

衣料用防虫剤プロフルトリン (フェアリテール®)の発明と開発

住友化学(株) 農業化学品研究所
氏原 一哉
菅野 雅代
中田 一英
有機合成研究所
岩倉 和憲
生産技術センター
西原 圭一*
生物環境科学研究所
加藤 日路士

Discovery and Development of Profluthrin (Fairytale®), a New Active Ingredient of Moth Proofers

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Kazuya UJIHARA
Masayo SUGANO
Kazuhide NAKADA
Organic Synthesis Research Laboratory
Kazunori IWAKURA
Process & Production Technology Center
Keiichi NISHIHARA
Environmental Health Science Laboratory
Hiroshi KATOH

Profluthrin (Fairytale®), a newly discovered insecticide from Sumitomo Chemical Co., Ltd., provides high efficacy against fabric pests and also has relatively high vapor pressure and low mammalian toxicity, which means Profluthrin has various superior properties as an active ingredient of moth proofers. In addition, it has excellent activity against sanitary pests like flies, mosquitoes and cockroaches. Profluthrin was launched in 2004 in Japan, and several companies have adopted it for their household insecticide products. In this report we will introduce the outline of the new synthetic pyrethroid Profluthrin.

はじめに

今日のように繊維の防虫に対する知見が知られる以前の時代は、絹糸、羊毛、毛皮などで作られた衣料品が受ける虫食いの被害は膨大なものであった。その対策としては虫干しといった方法が知られていたものの、その効果はきわめて限定されたものである。19世紀末から、クスノキの衣装箱に入れた衣料や、ある種の染料によって染色された繊維が虫食いされにくいという経験に触発され、繊維の保護に関

する研究が活発に行われた結果、ショウノウ、ナフトレン、パラジクロロベンゼンといった化合物が衣料用防虫剤の有効成分として優れた性質を持っていることが見出された。住友化学(株)は、それ以前の衣料用防虫剤に比べて低薬量で効力を発揮するエンベントリン (ペーパーズリン®) を発明、開発し、1983年に上市している。これらの衣料用防虫剤の普及により、現在、衣料の虫食いの被害は以前に比べて劇的に減少している。

我々は、近年のできるだけ薬剤を使わずに害虫を防除したいという、いわゆる“レスケミカル化志向”のさらなる高まりに応えるべく、より高性能な殺虫剤・防虫剤の探索研究を重ねた結果、衣料用防虫剤として

* 現職：大阪工場

優れた性質を持つとともに、不快害虫や衛生害虫にも優れた効果を示す新規ピレスロイド化合物プロフルトリン (フェアリテール®) (Fig. 1) を見出した。本稿では、プロフルトリン (フェアリテール®) の発明の経緯、各種製剤の特性、衣料害虫、不快害虫、衛生害虫に対する効力、実用試験、物理化学的性質、製造法および安全性について紹介する。

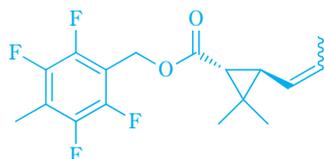


Fig. 1 Structure of Profluthrin (Fairytale®)

発明の経緯

1909年の藤谷らによるシロバナムシヨケギク (通称、除虫菊) の花からの殺虫性のエステル—天然ピレトリン—の単離の報告から100年が経過した¹⁾。天然ピレトリンは、害虫に対して高い殺虫活性を示す一方、哺乳類に対しては低毒性であり、さらに、速効性かつ加熱蒸散性があるため、古くから蚊取り線香などの有効成分として使用されてきた。しかし、天然ピレトリンは光や熱に対する安定性が十分ではないため、主な適用分野は屋内用に限定されていた。また、農産物を原料とするためその供給量は天候に左右されやすい一方、その有効成分の構造 (Fig. 2) は比較的複雑であるため、その化学合成による供給も困難である。これらの問題を解決するため、天然ピレトリンの構造を変換し、より有用な殺虫剤を探索する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 (合成ピレスロイド) が数多く発明されてきた。その結果、現在、合成ピレスロイドは、当初の用途である家庭用殺虫剤のみならず農業用殺虫剤をはじめ、さまざまな分野で使われている。

