づき、試算したところ、メトフ

Table 18 Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens*^{a)}

	Evaporation rate (mg/h)	KT ₅₀ (min) ^{b)}	Linear regression expression
Metofluthrin	0.09	34	log (KT ₅₀) = -0.89 × log (Evaporation rate) + 0.61
	0.18	18	
	0.26	14	
transfluthrin	0.2	38	log (KT ₅₀) = -0.59 × log (Evaporation rate) + 1.17
	0.36	29	
	0.54	21	

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m³) free flying method

Table 19 Estimated knockdown efficacy of Metofluthrin and transfluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens*^{a)}

	KT ₅₀ ^{b)}	
	20min	30min
Metofluthrin (mg/h)	0.17	0.11
transfluthrin (mg/h)	0.61	0.31

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m³) free flying method

ルトリンはトランスフルトリンの約3倍の効力を有することが判明した (Table 19)。

したがってメトフルトリンをファン式製剤の有効成分として用いた場合、ファン式デバイスのさらなる小型化が可能となる。ファン式製剤は携帯可能であることが大きな長所であるため、その小型化はファン式製剤が今後需要を伸長するための必須要件であり、メトフルトリンはそれを可能にする殺虫有効成分と考えられる。

実験用ファン式デバイスを使用し、日本国内における代表的なヤブカであるヒトスジシマカ (室内感受性系統) に対する効力を、ラージチャンパーフリーフライング法を用いて調べた。結果をTable 20に示す。揮散量に基づいた効力比較で、メトフルトリンはトランスフルトリンの5倍以上の効力を示すことが判明した。

Table 20 Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Aedes albopictus*^{a)}

A.I.	Evaporation rate (mg/h)	KT ₅₀ (min) ^{b)}
Metofluthrin	0.090	40
	0.28	>60
transfluthrin	0.39	55
	0.50	55

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m³) free flying method

実験用ファン式デバイス (アルカリ単三電池2個使用、332時間後に電池交換) にメトフルトリン160mgを含む担体を装着し、稼動637時間にわたる残効試験 (ラージチャンパーフリーフライング法) を行なった。その結果、メトフルトリンを有効成分として用いたファン式害虫防除剤は市販60日用液体蚊取りと比較して、試験期間を通じて概ね同等以上のノックダウン活性を示した (Fig. 7)。

既存の60日用液体蚊取りでは、稼動直後の速効性にやや物足りなさがあったが、メトフルトリンを用いたファン式デバイスでは稼動直後から速効的に効果を発揮することが判明した。

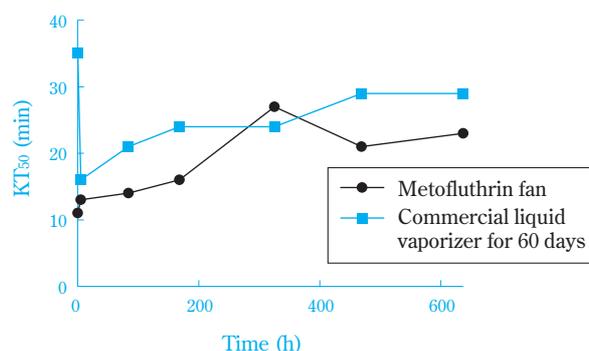


Fig. 7 Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens* (susceptible strain)

(2) 自然蒸散製剤

有効成分を紙や樹脂に保持させ、非加熱、無動力で有効成分を蒸散させる自然蒸散製剤は、簡便に使用できることから、特に蚊取り分野において今後新たな展開が期待されている。本形態の製剤に適用可能な殺虫剤は、常温蒸散性、高活性、優れた安全性などの要素を兼ね備えていることが必要であり、それらの条件をメトフルトリンは全て備えている。

まず紙を担体とした製剤について検討した。折りたたまれた紙を展開することにより、様々な形態を作り出す日本古来の遊具は「デングリ」と呼ばれている。紙を担体とした自然蒸散製剤の形態はこの遊具をヒントにデザインしたものである。本稿では本製剤を「デングリ製剤」と呼ぶことにする。デングリ製剤は使用時、さまざまな形にデザインすることができ、広げて使用することにより大きな表面積を得ることが可能である。一方、不使用時には小さく折りたたむという利点もある。

