

# 新規屋内塵性ダニ防除剤 アミドフルメト(パンダック®) の発明と開発

住友化学(株) 農業化学品研究所  
森 達 哉  
松 尾 憲 忠  
波多腰 信  
生活環境事業部  
田 中 康 順\*  
生物環境科学研究所  
於 勢 佳 子

## Discovery and Development of a New Miticide 'amidoflumet (Panduck®)' with High Lethal Activity against House Dust Mites

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Agricultural Chemicals Research Laboratory  
Tatsuya MORI  
Noritada MATSUO  
Makoto HATAKOSHI  
Environmental Health Division  
Yasuyori TANAKA  
Environmental Health Science Laboratory  
Keiko OSE

Amidoflumet is a new trifluoromethanesulfonanilide compound with high house dust miticidal activity which was discovered by Sumitomo Chemical, and was registered in Japan in 2004. House dust mites and their products are known to be major household allergens to children and the elderly, and they cause asthma and atopic dermatitis. Amidoflumet shows high lethal activity against common house dust mites. In particular amidoflumet has excellent activity against predatory cheyletid mites, which often cause biting injuries to humans. These efficacies and its excellent safety to mammals can provide us with an important tool for controlling various house dust mites. This paper describes the discovery story, miticidal efficacies in various formulations, a method of synthesis and safety evaluations of amidoflumet.

### はじめに

一般の居住環境には様々なダニが生息しているが、その中でも人のフケや食物の残渣などを餌にしているヒョウヒダニ類は数として最も多く見出され、その死骸や糞がアレルギーの原因となっている<sup>1)</sup>。そのためヒョウヒダニ類の防除は、近年小児や老人で増加しているアレルギー性疾患、特に喘息やアトピー性皮膚炎の対策上重要な課題となっている。また、ヒョウヒダニ以外の重要な塵性ダニとして、時として貯蔵食品や畳などに大発生するコナダニ、さらにその捕食性のダニであるツメダニなどが知られている。代表的な塵性ダニ防除剤としては主にピレスロイド系の薬剤が使用されてきたが、屋内に生息する各種のダニ類に対する

効果は必ずしも満足出来るものではなかった。特に人を加害することもあるツメダニ類に対して高い効力を示す化合物は知られていなかった。

住友化学(株)では従来の屋内塵性ダニ剤に比べて、幅広く高い効果を示す新しい塵性ダニ防除剤を探索してきた結果、既存のダニ剤にない作用性を示す新規な化合物であるアミドフルメト(パンダック®)を見出し、開発するに至った。本剤は従来の薬剤に比べて、屋内に生息する塵性ダニ類全般に対し高い致死効力と速効性を有し、さらにこれまでの薬剤では防除が困難であったツメダニ類にも高い致死効力を示すのが特徴である。アミドフルメトは安定性に優れており各種製剤に適応可能であり、またアミドフルメトを含む殺ダニ・防ダニ製品は、実使用場面においてこれまでの製品と同等以上の高い安全性を有している。

\*現職：住化ライフテック株式会社

本稿では、アミドフルメトの発明の経緯、各種製剤での屋内塵性ダニに対する効力、物理化学的性質、製造法及び安全性について報告する。

## 発明の経緯

### 1. 研究の背景

主要な屋内塵性ダニであるコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* やヤケヒョウヒダニ *D. pteronyssinus* などのヒョウヒダニ類の死骸や排泄物は、子供や老人の喘息、皮膚炎等を引き起こす主要なアレルゲンであると考えられている。そして、これらの発症を避けるために家庭内でのアレルゲンの除去が強く望まれており、屋内塵性ダニ防除剤として、フェノトリンなどのピレスロイド系薬剤やFig. 1に示されるサリチル酸フェニル1、安息香酸ベンジル2等のエステル系化合物が使用されてきた。

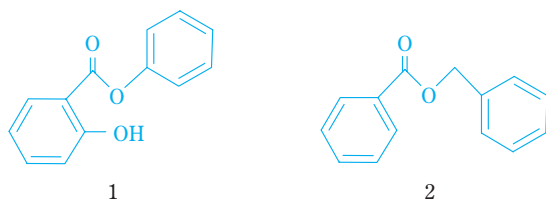


Fig. 1 Typical active ingredients for house dust mites

しかしながら、これらの薬剤は、ヒョウヒダニ類、ケナガコナダニ *Tyrophagus putrescentiae* に対する効力が不十分であるばかりでなく、人体を刺すことでより大きなダメージを与えるツメダニ類に対しては殆ど効力を示さないという問題点を抱えていた。また、このツメダニ類はいわゆる難防除害虫であり、他の殺ダニ剤を用いても十分に防除できないことが知られていた<sup>2)</sup>。筆者らは、このようなツメダニ類にも高い効力を示す屋内塵性ダニ防除剤を見出すべく、探索研究を開始した。

### 2. 殺虫化合物の発見

筆者らは、以前に、Fig. 2に示される一連のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物3がイエバエ、ゴキブリ等に高い致死活性を示すことを見出して<sup>3)</sup>。

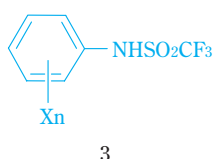
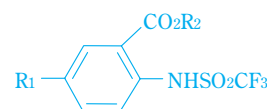