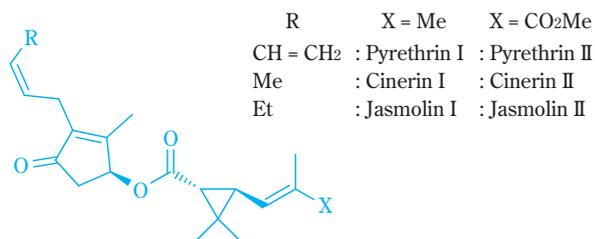


Fig. 2 Structures of six insecticidal constituents of natural pyrethrins

住友化学(株)は、商業的に初めて成功した合成ピレスロイドであるアレスリン (ピナミン®) の工業的な合成を1953年に確立し、その後も、*d*-テトラメトリン (ネオピナミンフォルテ®)、*d*-アレスリン (ピナミンフォルテ®)、プラレトリン (ETOC®)、フェノトリン (スミスリン®)、イミプロトリン (プラル®)、メトフルトリン (エミネンス®) など、数多くの合成ピレスロイドを発明、開発してきた。それらの化合物は、世界各国で家庭用殺虫剤として広く使用され、生活空間をより快適なものとすることに貢献している。

さて、家庭用殺虫剤の一つのカテゴリーとして、衣類用防虫剤がある。タンス等の中に設置して、繊維製品の被害を防止する製品群を総称するが、従来、それらの有効成分としては、ショウノウなどの天然製油や、ナフタレン、パラジクロロベンゼンなど、非常に蒸散性が高い化合物が用いられてきた。これらの高蒸散性化合物が衣類用防虫剤の有効成分として用いられる理由は、タンス内の数ヶ所に設置した製剤から何ら人工的エネルギー (電気、熱など) を加えることなく、タンス全体に有効成分を拡散させる必要があるからである。

一方、通常のピレスロイドはイガ、コイガ、ヒメカツオブシムシなどの衣料の虫食いの原因となる虫 (衣料害虫) に対して高い殺虫活性を持っているものの、その蒸散性は低く衣料用防虫剤へ適用しても実用的な活性を示さない。そこで、住友化学(株)では蒸散性に着目したピレスロイドの構造変換の研究を行い、その結果、常温揮散性と衣類害虫に対する高い活性を併せ持つ化合物エンベントリン (ベーパーズリン®) (Fig. 3) を見出した。エンベントリンは、

- ・防虫効果だけでなく、高い殺虫効果と害虫の卵に対する孵化阻害効果がある。
- ・従来の防虫剤に比べて大幅に低い薬量で効果を発揮する。
- ・従来の防虫剤と併用が可能。
- ・ほとんど匂いがない。

といった特長があるため、従来の防虫剤が使用できなかった場面にも適用されている。

一方、住友化学(株)では蚊に対して優れた防除活性を示す新規ピレスロイド化合物メトフルトリン (エミネンス®) (Fig. 3) を発明する過程で、ノル菊酸エステルと呼ばれる化合物群の一部が常温蒸散条件下で優れた防虫活性を有するという事を見出している²⁾。我々は、ノル菊酸エステルの高い蒸散性と防虫活性に注目し、この化合物群を衣料用防虫剤としても評価することにした。その結果、プロフルトリン (フェアリテール®) が、衣料用防虫剤の有効成分として優れた性質を持つことを見出した。

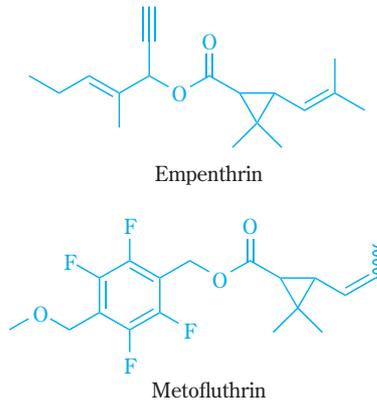


Fig. 3 Structures of Empenthrin (Vaporthrin®) and Metofluthrin (SumiOne®)

製造法

プロフルトリンは、Fig. 4に示すとおり、ノル菊酸誘導体と2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジルアルコールとの反応により製造することができる。具体的には、酸ハロゲン化物 (X=ハロゲン) とアルコールとの縮合反応、カルボン酸 (X=OH) とアルコールとの脱水反応、カルボン酸エステル (X=OR) とアルコールとのエステル交換反応などが挙げられる。

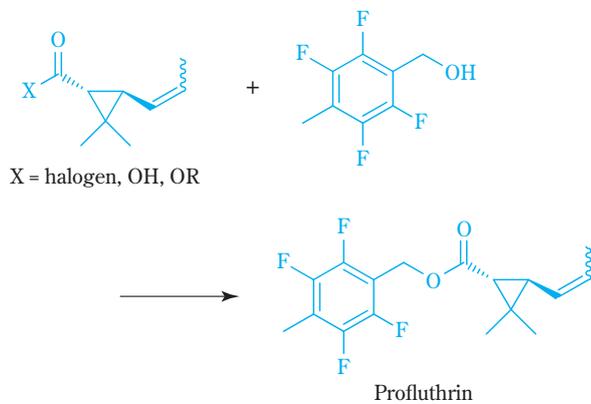


Fig. 4 Synthetic route to Profluthrin

これらの反応および各種中間体製造法を幅広く検討し、効率的にプロフルトリンを得る工業的製造方法を確立した。

効力

1. 衣料害虫に対する基礎効力

衣料の虫食いの原因となる代表的な衣料害虫であるヒロゾコガ科のイガ (*Tinea translucens*)、コイガ (*Tineola bisselliella*) およびカツオブシムシ科のヒメカツオブシムシ (*Attagenus unicolor*) について、その基礎的な殺虫効力を調べた。