デングリ製剤におけるメトフルトリン徐放性能を把握するため、メトフルトリン200mgを含有する紙デングリ製剤 (Fig. 8) を、デングリ製剤中心部における風速：約0.6m/sの条件下 (温度：約26℃、相対湿度：約60%) で保存し、経時的にデングリ製剤中のメトフルトリン残存量を測定した。結果をFig. 9に示す。

本結果よりメトフルトリンはデングリ製剤からほぼ一定の割合で揮散していることが判明した。

デングリ製剤の実用場面での効力を確認するため、マレーシアにおいて民家を使用して実地試験を行った。試験法はYapらの方法⁶⁾に準じて実施した。結果をFig. 10に示す。メトフルトリン100mgを含有するデングリ製剤はネットアイエカに対し、*d*-アレスリン0.25%含有線香製剤を上回る高い防除効果を示した。^{7), 8)}

同様なデングリ製剤を使用した実地試験はインドネシア ロンボク島および日本国内でも実施されて

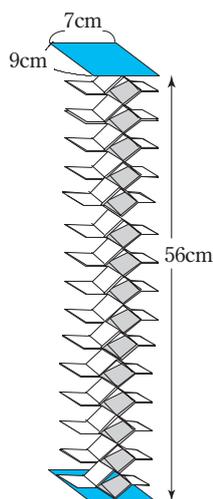


Fig. 8 Metofluthrin Denguri paper strip

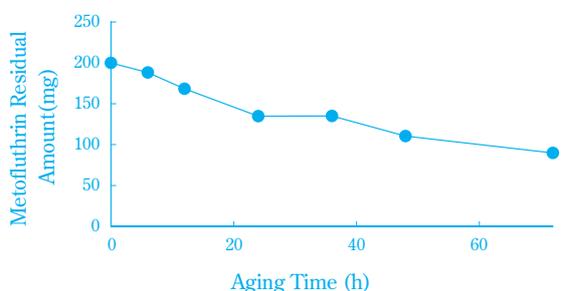


Fig. 9 Residual amount of Metofluthrin in Denguri paper strip

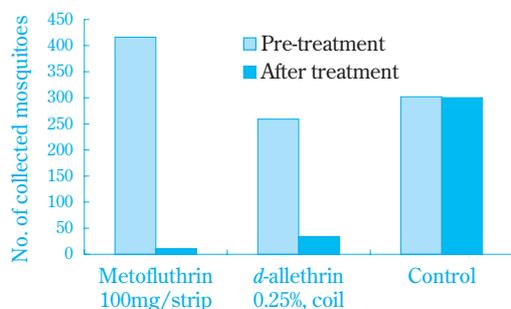


Fig. 10 Field efficacy of Metofluthrin Denguri paper strip against night biting indoor mosquitoes (*Culex quinquefasciatus*) in Malaysia

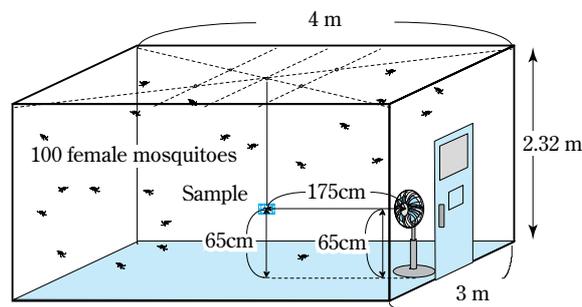
いる^{10)~12)}。ロンボク島の民家において、メトフルトリン200mgを含浸させた Denguri 製剤は、4週間にわたりネッタイエカおよびハマダラカ類に対し80%以上の忌避効果を示した。また同じくロンボク島の野外条件において、ネッタイエカ、マラリア媒介蚊である *Anopheles balabaciensis* および *An. sundaicus* に対しても優れた忌避効果を示した。一方、ヒトスジシマカに対しメトフルトリン200mg含浸 Denguri 製剤は6週間にわたり、ほぼ完全な忌避効果を示した。これら

の結果から、 Denguri 製剤は実用場面においても十分な効果を示すことが確認された。

次に樹脂製剤について説明する。

樹脂は紙と比較して、耐久性、加工性に優れており、家屋内はもとより、厳しい使用環境が予想される屋外で用いる自然蒸散製剤の有効成分担体として最適である。メトフルトリン約4.4%を含有する格子状ポリオレフィン系樹脂製剤(8cm×11cm×0.5cm、12.3g)2個を使用してその残効試験を行った(Fig. 11)。