Fig. 2 Insecticidal trifluoromethanesulfonanilides

### 3. アミドフルメト(パンダック®)の発見

そこで、この化合物群の殺虫活性に着目し、サリチル酸フェニル1、安息香酸ベンジル2との構造類似性から、Fig. 3に示される2位にアルコキシカルボニル基を有する一連のトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物4~15を合成し、屋内塵性ダニ類に対する致死活性を簡便な濾紙接触法で評価した。



- |                                             |                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 4 : R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =Me  | 10 : R <sub>1</sub> =I, R <sub>2</sub> =Me                |
| 5 : R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =Et  | 11 : R <sub>1</sub> =Me, R <sub>2</sub> =Me               |
| 6 : R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =iPr | 12 : R <sub>1</sub> =NO <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> =Me |
| 7 : R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =tBu | 13 : R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =Me              |
| 8 : R <sub>1</sub> =Cl, R <sub>2</sub> =Ph  | 14 : R <sub>1</sub> =CF <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =Me |
| 9 : R <sub>1</sub> =Br, R <sub>2</sub> =Me  | 15 : R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =Me                |

Fig. 3 Synthetic method of 2-alkoxycarbonyltrifluoromethanesulfonanilides

試験結果をTable 1、2に示す。

その結果、ベンゼン環の4位がハロゲン原子で置換された化合物が、コナヒョウヒダニ (*Df*)、ケナガコナダニ (*Tp*) いずれに対しても高い致死活性を示すことが明らかとなった。一方、同じ電子吸引性基であるニトロ基、トリフルオロメチル基で置換された化合物12、14は、不十分な活性しか示さなかった。

また、ハロゲン原子と立体的に同程度の大きさで電子供与性基であるメチル基、メトキシ基で置換さ

Table 1 Miticidal activity of 2-alkoxycarbonyltrifluoromethanesulfonanilides against *D. farinae* (*Df*) and *T. putrescentiae* (*Tp*)

No.	Compound		Dose (mg/m <sup>2</sup> ) – Activity (%)	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<i>Df</i> 8 (mg/m <sup>2</sup> )	<i>Tp</i> 80 (mg/m <sup>2</sup> )
4	Cl	Me	+++	+++
5	Cl	Et	+++	+++
6	Cl	iPr	+++	+++
7	Cl	tBu	+++	+++
8	Cl	Ph	+++*	-
9	Br	Me	+++	+++
10	I	Me	+++	+++
11	Me	Me	+++*	-
12	NO <sub>2</sub>	Me	-	+++
13	OMe	Me	+	-
14	CF <sub>3</sub>	Me	-	+++
15	H	Me	+++*	-

+++ : 100% mortality, ++ : > 90% mortality, + : 70 – 90% mortality, - : Almost the same as untreated sample  
\* : 80 (mg/m<sup>2</sup>)

**Table 2** Miticidal activity of 2-alkoxycarbonyltrifluoromethanesulfonanilides against *C. moorei* (*Cm*)

Compound			Dose (mg/m <sup>2</sup> ) – Activity (%)
No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<i>Cm</i> 80 (mg/m <sup>2</sup> )
4	Cl	Me	+++
5	Cl	Et	+++
6	Cl	iPr	+++
7	Cl	tBu	+++
9	Br	Me	+++
10	I	Me	+++

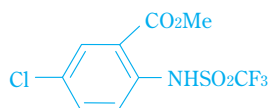
+++ : 100% mortality, ++ : > 90% mortality, + : 70 – 90% mortality, – : Almost the same as untreated sample

れた化合物11、13においても、低い活性しか見いだされなかった。

次に、ベンゼン環上2位のアルコキシカルボニル基に着目した。R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>程度の低級アルキル基である化合物では、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニいずれに対しても高い致死活性を示した。一方、これらに比べて立体的に大きなフェニルエステル8では、活性が低下した。

さらに、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニに対して高活性を示した化合物4 ~ 7、9、10は、ミナミツメダニ *Chelacaropsis moorei* に対しても同様に高活性を示した。この結果から、R<sub>2</sub>としては、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>程度の長さが最適であることが明らかとなった。

以上の各種塵性ダニに対する基礎活性、および更なる詳細な効力試験より、Fig. 4に示す化合物4が代表化合物として選抜され、新規屋内塵性ダニ防除剤アミドフルメト (パンダック®) として実用化されるに至った<sup>4)</sup>。

**Fig. 4** Structure of amidoflumet

## 物性および安定性

### 1. 物理化学的性質

アミドフルメトの物理化学的性質をTable 3に示す。アミドフルメトは微黄～白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノールなどの極性溶剤に易溶であるが、水には難溶である。融点は82 付近であり、融解の際、ア

**Table 3** Physical and chemical property of amidoflumet

Molecular formula	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S
Molecular weight	317.67
Appearance	Slightly yellow or colorless crystalline solid
Melting point	81 – 85°C
Vapor pressure	ca. 1.51 × 10 <sup>-1</sup> Pa (Gas saturation method)
Acid dissociation constant	pKa = ca. 3.8
Distribution coefficient	logP = 2.13 (pH5, 24°C) (Ambient shake flask method) logP = 4.13 (pH1, 24°C) (do.) logP = -0.28 (pH9, 24°C) (do.)
Solubility	Soluble in following solvents : Acetonitrile, N,N-Dimethylformamide, Acetone, Methanol, Ethanol
Thermal analysis	Endothermy observed at ca. 82°C Weight loss by vaporization began at around 80°C