(1) 衣料害虫に対する致死効果

プロフルトリンの衣料害虫に対する致死活性を局所施用法にて調べ、EZ-エンペントリンと比較した。プロフルトリンのコイガ幼虫に対する効力は、EZ-エンペントリンの約4倍であり、イガ幼虫に対してはEZ-エンペントリンの5倍以上の効力であった。ヒメカツオブシムシ幼虫に対しては、EZ-エンペントリンの約8倍の効力を示し、プロフルトリンは各種衣料害虫の幼虫に対して高い致死活性を有することがわかる (Table 1)。

Table 1 Efficacy of Profluthrin against fabric pests by topical application method (LD₅₀ [µg/larva])

| | Profluthrin | EZ-Empenthrin |
|-----------------------------|-------------|---------------|
| <i>Tineola bisselliella</i> | 0.055 | 0.23 |
| <i>Tinea translucens</i> | 0.061 | 0.34 |
| <i>Attagenus unicolor</i> | 0.23 | 1.8 |

(2) 衣料害虫に対する蒸散効果

プロフルトリンの衣料害虫に対する蒸散効果を調べるため、約1L容のカップを用いた小空間試験 (Fig. 5) を行い、EZ-エンペントリンと比較した。

プロフルトリンはコイガ幼虫およびイガ幼虫に対してEZ-エンペントリンの約4倍の効力を示し、ヒメカツオブシムシ幼虫に対しては、EZ-エンペントリンの8倍以上の高い効力を示し (Table 2)、プロフルトリンは衣料害虫の幼虫に対して高い蒸散効果を有することが明らかとなった。

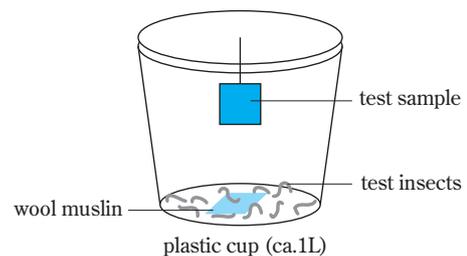


Fig. 5 Vapor action test method

Table 2 Efficacy of Profluthrin against fabric pests by vapor action test method (LD₅₀ [µg/cup])

| | Profluthrin | EZ-Empenthrin |
|-----------------------------|-------------|---------------|
| <i>Tineola bisselliella</i> | 2.6 | 11 |
| <i>Tinea translucens</i> | 6.3 | 25 |
| <i>Attagenus unicolor</i> | 11 | 93 |

2. 衣料害虫に対する実効効力

プロフルトリンを衣料用防虫剤の有効成分として利用する場合、その製剤は実用場面では衣料品が入った衣装箱やダンスなどで使用される。そこで、実用場面を想定した各種の効力試験を行った。

(1) 衣装箱・引き出しにおける孵化阻害効果

洋服を収納した衣装箱（約50L容）に薬剤を含浸させた濾紙を設置し、所定期間経過ごとにコイガ卵に対する防除効果を調査することにより、衣装箱・引き出しでの使用を想定した実効効力の評価を行った（Fig. 6）。

プロフルトリンは20mg（10mg処理の濾紙製剤2個設置）の処理量においてコイガ卵に対して、試験開始1ヶ月後から6ヶ月後まで高い防除効果（孵化阻害効果および孵化幼虫致死効果）を示した。この効果は5倍量（50mg処理の濾紙製剤2個設置）のEZ-エンペントリンとほぼ同等であり、パラジクロロベンゼン80g（4gタブレット2個入り、10包設置）に大幅に優る効果であった（Fig. 7）。