その結果、メトフルトリン含有樹脂製剤は少なくとも8週間にわたって安定した効力を発揮することが判明した(Fig. 12)。



(Test Conditions)

Ambient Temperature : About 30°C

Relative Humidity : About 60%

Wind Velocity : About 0.5m/s at the test sample

Fig. 11 Test method of Metofluthrin resin formulation

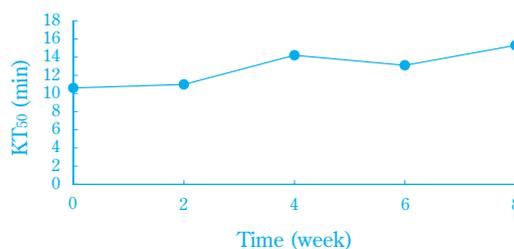


Fig. 12 Knockdown efficacy of Metofluthrin resin formulation

樹脂製剤を使用した実地試験をインドネシアおよびベトナムで実施した。インドネシア(ロンボク島)で風通しの良い小屋を使用した実地条件下で、メトフルトリン1gを含有した樹脂製剤は、5~10m²あたり4個設置することにより15週間にわたり蚊に対し高い空間忌避効果を示した¹³⁾。一方ベトナムの民家において実施された試験では、メトフルトリン1gを含有した樹脂製剤は、ネッタイエカおよびネッタイシマカに対し少なくとも6週間以上にわたって高い空間忌避効果を示し、実用性が確認された¹⁴⁾。

製造法

メトフルトリンはエステル化合物であり、Fig. 13 に示す通り2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジルアルコールとノル菊酸誘導体との反応により製造する事が出来る。酸ハライドとアルコールを縮合させる方法 (X=ハロゲン原子)、カルボン酸 (X=OH) とアルコールとの脱水縮合によるエステル化、およびカルボン酸エステル (X=OR : R=アルキル基) とアルコールとのエステル交換反応などが挙げられ、各種中間体の製造方法やエステル化方法について種々検討を行って、効率的にメトフルトリンを得る工業的製造方法を確立した。

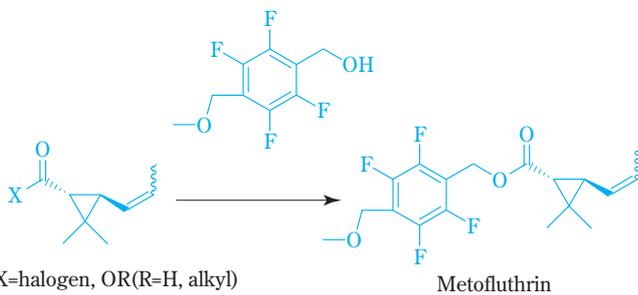


Fig. 13 Synthetic Route to Metofluthrin

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

酸側およびアルコール側を¹⁴C標識したメトフルトリンを用いてラットにおける体内動態を調べた。雌

雄ラットに¹⁴C標識したメトフルトリンを1mg/kgおよび20mg/kgの割合で単回経口投与すると、メトフルトリンは消化管から速やかに吸収され(経口吸収率78%以上)、血液中¹⁴C濃度は投与後3~8時間に最高濃度に達し、以降、速やかに消失した。メトフルトリンはエステル加水分解、酸化、グルクロン酸抱合などの代謝反応を受け (Fig. 14)、投与後2日目までに投与量の91.5~95.2%、投与後7日目までに投与量の95.4~96.7%が尿、糞および呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿であった。¹⁴Cは主に肝臓に分布し、その他の組織への移行性は低かった。血球、骨、毛、脂肪組織からの¹⁴Cの消失はその他の組織に比較して緩徐であったが、単回投与168時間後のこれら組織への残留量は投与量の0.1%未満と極めて微量であり、組織残留性は低いものと考えられた。メトフルトリンの吸収、分布、代謝、排泄に著しい用量差および性差は認められなかった。