ミドフルメトの分解はない。解離定数pKaは約3.8であり、pHが低くなるにつれ非イオン型の比率が増大することから水への溶解度が低くなる。各種pH (1, 5, 9) 溶液の1-オクタノール/水分配係数については、pHが低いほど1-オクタノール層に多く分配した。示差熱分析においては、80 付近で融解による吸熱および、重量減少が認められた。

### 2. 安定性

アミドフルメトは、25 °湿度60%で36ヶ月間及び40 °湿度75%で6ヶ月間保存しても安定であった。また、温度、湿度、光照射の影響もみられなかった。又、室温で3年間保存しても安定であった (Table 4)。

**Table 4** Stability of amidoflumet

Storage conditions	25°C	40°C	
	60%RH	75%RH	
	In the dark		In the dark
Storage period	36 months	6 months	
Container	Polyethylene bag	Polyethylene bag	
Content	Stable	Stable	
Storage conditions	50°C	25°C	25°C
		100%RH	1000 lux
	In the dark		In the dark
Storage period	3 months	3 months	50 days
Container	Glass vial (capped)	Glass vial (open)	Petridish covered with PVDC* film
Content	Stable	Stable	Stable

\* : Poly vinylidene chloride

また、各種の汎用溶剤中では概ね安定であるが、エタノール中では他の溶剤中よりも安定性は劣った (Table 5)。次いで、固体担体中での安定性について

調査した。加熱蒸散剤等の発泡剤の基材として使用されるアゾジカルボンアミド中で安定であり、他の担体タルク、シリカ中においても概ね良好な安定性を示した (Table 6)。

**Table 5** Stability of amidoflumet in various solvents as 1%w/v solution

Solvent	Recovery rate (%)*
Methanol	99
Ethanol	80
2-Propanol	100
Methylene chloride	100

\* : Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%

Storage condition : glass ampule, 60°C · 1 month

**Table 6** Stability of amidoflumet in various carriers as 1%w/w powder

Carrier	Recovery rate (%)*
Azodicarbonamide	100
Talc	96
Silica	98

\* : Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%

Storage condition : glass ampule, 60°C · 1 month

### 3. 金属への影響

アミドフルメトの適用が考えられる塵性ダニ駆除用加熱蒸散剤や全量噴射式エアゾール等は、部屋全体の空間を処理する製剤である。このタイプの製剤は、空气中に放出された有効成分が家具等に使用される金属に付着して、悪影響を及ぼす可能性がある。よ

**Table 7** Contact compatibility of amidoflumet with metal powder

Metal powder	Appearance after storage*
Iron	NA
Lead	NA
Copper	NA
Tin	NA
Zinc	NA
Aluminium	NA
Blonz	NA

Test sample : Amidoflumet 1.53mg + metal powder 0.03mg/cm<sup>2</sup> (filter paper)

\* : Packaged in aluminium-laminated polyethylene bag at 60°C for 1 month

\*\* : NA : Not affected

ってアミドフルメトの各種金属への影響を調査した。所定量のアミドフルメトを含浸させた濾紙に各種金属粉を載せて薄く広げ、この面を内側に二つ折りにし密封し所定条件で保存後、金属への影響を観察した。その結果、いずれの金属においてもアミドフルメトの接触による影響はみられなかった (Table 7)。

### 効力および製剤

#### 1. 基礎活性

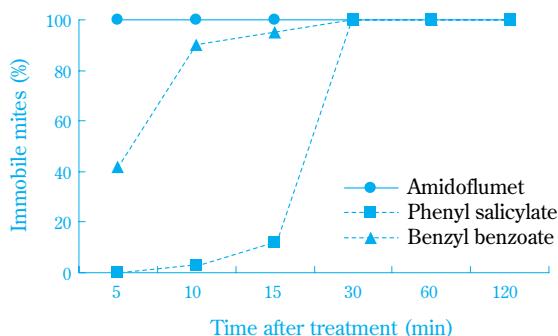
アミドフルメトの屋内塵性ダニに対するクリップ法による致死活性をTable 8に示す。この方法は薬剤を滴下処理した濾紙を袋状にし、中にダニを閉じ込め、1日後の致死活性を調べる方法で、供試ダニは必ず薬剤に接触し、また処理中に逃亡の心配もないことから、薬剤の基礎活性を計るのに適した方法である。アミドフルメトはコナヒョウヒダニに対し、いずれの処理薬量でも90%以上の高い致死率を示し、サリチル酸フェニルや安息香酸ベンジルより優れた活性を示した。一方、アミドフルメトのケナガコナダニに対する致死率は500mg/m<sup>2</sup>で100%であったが100mg/m<sup>2</sup>では約50%まで低下し、コナヒョウヒダニに対する活性に劣ったが、サリチル酸フェニルや安息香酸ベンジルとほぼ同等の活性であった。さらに、アミドフルメトはミナミツメダニに対し500mg/m<sup>2</sup>で100%の致死率を示したのに対し、サリチル酸フェニルや安息香酸ベンジルは500mg/m<sup>2</sup>でも全く致死活性を示さなかった。これらの結果から、アミドフルメトは3種の屋内塵性ダニの中ではコナヒョウヒダニに最も高い致死活性を示し、かつ防除の困難なミナミツメダニに対しても高い致死活性を有することが判明した。特に後者はアミドフルメトの屋内塵性ダニ剤としての効力面での大きな特徴である。