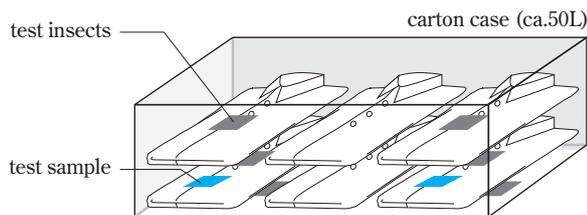


Fig. 6 Drawer test method against fabric pests

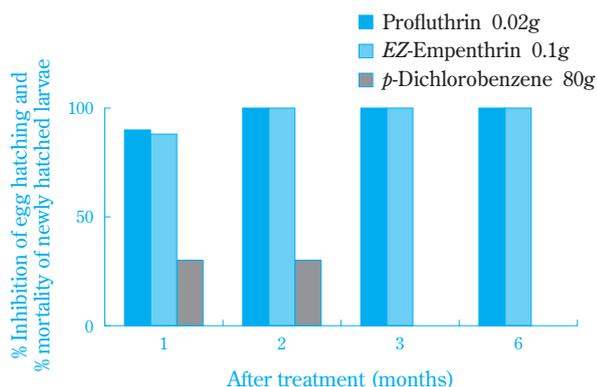


Fig. 7 Practical efficacy of Profluthrin against common clothes moth (*Tineola bisselliella*) in a drawer test

(2) 洋服ダンスにおける孵化阻害効果

洋服ダンスでの使用を想定し、簡易ダンスを用いて衣料害虫のひとつであるコイガに対する実効効力評価を行った（Fig. 8）。

プロフルトリンは0.1gの処理量においてコイガ卵に対して試験開始1ヶ月後から6ヶ月後まで100%の防除率（孵化阻害率及び孵化幼虫苦死虫率）を示した。これは5倍量のEZ-エンペントリンと同等の防除効果であった。一方、パラジクロロベンゼンは120g処理でも試験開始から6ヶ月間において十分な効果を示さなかった（Fig. 9）。

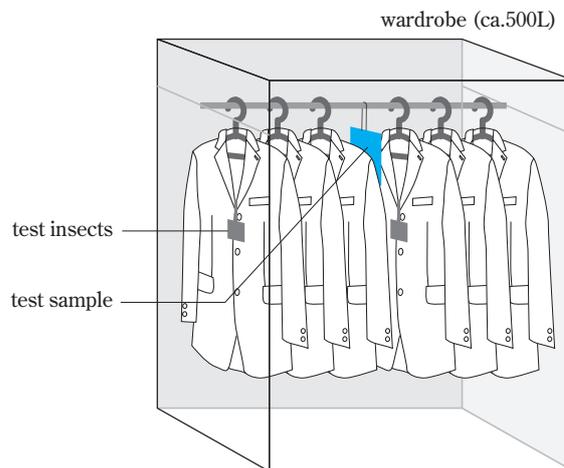


Fig. 8 Wardrobe test method

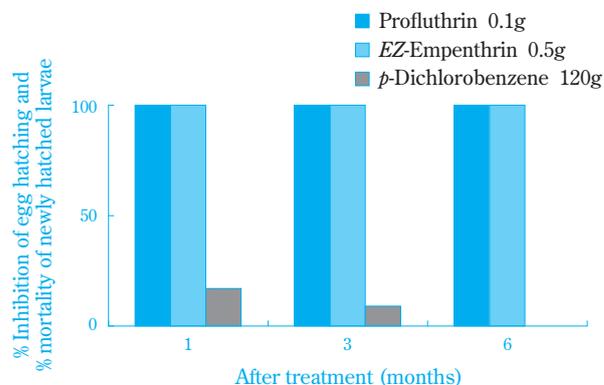


Fig. 9 Practical efficacy of Profluthrin against common clothes moth (*Tineola bisselliella*) in a wardrobe test

(3) 衣料害虫に対する産卵抑制効果

衣類の虫食いは、イガ、コイガ、ヒメカツオブシムシなど害虫の成虫が飛来してダンスなどに侵入し、衣類に卵を産みつけ、孵化した幼虫が餌として繊維を食べるために起こる。そのため、従来は前述のような幼虫に対する殺虫活性や、衣類に産みつけられた卵の孵化を阻害する効果を、重要な評価基準としてきた。しかし、害虫による衣類の被害を防ぐには、成虫を衣類に近づけない、あるいは成虫に産卵させないことも重要であると考えられる。そこで、プロ

フルトリンの成虫に対する産卵抑制効果を28m³（6畳間の大きさに相当）の試験室において約700L容の簡易ダンスを用いて評価した（Fig. 10）。

薬剤を含浸させた濾紙を洋服と布の入った簡易ダンスに設置し、濾紙製剤を設置したものを処理区、濾紙製剤を設置しないものを無処理区として試験室内に設置すると同時に、供試虫（成虫）を試験室内に放し、所定期間後に布上の産卵数を観察した。その結果、プロフルトリンは、EZ-エンペントリンの1/5の薬量である100mg処理においてコイガ成虫、イガ成虫に対して高い産卵抑制効果を示した（Fig. 11）。