2. 一般薬理

メトフルトリンの一般薬理試験をラット、モルモット、イヌを用いて実施した。一般症状および行動において、振戦、痙縮が発現した。中枢神経系に対し、自発運動量、体温への影響は認められず、また、睡眠増強作用、痙攣協力・拮抗作用、鎮痛作用も認められなかった。自律神経系・平滑筋に対して、直接収縮作用および各種アゴニストによる収縮に対する抑制作用が認められた。呼吸・循環器系に対して、心拍数が増加したが、呼吸、血圧、血流量、心電図に対する影響は認められなかった。水及び電解質代謝に対して、尿量、電解質排泄量に影響は認められなかった。体性神経系

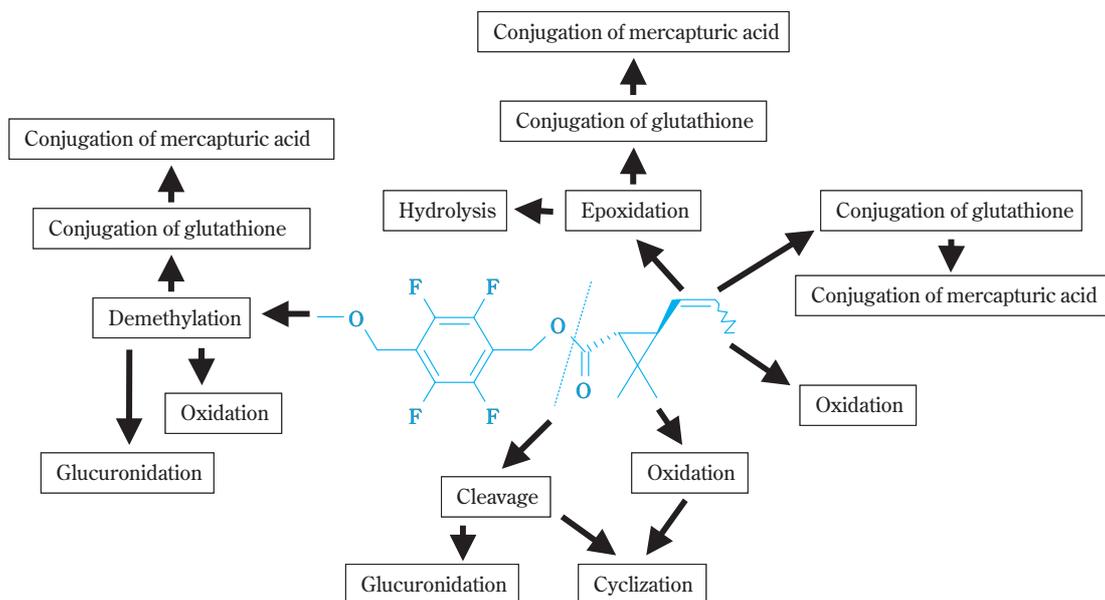


Fig. 14 Metabolic Reaction of Metofluthrin in Rats

においては、横隔膜神経筋標本で筋の電気刺激による収縮を増強した。これらの観察された作用は、いずれも低用量では認められず、また、一般症状にて発現した症状は24時間以内に消失した。

3. 毒性

(1) 急性毒性

概略の致死量は、経口投与ではラットの雄では2000mg/kgを上回り、雌では2000mg/kg、イヌでは雌雄ともに2000mg/kgを上回った。経皮投与ではラットで雌雄ともに2000mg/kgを上回った。吸入曝露ではラットの雄では1960mg/m³、雌では1080 mg/m³であった (Table 21)。主な症状としては、ラットでは過敏、振戦、間代性痙攣、流涎、失調性歩行、爪先歩行、イヌでは振戦などの神経症状が認められた。

(2) 亜急性および慢性毒性

亜急性および慢性毒性試験の結果 (Table 22)、メトフルトリンは神経系および肝臓に対して影響を及ぼすことが明らかとなった。

神経系への影響はラット、イヌともに認められ、ラットでは経口投与により振戦が認められ、吸入曝露では振戦、過敏、失調性歩行、爪先歩行、側臥、間代性痙攣などが認められた。イヌでは振戦が認められた。これらの神経症状は、ラットでは投与開始～1週間目、イヌでは投与2～4週間目以降に最も高頻度に発生した。ピレスロイドは一般的に神経系に作用し振戦等の症状を惹起することが知られていることから¹⁵⁾、メトフルトリンで発現した神経症状に