**Table 8** Lethal activity of amidoflumet against house dust mites at 500, 100, and 20mg/m<sup>2</sup> by filter paper contact method

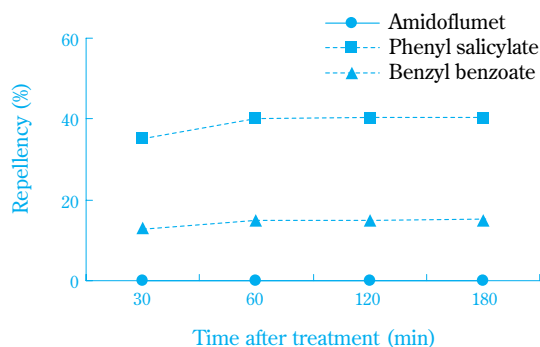
Compound	<i>D. farinae</i>			<i>T. putrescentiae</i>			<i>C. moorei</i>		
	500	100	20	500	100	20	500	100	20
Amidoflumet	100	99	94	100	47	1	100	63	18
Phenyl salicylate	100	45	28	100	51	6	0	-	-
Benzyl benzoate	100	19	6	100	69	1	0	-	-

塵性ダニによる刺咬の被害を最小限に抑えるために、薬剤の速効性は効力面から極めて重要な要因である。また、塵性ダニ剤の場合、薬剤に忌避性がある

ると薬剤処理により一時的にダニは逃避するが、薬効が切れたらまた元の場所に戻ってくる可能性があり、速効的で忌避性のない薬剤が望まれる。そこで、アミドフルメトの速効性、忌避性を、コナヒョウヒダニを用いた濾紙接触法（処理量は800mg/m<sup>2</sup>）で調べた。その結果、まず速効性については、アミドフルメトでは処理5分後には全ての個体が活動を停止した（Fig. 5）。一方、サリチル酸フェニルおよび安息香酸ベンジルでは、処理5分後では50%以上の個体が活動していたが、30分後には両剤において全ての個体の活動は停止した。次に忌避性は、処理した濾紙のまわりに塗った粘着剤にトラップされたダニを数えることにより調べた。その結果、サリチル酸フェニルが約40%の、安息香酸ベンジルが約15%の忌避性を示したのに対し、アミドフルメトは800mg/m<sup>2</sup>でも全く忌避性を示さなかった（Fig. 6）。以上より、アミドフルメトは極めて速効的に塵性ダニに作用し、高い致死活性を示すことが明らかとなった。



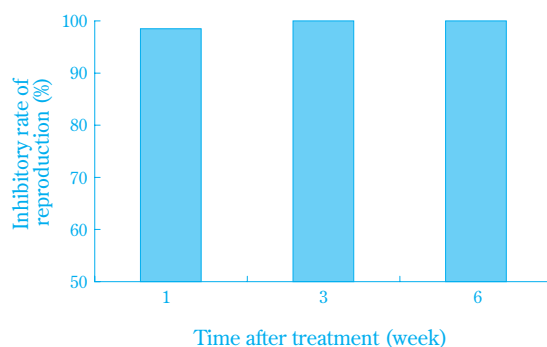
**Fig. 5** Action speed of amidoflumet against *D. farinae* by paper contact method. Application dose of each compound was 800 mg/m<sup>2</sup>



**Fig. 6** Repellency of amidoflumet against *D. farinae* by paper contact method. Application dose of each compound was 800 mg/m<sup>2</sup>

## 2. シート剤

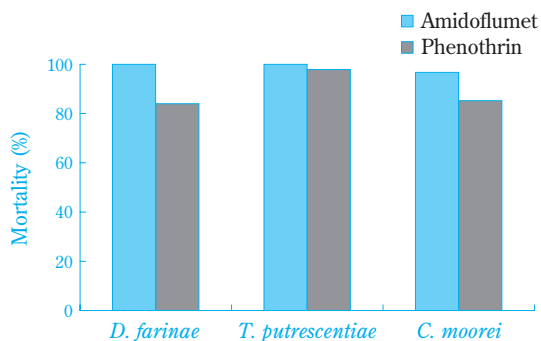
塵性ダニが生息するカーペットや畳の下に薬剤を処理したシートを敷いて塵性ダニを防除するシート剤は、長期にわたる効力持続が期待できる極めて省力的な防除法である。そこで、市販のシート剤と同じクラフト紙に薬剤を塗布したシート剤を作製し、その上にカーペット片を置き、コナヒョウヒダニを放ち、密度推移を調べた。その結果、カーペット1m<sup>2</sup>あたりアミドフルメト500mg処理で、1週間後で98.5%、3、6週間後でそれぞれ100%の増殖抑制率という極めて高い効力を示し、簡易試験ながらシート剤の有効性が証明された（Fig. 7）



**Fig. 7** Effect of amidoflumet on *D. farinae* population on carpet by sheet method. Application dose of amidoflumet was 500 mg/m<sup>2</sup>