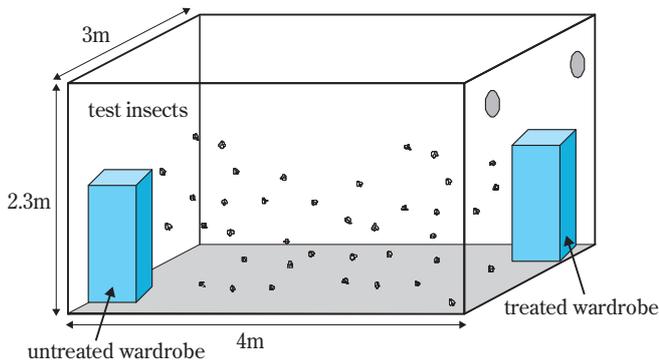


Fig. 10 Large chamber test method for inhibitory activity of oviposition

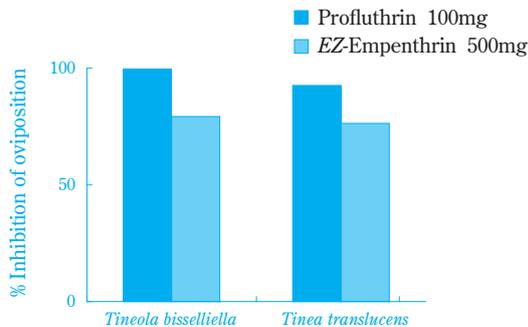


Fig. 11 Practical efficacy of Profluthrin against fabric pests in a large chamber test

プロフルトリンの産卵抑制効果は、従来の衣料用防虫剤とは異なる特徴である。さらに、その効果が製剤の設置直後から発現している点は注目される。

3. 衛生害虫、不快害虫に対する効力

プロフルトリンは、衣料害虫のみならず、衛生害虫（イエバエ、カ、ゴキブリなど）や不快害虫（チョウバエ、ショウジョウバエなど）にも高い効力を有する。

(1) 衛生害虫に対する致死効果

プロフルトリンの各種の衛生害虫に対する致死活性を局所施用法にて調べ、EZ-エンペントリンと比較した。

プロフルトリンはアカイエカ（*Culex pipiens pallens*）成虫、チカイエカ（*Culex pipiens molestus*）成虫、およびヒトスジシマカ（*Aedes albopictus*）成虫に対して高い致死効果を示し、EZ-エンペントリンに対する相対殺虫活性は約10~20倍であった。一方、イエバエ（*Musca domestica*）成虫に対する致死活性は、EZ-エンペントリンとほぼ同程度であり、チャバネゴキブリ（*Blattella germanica*）成虫に対しては、EZ-エンペントリンにやや優る致死効果であった（Table 3）。

Table 3 Efficacy of Profluthrin against sanitary pests by topical application method (LD₅₀ [µg/female adult])

| | Profluthrin | EZ-Empenthrin |
|-------------------------------|-------------|---------------|
| <i>Culex pipiens pallens</i> | 0.014 | 0.16 |
| <i>Culex pipiens molestus</i> | 0.0036 | 0.065 |
| <i>Aedes albopictus</i> | 0.0063 | 0.078 |
| <i>Musca domestica</i> | 0.18 | 0.24 |
| <i>Blattella germanica</i> | 6.1 | 9.3 |

(2) 常温揮散製剤による各種のカに対する効果

プロフルトリンの常温揮散製剤の各種のカに対するノックダウン効果を0.34m³容ガラスチャンバーにて調査し、EZ-エンペントリンと比較した（Fig. 12）。ノックダウン効果は、薬剤を含浸させた濾紙（0.17mg/cm²）をチャンバーの天井中央から吊すと同時に、供試虫（成虫）をチャンバー内に放し、所定時間経過毎にノックダウンしている虫数を観測して、半数の供試虫がノックダウンするまでの時間（KT₅₀）を計測した（Table 4）。