ついても、ピレスロイド共通の作用に起因するものと考えられた。中枢神経(脳、脊髄)、末梢神経ともに器質的な変化はなく、症状の回復性も認められた。

肝臓に対する影響はラットにおいて肝臓重量の増加、肝細胞肥大として認められた。これらの変化は化学物質の適用後にみられる薬物代謝酵素活性の誘導時に認められる組織像^{16)~18)}とよく類似しており、代謝試験の結果、メトフルトリンは主として肝臓に存在する代謝酵素により代謝されることから、肝臓での代謝に関連して生体の適応反応として代謝酵素の誘導が生じたものと考えられた。更に、ラットの肝臓では肝細胞空胞化(脂肪蓄積)がみられ、血液生化学的検査において総コレステロール、リン脂質の高値が認められており、脂質代謝にも影響することが明らかとなった。また、血液生化学的検査において総蛋白、アルブミン、β-グロブリンの高値などが認められ、肝臓における蛋白代謝への影響も示唆された。なお、いずれの変化も回復性が認められた。

(3) 生殖・発生毒性

生殖発生毒性について、ラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生への影響、ラットおよびウサギにおける胚・胎児発生への影響、ラットにおける出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能について検討した結果 (Table 23)、生殖および次世代に対して何ら影響は認められなかった。

(4) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximiza-

Table 21 Acute Toxicity of Metofluthrin

Species	Administration route	Dose	Approximate Lethal Dose
Rat	Oral	1000, 1500, 2000 mg/kg	Male : >2000 mg/kg Female : 2000 mg/kg
Rat	Dermal	2000 mg/kg	Male & Female : > 2000 mg/kg
Rat	Inhalation	507, 1080, 1960 mg/m ³	Male : 1960 mg/m ³ Female : 1080 mg/m ³
Dog	Oral	200, 600, 2000 mg/kg	Male & Female : > 2000 mg/kg

Table 22 Subacute and Chronic Toxicity of Metofluthrin

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL
Rat	Oral (in diet), 1 month	300, 1000, 3000 ppm	Male : 300ppm (28.6 mg/kg/day) Female : 300ppm (29.0 mg/kg/day)
Rat	Inhalation, 4 weeks	9.84, 50.6, 98.7, 196 mg/m ³	Male & Female : 98.7 mg/m ³
Dog	Oral (capsule), 90 days	10, 30, 100 mg/kg/day	Male : 10 mg/kg/day Female : 30 mg/kg/day
Rat	Oral (in diet), 6 months	100, 300, 1000, 3000 ppm	Male : 300ppm (16.0 mg/kg/day) Female : 300ppm (19.0 mg/kg/day)

Table 23 Developmental and Reproductive Toxicity of Metofluthrin

Study	Species	Administration route and duration	Dose (mg/kg/day)		NOAEL (mg/kg/day)
Effects on fertility and early embryonic development to implantation	Rat	Oral (gavage) Male : 2 weeks before mating to termination (sacrifice) Female : 2 weeks before mating to day 7 of gestation	Male : 5, 10, 20 Female : 10, 20, 40	Parental	Systemic NOAEL Male & Female : 20 Reproductive NOAEL Male : 20 Female : 40
				Developmental	Male : 20 Female : 40
Effects on embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage) Days 6-19 of gestation	5, 15, 30	Maternal	Systemic NOAEL : 15 Reproductive NOAEL : 30
				Developmental	30
Effects on pre- and postnatal development, including maternal function	Rat	Oral (gavage) Day 6 of gestation to day 20 of lactation	5, 15, 30	Maternal	Systemic NOAEL : 15 Reproductive NOAEL : 30
				Developmental	30
	Rabbit	Oral (gavage) Days 6-27 of gestation	25, 125, 250	Maternal	Systemic NOAEL : 25 Reproductive NOAEL : 250
				Developmental	250

tion法)、全身アナフィラキシー反応について検討した結果、いずれも陰性であった。

(5) 刺激性

ウサギの皮膚および眼刺激性について検討した結果、皮膚に対して軽度の刺激性あり、眼に対して刺激性なしと判断された。

(6) 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細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 24)。