## 3. エアゾール剤

エアゾール剤は、使用が簡便で速やかな効果が期待できる製剤である。塵性ダニ用のエアゾール剤も既に市販されており、ノズルの先端を畳にさして処理できるように工夫されているものもある。ここではアミドフルメトのエアゾール剤のコナヒョウヒダ



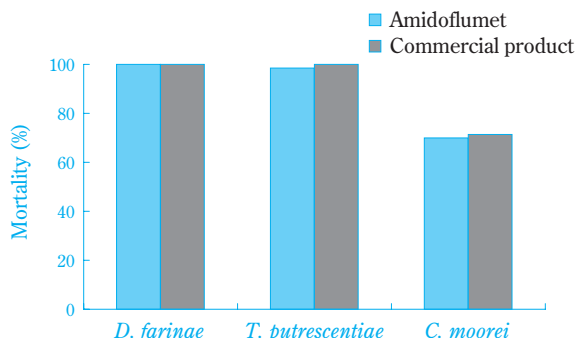
**Fig. 8** Efficacy of amidoflumet against house dust mites on glass dish by aerosol spray method. Application doses of amidoflumet and phenothrin were 62 and 65 mg/m<sup>2</sup>, respectively

二、ケナガコナダニ、ミナミツメダニに対する効力について、ピレスロイド系殺虫剤であるフェノトリンと比較した（Fig. 8）。試験用エアゾール剤は、各有効成分を一号灯油に混合し、噴射剤のジメチルエーテルを充填、有効成分を完全に溶解することで調製した。床面1m<sup>2</sup>あたり62mgのアミドフルメト処理で、コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニ、ミナミツメダニの1日後の致死率はそれぞれ100%、100%、96.7%であり、65mg処理のフェノトリンに優る効力を示した。なお、アミドフルメトはいずれのダニに対しても忌避性をほとんど示さなかったが、フェノトリンでは忌避性が見られた。

#### 4. 加熱蒸散剤

製剤中の有効成分を一度に全量放出することで大空間を処理し、そこに生息する害虫を防除するものとして、燻煙剤、加熱蒸散剤、全量噴射式エアゾール剤（TRA）がある。前2者は燃烧熱や化学反応熱、さらに熱により発生するガスで有効成分を放出させる製剤である。後者は噴射ガスと有効成分を含む原液とを一度に全量放出する製剤である。熱分析によると、アミドフルメトは80℃近辺から重量減少が始まり、180℃までにほぼ全量が揮発する。このように比較的低い温度で効率良く揮発する特性から、アミドフルメトは、燃烧反応を伴い製剤内部が非常に高温になる燻煙剤よりも、より低い温度で有効成分を揮散させる加熱蒸散剤が適していると考えられた。そこで、アミドフルメトの加熱蒸散剤を調製し、市販の製品を対照剤として準実地試験を行った。

アミドフルメト原体0.5gを、アゾジカルボンアミドを配合した発泡顆粒に均一に含浸させて顆粒剤を調製した。この顆粒剤を、発熱材（酸化カルシウム）を外側に配した金属容器内に入れ試験用加熱蒸散剤を調製した。ラージチャンバー（縦×横×高さ：4×3×2.3m = 28m<sup>3</sup>の実験用大型チャンバー）内で発熱



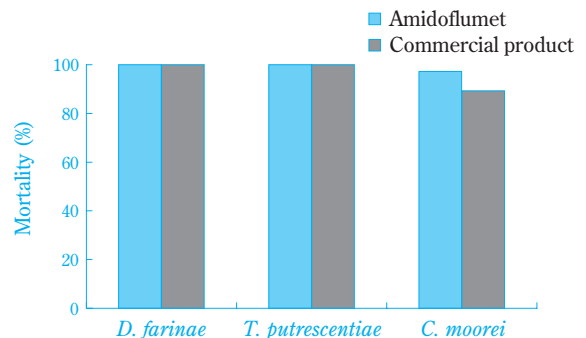
**Fig. 9** Efficacy of amidoflumet against house dust mites on a glass dish by fumigation. A commercial product contained phenothrin and methoxadiazone

材と水との反応により発泡顆粒を加熱、アミドフルメトを蒸散させ、カーペットに接種したコナヒョウヒダニに対する効力を調べたところ、市販の製品とほぼ同等の効力が得られ（Fig. 9）、アミドフルメトの加熱蒸散剤の有効性が確認された。

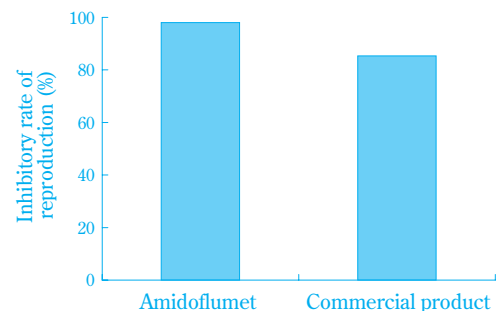
#### 5. 全量噴射式エアゾール剤（TRA）

加熱蒸散剤と同じく大空間を処理する製剤である全量噴射式エアゾール剤におけるアミドフルメトの実用効力を検討した。アミドフルメト原体0.5gをイソプロピルアルコールと一号灯油の混合液に溶解し、噴射剤としてジメチルエーテルを用いた試験用全量噴射式エアゾール剤を調製した。コナヒョウヒダニ、ケナガコナダニ、ミナミツメダニを入れたガラスシャーレ、およびコナヒョウヒダニを接種したカーペットをラージチャンバー内に設置し、試験用エアゾール剤を全量噴射し、ガラスシャーレは処理1日後に、カーペットは処理4日後にダニ数を調査した。