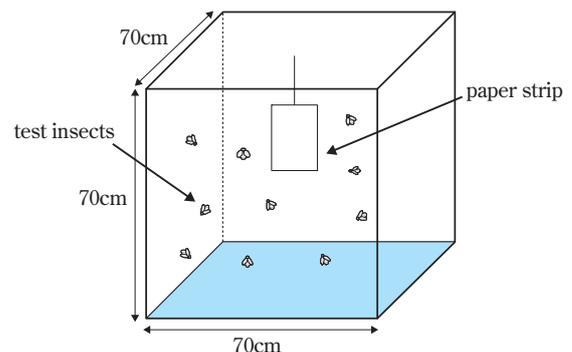


Fig. 12 Glass chamber test method

Table 4 Efficacy of Profluthrin against mosquitoes in a glass chamber test (KT₅₀ [min])

| Amount A.I. | Profluthrin | | | EZ-Emperthrin | | |
|-------------------------------|-------------|------|-------|---------------|------|-------|
| | 25mg | 50mg | 100mg | 25mg | 50mg | 100mg |
| <i>Culex pipiens pallens</i> | 11.7 | 10.6 | 7.1 | 20.1 | 18.6 | 14.4 |
| <i>Culex pipiens molestus</i> | 8.1 | 6.6 | 5.4 | 14.7 | 11.4 | 10.6 |
| <i>Aedes albopictus</i> | 4.4 | 4.2 | 3.0 | 9.2 | 6.4 | 7.4 |

プロフルトリンの常温揮散製剤はアカイエカ (*Culex pipiens pallens*) 成虫、チカイエカ (*Culex pipiens molestus*) 成虫、およびヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) 成虫に対して優れた速効性を発揮し、4分の1の薬量でEZ-エンペントリンに優るノックダウン効果を示した。

(3) 常温揮散試験における不快害虫に対する効果

プロフルトリンの不快害虫に対する蒸散効果を調べるため、小空間での常温揮散試験を行い、EZ-エンペントリンと比較した。

200mLポリカップに供試虫（成虫）を放し、カップ上部をネットで覆い、供試虫が直接に薬剤処理面に触れないようにした。このカップを逆さまにして、薬剤処理したアルミ皿の上ののせ、所定時間経過毎にノックダウン虫数を観察した (Fig. 13)。

プロフルトリンはオオチョウバエ (*Clogmia albipunctata*) 成虫およびキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) 成虫に対して同じ薬量でEZ-エンペントリンに優るノックダウン効果を示した (Table 5)。

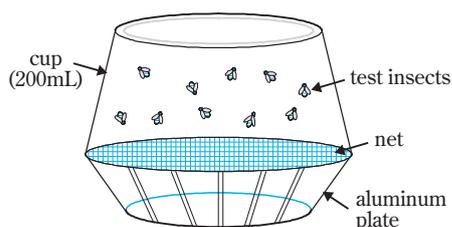


Fig. 13 Vapor action test method against nuisance pests

Table 5 Efficacy of Profluthrin against nuisance pests by vapor action test method (KT₅₀ [min])

| | Profluthrin | EZ-Emperthrin |
|---|-------------|---------------|
| <i>Clogmia albipunctata</i> (2mg/m ²) | 64.2 | 124.3 |
| <i>Drosophila melanogaster</i> (10mg/m ²) | 47.5 | 105.4 |

物性および安定性

1. 物理化学的性質

プロフルトリンの物理化学的性質を Table 6 に示す。プロフルトリンは微黄色～淡黄色透明な液体 (Fig. 14) である。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。粘度は 14.1 mPa・s (20°C) であり、取扱いが容易なレベルであると考えられる。蒸気圧は 10.3 mPa (25°C) であり、これはピ

Table 6 Physicochemical property of Profluthrin

| | |
|--------------------------|--|
| Molecular Formula | C ₁₇ H ₁₈ F ₄ O ₂ |
| Molecular Weight | 330.32 |
| Appearance | Pale yellow to light yellow clear liquid |
| Odor | Slightly characteristic odor |
| Density | 1.19g/mL (17.5°C) |
| Vapor Pressure | 10.3mPa (25°C) |
| Viscosity | 14.1mPa · s (20°C) |
| Flashing Point | 158°C (Cleveland open method) |
| Distribution Coefficient | logP = 5.9 |
| Solubility | Water : 0.16mg/L (20°C) Soluble in following solvents Acetonitrile, Dimethyl sulfoxide, Methanol, Ethanol, Acetone, Hexane, Isopropyl myristate, Kerosene (<i>n</i> -Paraffin) |



Fig. 14 Aspect of Profluthrin

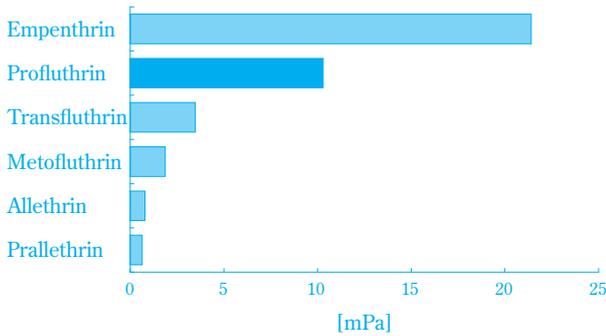


Fig. 15 Vapor pressures of some pyrethroids (Vapor pressures were measured by the method of Donovan³⁾.)