Table 24 Mutagenicity of Metofluthrin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535 and TA1537	Negative
	<i>E. coli</i> : WP2uvrA -S9 mix : 156 - 5000 µg/plate +S9 mix : 156 - 5000 µg/plate	
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster lung cells (CHL/IU) -S9 mix : 50 - 110 µg/mL +S9 mix : 150 - 250 µg/mL	Negative
	Micronucleus Mouse (CD-1, 8-week old) 12.5, 25, 50 mg/kg (single oral administration)	

(7) 魚毒性

コイを用い、流水式で96時間曝露試験を実施した。その結果、96時間のLC₅₀値は3.06 µg/Lであった。

おわりに

住友化学は、半世紀以上に渡って20化合物以上の特徴あるピレスロイドを発明・上市し、これらは当社の家庭・防疫薬事業、農薬事業の発展に大きく貢献してきた。今や世界においてピレスロイドは、農業生産物の確保、防疫害虫防除および快適な生活空間の確保のために、なくてはならない存在となっている。メトフルトリンは、これまでの当社のピレスロイドに関する集積知識と叡智を結集して開発されたものであり、国内、海外を合わせて理想的な蚊防除剤として当社の主力製品になると期待されている。

引用文献

- 1) H. Staudinger and L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta.*, 7, 201 (1924).
- 2) 住友化学工業(株), 特開昭47 - 43333 (1972).
- 3) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, and D. A. Pulman, Potent pyrethroid insecticides from modified cyclopropane acids. *Nature*, 244, 456 (1973).
- 4) a) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 170 (2004).
b) T. Mori, K. Ujihara, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, 17th Winter Fluorine Conferences at St. Pete Beach, Florida USA, Abstracts, 20 (2005).
- 5) T. Argutea, H. Kawada, M. Sugano, S. Kubota, Y. Shono, K. Tsushima and M. Takagi, *Med. Entomol.*

- Zool.*, 55(4), 289 (2004).
- 6) H. Yap, H. Tan, A. Yahaya, R. Baba, P. Loh and N. Chong, *Southeast Asian J. Trop. Med. Health*, 21(4), 558 (1990).
- 7) Y. Shono, S. Kubota, M. Sugano, H. Yap and K. Tsushima, *The abstract book of the 70th annual meeting of the AMCA*, 40 (2004).
- 8) 久保田 俊一, 庄野 美德, 菅野 雅代, Yap Hang Heng, 対馬 和礼, *衛生動物*, 55, 65 (2004).
- 9) 岩崎 智則, 菅野 雅代, 庄野 美德, 松永 忠功, 第16回日本環境動物昆虫学会年次大会要旨集, 34 (2004).
- 10) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda, and M. Takagi, *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20(3), 292 (2004).
- 11) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda, and M. Takagi, *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20(4), 434 (2004).
- 12) T. Argutea, H. Kawada and M. Takagi, *Med. Entomol. Zool.*, 55(3), 211 (2004).
- 13) 川田 均, 前川 芳秀, 高木 正洋, *衛生動物*, 56, 64 (2004).
- 14) H. Kawada, N. Yen, N. Hoa, T. Sang, N. Dan and M. Takagi, *Am. J. Med. Hyg.*, 73(2), 350 (2005).
- 15) D. M. Soderlund, J. M. Clark, L. P. Sheets, L. S. Mullin, V. J. Piccirillo, D. Sargent, J. T. Stevens and M. L. Weiner, *Toxicology*, 171, 3 (2002).
- 16) J. R. Glaister, "Principles of toxicological pathology", Taylor & Francis (1986), p.81.
- 17) C. Gopinath, D. E. Prentice, and D. J. Lewis, "Atlas of experimental toxicological pathology", MTP Press Limited (1987), p.43.
- 18) P. Greaves, "Histopathology of preclinical toxicity studies", Second edition, Elsevier (2000), p.432.

PROFILE



松尾 憲志
Noritada MATSUO
住友化学株式会社
農業化学品研究所
リサーチフェロー 農学博士



菅野 雅代
Masayo SUGANO
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員



氏原 一哉
Kazuya UJIHARA
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員 農学博士



吉山 寅仙
Tomonori YOSHIYAMA
住友化学株式会社
有機合成研究所
主任研究員



庄野 美德
Yoshinori SHONO
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主席研究員 農学博士



宇和川 賢
Satoshi UWAGAWA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
グループマネージャー 医学博士



岩崎 智則
Tomonori IWASAKI
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員