その結果、アミドフルメトはガラスシャーレ上のコナヒョウヒダニ、ケナガコナダニに対し100%の致死率、ミナミツメダニに対しても97%の高い致死率を示



**Fig. 10** Efficacy of amidoflumet against house dust mites on a glass dish by total release aerosol. A commercial product contained phenothrin and methoxadiazone



**Fig. 11** Efficacy of amidoflumet against *D. farinae* on carpet by total release aerosol. A commercial product contained phenothrin and methoxadiazone

した (Fig. 10)。また、カーペット内のコナヒョウヒダニに対しても98%の高い増殖抑制率を示した。これらの効力は市販の製剤とほぼ同等であり (Fig. 11) 全量噴射式エアゾール剤の有効性が確認できた。

以上のように、アミドフルメトは、代表的な屋内塵性ダニであるコナヒョウヒダニやケナガコナダニに速効的に作用して高い致死活性を示し、かつ、これまで既存化合物では防除の困難であったミナミツメダニに対しても高い致死活性を有することが明らかとなった。さらに、アミドフルメトは、シート剤、エアゾール剤、加熱蒸散剤、全量噴射式エアゾール剤など多くの剤型に調製できることから、塵性ダニ防除への寄与が期待されている。

## 製造法

アミドフルメトはトリフルオロメタンスルホンアニリド化合物であり、Fig. 12に示すように、5-クロロアントラニル酸メチルとトリフルオロメタンスルホン酸無水物との反応により製造できる。

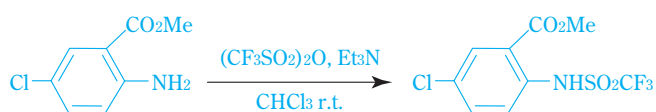


Fig. 12 Synthetic route to amidoflumet

## 代謝・薬理・毒性

### 1. 代謝

<sup>14</sup>C 標識したアミドフルメト (<sup>14</sup>C-アミドフルメト) を用いてラットにおける体内動態について検討した。

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-アミドフルメトを5mg/kgおよび100mg/kgの割合で単回経口投与すると、投与したア

ミドフルメトは比較的速やかに吸収、代謝され、投与後7日間でほぼ定量的に体外へと排泄された (総排泄率は投与放射能量の96.1~100%)。投与した放射能の器官・組織からの消失が雄に比べて雌で緩徐であったが、投与後7日目の器官・組織中における放射能残留量は雌雄とも極めて少なかった。

アミドフルメトは、エステル加水分解により生じた安息香酸誘導体のアミドフルメト BA、そのグルクロン酸抱合体であるアミドフルメト BA glucuronide およびグルコース抱合体であるアミドフルメト BA glucoside に代謝され (Fig. 13) 糞 (胆汁) および尿中に排泄された。胆汁中に排泄されたアミドフルメト BA glucuronide は、消化管内で加水分解された後、一部はアミドフルメト BA として糞中に排泄されるが、一部は再吸収され腸肝循環していることが明らかとなった。主要排泄経路には性差が認められ、雄では尿中排泄 (投与後7日間での排泄率: 尿; 67.0~68.8%、糞; 27.5~29.7%)、雌では胆汁を経由した糞中排泄 (投与後7日間での排泄率: 尿; 35.3~49.9%、糞; 43.3~59.1%) が主要排泄経路であった。この性差は、アミドフルメト BA glucuronide を肝臓から全身循環血中あるいは胆汁中へ排泄する振り分けの性差に起因しているものと考えられた。また、投与した放射能の器官・組織からの消失が雄に比べて雌で緩徐であったのは、腸肝循環の寄与が雄に比べて雌で大きかったためと考えられた。

### 2. 一般薬理

アミドフルメトの一般薬理試験をラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いて検討した。一般症状および行動において、自発運動低下、筋緊張低下、触逃避反応低下が発現した。中枢神経系に対し、自発運動量低下、睡眠延長、体温上昇を示し、自律神経系・平滑筋においてはヒスタミン、セロトニンおよびバリウム収縮に対し抑制作用を示した。呼吸・循環器系に対しては、呼吸数増加、心拍数増加、血流