レスロイドとしては顕著に高く、市販ピレスロイドとしてはエンペントリンに次ぐものである (Fig. 15)。

2. 安定性

プロフルトリンは、40°C、相対湿度75%の条件下、内面樹脂コート缶及びポリ容器で6ヶ月間保存した結果、開始時と比較して明確な品質の変化は認められず安定であった。各種の汎用溶剤中においても安定である (Table 7) が、エステル化合物であるためアルコールが存在する場合には、条件によってはエステル交換反応が起こる可能性があり、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の取り扱いには注意が必要である。

プロフルトリンは酸性および塩基性の水溶液中でも安定である (Table 8) が、エステル化合物である

Table 7 Stability in various organic solvents

| | Residual ratio on initial content (%) |
|-------------|---------------------------------------|
| Isopar® M | 100.0 |
| Exxsol® D80 | 100.0 |
| Ethanol | 100.0 |
| Isopropanol | 99.7 |
| Chloroform | 98.7 |

Table 8 Stability of Profluthrin in water (2% (w/w) of Profluthrin solution in acetonitrile/buffered water (3:2) was applied. Storage condition: 25°C for 1 month.)

| pH | Residual ratio on initial content (%) |
|-----|---------------------------------------|
| 9.6 | 100.0 |
| 6.9 | 100.0 |
| 2.2 | 100.0 |

ため、条件によっては加水分解が起きる可能性もあり、その取り扱いには注意が必要である。

キセノンランプを用いて光安定性を評価した。プロフルトリンはEZ-エンペントリンに比べて安定性が向上しており、試験前後の色調の変化 (目視判定) や異臭の発生も認められなかった (Table 9)。

Table 9 Photostability (50mg of Profluthrin/EZ-Empenthrin dry film was applied. Dry film was exposed to xenon arc light for 168 hours. Average illumination intensity was approximately 6000 lx/h.)

| | Recovery ratio (%) |
|---------------|--------------------|
| Profluthrin | 91.9 |
| EZ-Empenthrin | 82.2 |

3. 衣料材料への影響性

プロフルトリンの衣料材料への影響性を評価するために、各種の生地 (無染色)、金属、染色生地とプロフルトリンの接触試験を実施した。

(1) 生地への影響性

生地 (無染色) の一部にプロフルトリンを適量含浸させ、これを40°C、相対湿度80%の環境下に6ヶ月間保管した後、生地の変色等を目視判定した。その結果、各種の生地に対する変色は認められなかった (Table 10)。

Table 10 Changing in color of various fabrics

| Fabric material | Change in color |
|-----------------|-----------------|
| Wool | Not Detected |
| Silk | Not Detected |
| Nylon | Not Detected |
| Polyester | Not Detected |
| Rayon | Not Detected |
| Acrylic fiber | Not Detected |
| Acetate fiber | Not Detected |

(2) 金属への影響性

濾紙に金属粉を塗りつけ、プロフルトリンを含浸させたマットを先の濾紙で包んだ。これを密閉容器に封入し、40°Cで10日間保管した後、開封し、金属粉の変色を目視判定した。その結果、各種の金属粉に対する変色等の影響は認められなかった (Table 11、Fig. 16)。

Table 11 Changing in color against to metals

| Metal | Change in color |
|----------|-----------------|
| Brass | Not Detected |
| Iron | Not Detected |
| Lead | Not Detected |
| Copper | Not Detected |
| Aluminum | Not Detected |
| Nickel | Not Detected |
| Chrome | Not Detected |
| Cobalt | Not Detected |
| Zinc | Not Detected |
| Tin | Not Detected |

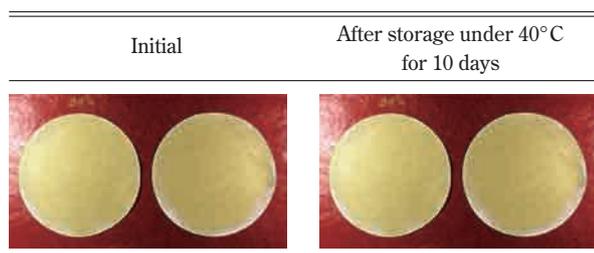


Fig. 16 Change in color against brass

(3) 染料への影響性

染色生地の一部にプロフルトリンを適量含浸させ、これを40°C、相対湿度80%の環境下に6ヶ月間保管した後、色調の変色等を目視判定した。その結果、各種の染料に対して変色などの影響は認められなかった (Table 12)。