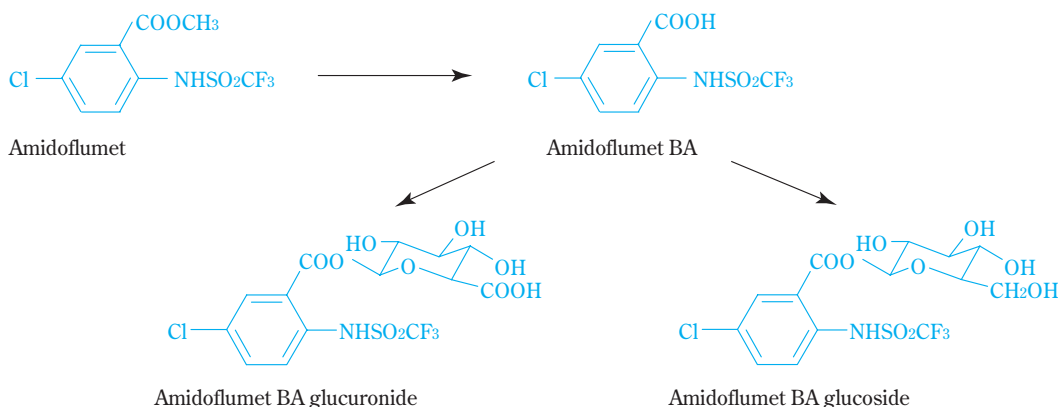


Fig. 13 Metabolic reaction of amidoflumet in rats

量増加、心電図におけるPR間隔短縮作用が認められた。水および電解質代謝に対して、尿量増加、尿中ナトリウムおよびクロール排泄量の増加が認められた。これらの作用は、いずれも低用量では認められず、また、*in vivo*試験における変化はいずれも可逆性であった。

### 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200mg/kg、雌で140mg/kgであった。しかし、イヌでは雌雄ともに嘔吐が認められたため概略の致死量は評価できなかった。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で雌雄ともに5440mg/m<sup>3</sup>を上回った（Table 9）。主な症状としてラットでは自発運動減少、失調性歩行、呼吸不規則、イヌでは振戦、痙攣などの神経症状が認められた。

**Table 9** Acute toxicity of amidoflumet

Species	Administration route	Dose	Approximate lethal dose
Rat	Oral	Male : 100–750 mg/kg	Male : 200 mg/kg
		Female : 100–540 mg/kg	Female : 140 mg/kg
Rat	Dermal	2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat	Inhalation	5440 mg/m <sup>3</sup>	> 5440 mg/m <sup>3</sup>
Dog	Oral	80, 400, 2000 mg/kg	Undetermined due to vomiting in both sexes

#### (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、アミドフルメトは肝臓、水・電解質代謝、骨髄および赤血球系に対して回復性のある影響が認められた。

肝臓に対する影響は、ラット、イヌともに認められ、ラットでは肝臓重量の増加、肝細胞肥大が認められた。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<sup>5), 6)</sup>とよく類似しており、代謝試験の結果、アミドフルメトは肝臓において代謝されることが明らかとなっていることから、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。さらに、ラットでは肝細胞空胞化（脂肪空胞）がみられ、ラット、イヌともに血液生化学的検査において総コレステロール、リン脂質、トリグリセライドの低下が認められており、脂質代謝にも影響することが明らかとなった。なお、いずれの変化も回復性が認められた。

水・電解質代謝に対する影響として、ラットで飲

水量および尿量の増加、副腎皮質球状帯細胞肥大、尿のpH低下、クロールおよびカリウム排泄量の低下など体液平衡への影響を示唆する変化が認められ、イヌでは血清ナトリウムの低下が認められた。一般薬理試験においても、尿量増加、尿中ナトリウムおよびクロール排泄量の増加が認められており、アミドフルメトが水および電解質代謝に対する作用を有することが示唆された。いずれの毒性試験においても腎臓に器質障害性の変化は認められず、毒性学的に重篤な変化ではないと考えられた。また、これらの変化は休薬による回復性が示された。

骨髄では、ラットにおいて軽度な造血細胞の減少および脂肪細胞の増加が認められた。必ずしも循環血の変動を伴うものではなく、骨髄細胞の分化・増殖への直接的作用に起因している可能性は低く、アミドフルメト投与によって摂餌量低下を伴う体重増加抑制が認められたことから、低栄養状態に関連した二次的な変化の可能性が推察された。

血液に対する影響はラット、イヌともに認められた。ラットでは赤血球数、ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度および血小板数の軽度な低下が、イヌではヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の軽度な低下が認められ、赤血球のヘモグロビン合成系に対し阻害作用を有する可能性が考えられた。しかしながら、その変化の程度はいずれも軽度であり、全身状態を悪化するような重篤な変化ではなく、また、休薬による回復性が認められた。

この他、反復投与吸入毒性試験の結果、喉頭に上皮過形成と角化、軟骨壊死、扁平上皮化生および皮下組織の炎症細胞浸潤が認められた。これらの変化は、刺激性を有する物質をラットに吸入曝露した

**Table 10** Subacute and chronic toxicity of amidoflumet

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL
Rat	Oral (in diet), 1 month	100, 1000, 5000, 10000 ppm	Male : 1000 ppm (62 mg/kg/day) Female : 1000 ppm (66 mg/kg/day)
			927 µg/m <sup>3</sup> (effects on larynx)
Rat	Inhalation, 28 days	927, 4460, 8170, 30500 µg/m <sup>3</sup>	30500 µg/m <sup>3</sup> (effects on whole body)
Dog	Oral (capsule), 90 days	1, 3, 30 mg/kg	Male : 3 mg/kg/day Female : 1 mg/kg/day
Rat	Oral (in diet), 6 months	60, 100, 1000, 8000 ppm	Male : 1000 ppm (47 mg/kg/day) Female : 1000 ppm (59 mg/kg/day)



際にしばしば認められること<sup>7), 8)</sup>、また、いずれも休業による回復性が認められたことから、刺激性による局所的かつ回復性のある影響であると考えられた。

(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、ならびに、ラットにおける出生前および出生後の発生ならびに母体の機能について検討した (Table 11)。

ラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、被験物質投与に関連した受胎能および初期胚発生への影響は認められなかった。

ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験では、胎児体重の減少、骨格変異（波状肋骨および腰肋骨）の増加ならびに骨化進行度の低値が認められた。ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験では、摂餌量の低下に関連した二次的な影響と考えられる流早産<sup>9)</sup>がみられたほか、早期死亡胎児の発現率の高値が認められた。しかしながら、いずれも母動物に毒性発現がみられる高用量でのみ認められた変化であった。また、いずれの試験においても催奇形性作用は認められなかった。

ラットの出生前および出生後の発生に関する試験では、母動物毒性が発現した用量におけるF1出生児の体重増加抑制がみられた以外、母動物の生殖機能ならびに出生児の成長、発達および生殖機能に影響はみられなかった。

(4) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximiza-

tion法) および全身性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

ウサギを用いて皮膚および眼に対する刺激性について検討した結果、いずれも軽度の刺激性のみ認められ、実際の使用条件では問題にならないと考えられた。

(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の培養細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験および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 12)。

Table 12 Mutagenicity of amidoflumet

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535 and TA 1537	Negative
	<i>E. coli</i> : WP2uvrA -S9 mix : 156 - 5000 µg/plate +S9 mix : 39.1 - 5000 µg/plate	
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster lung cell (CHL/IU) Short treatment : -S9 mix : 400, 600, 800 µg/ml +S9 mix : 200, 400, 600 µg/ml	Negative
	Continuous treatment (-S9 mix) : 24-hour : 20, 40, 80 µg/ml 48-hour : 10, 20, 40 µg/ml	
Micronucleus	Mouse (CD-1, 8-week old) 62.5, 125, 250 mg/kg (single oral administration)	Negative

Table 11 Developmental and reproductive toxicity of amidoflumet

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 : 4 weeks before mating to termination (sacrifice) Female : 2 weeks before mating to day 7 of gestation	Male : 10, 30, 200 Female : 10, 30, 100	Systemic NOAEL Male & Female: 30 Reproductive NOAEL Male : 200 Female : 100
		Oral (gavage) Days 6-19 of gestation	4, 20, 100	Developmental Maternal Systemic NOAEL : 4 Reproductive NOAEL : 100
Effects on embryo-fetal development	Rabbit	Oral (gavage) Days 6-28 of gestation	10, 30, 100	Developmental Maternal Systemic NOAEL : 30 Reproductive NOAEL : 30
	Rat	Oral (gavage) Day 6 of gestation to day 20 of lactation	4, 20, 100	Developmental Maternal Systemic NOAEL : 4 Reproductive NOAEL : 100

## (7) 魚毒性

コイを用いて止水式で48時間曝露試験を実施した。その結果、48時間のLC<sub>50</sub>値は6.0mg/lであった。

## おわりに

住友化学(株)が開発した屋内塵性ダニ防除剤アミドフルメト(パンダック®)は、既存のダニ剤にない新規な作用性を示し、従来の薬剤に比べて、塵性ダニ類全般に対し高い致死効力と速効性を有し、さらにこれまでの薬剤では防除が困難であったツメダニ類にも高い致死効力を示す。さらに、アミドフルメトは安定性に優れ、各種製剤に適用可能であり、実使用場面においても高い安全性を有している。これらの特長からアミドフルメトは、屋内塵性ダニ防除剤の有効成分の一つとして実用化されており、今後ともニーズの高まる屋内塵性ダニ特効剤として、大きく期待されている。

## 引用文献

- 1) G. W. Wharton, *J. Med. Entomol.*, **12**, 577 (1976).
- 2) 水谷 澄, *生活と環境*, **36** (6), 66 (1991).
- 3) 住友化学工業(株), 特開昭57-156407 (1982).
- 4) T. Mori, Y. Takada, M. Hatakoshi and N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68** (2), 425 (2004).
- 5) P. Greaves, "Chapter VIII, Digestive system, Liber Histopathology of preclinical toxicity studies", Elsevier, Amsterdam (1990), p.393.
- 6) 前川 照彦, 林 裕造 編, "毒性試験講座 毒性病理学", 地人書館 (1991), p.136.
- 7) D. J. Lewis, *Toxicol. Pathology*, **19**, 352 (1991).
- 8) C. J. Hardy, D. W. Coombs, D. J. Lewis and H. J. Klimisch, *Fundam. Appl. Toxicol.* **38**, 143 (1997).
- 9) T. Matsuzawa, N. Nakata, I. Goto and M. Tsushima, *Toxicology*, **22**, 255 (1981).

## PROFILE



森 達哉

Tatsuya MORI

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



田中 康順

Yasuyori TANAKA

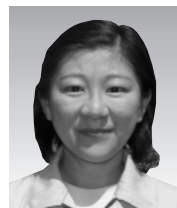
住友化学株式会社  
生活環境事業部  
主任部員  
(現職：住化ライフテック株式会社)



松尾 憲忠

Noritada MATSUO

住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
シニアリサーチスペシャリスト  
農学博士



於勢 佳子

Keiko OSE

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主任研究員



波多腰 信

Makoto HATAKOSHI

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