Table 12 Change in color against dyestuffs

| | Base fabric | Change in color |
|--|-------------|-----------------|
| Sumifix®, Sumifix® Supra, Sumifix® HF series dyestuffs; total 52 dyestuffs | Cotton | Not Detected |
| Sumilight® series dyestuffs; total 32 dyestuffs | Cotton | Not Detected |
| Suminol® series dyestuffs; total 36 dyestuffs | Wool | Not Detected |

以上の結果から、プロフルトリンは、広範な衣類の防虫に適用できると考えられる。

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

¹⁴C 標識したプロ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 標識したプロフルトリンを1mg/kg（低用量）および60mg/kg（高用量）単回経口投与した。低用量ではプロフルトリンは消化管から速やかに吸収され（経口吸収率66.4～72.5%）、血漿中¹⁴C濃度は投与6～8時間後に最高濃度に達し、以後速やかに低下した。プロ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. 17)、投与後2日目までに投与量の大部分（96%以上）が体外へ排泄された。主要排泄経路は尿であった。¹⁴C濃度は消化管および消化管内容物を除く器官および組織中では肝臓でもっとも高く、次いで腎臓および甲状腺で高かった。投与168時間後

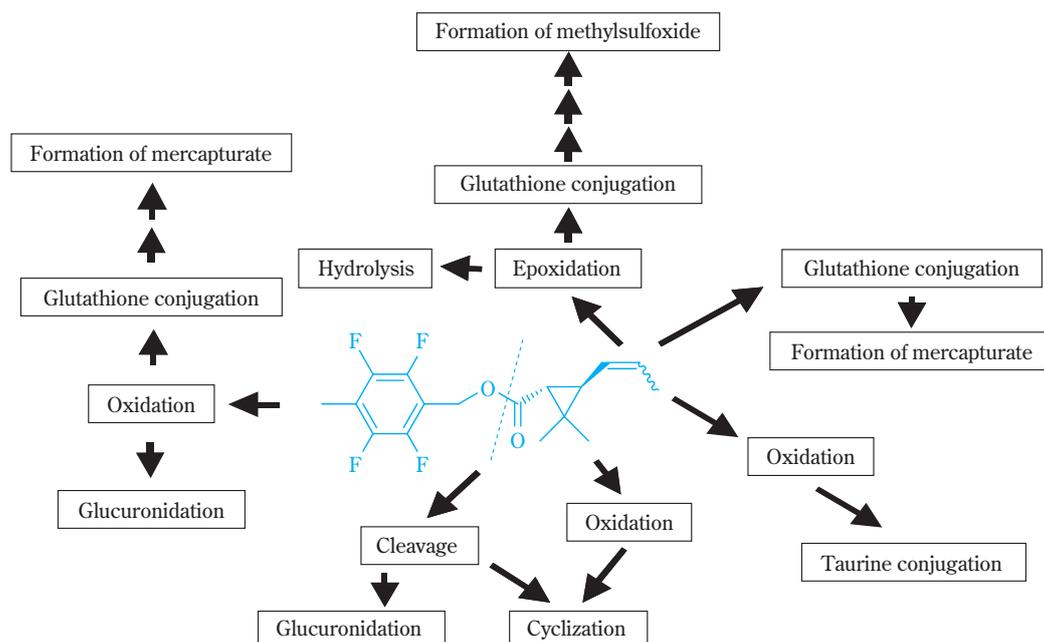


Fig. 17 Metabolic reaction of Profluthrin in rats

の体内残存率は雌雄ラットともに投与量の0.3%以下であり、組織残留性は低いものと考えられた。高用量では消化管からの吸収の飽和が示唆された。高用量では器官および組織中¹⁴C濃度推移および分布傾向は低用量と同様であり、低用量と同様の代謝物が認められ、親化合物の糞中への排泄率が若干増加した。

2. 一般薬理

プロ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。一般症状及び行動において、200mg/kgのラット単回経口投与では、異常歩行、振戦、攣縮および驚き反応の亢進が認められ、加えて雄では腹筋緊張度の増加も認められた。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、睡眠に対する作用、攣縮協力・拮抗作用、疼痛閾値の有意差も認められなかった。このように中枢神経系に対する影響として神経症状の発現のみが認められ、ラットの呼吸器系、腎/泌尿器系および消化器系、モルモットの摘出回腸、イヌの循環器系に及ぼす影響は認められなかった。観察された作用は低用量では認められず、また、発現した症状はいずれも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単回投与において雌雄とも2000 mg/kgを上回り、イヌでは単回および4日間反復投与ともに雌雄で1000 mg/kgを上回った。経皮投与ではラットの単回投与で雌雄ともに2000 mg/kgを上回った。吸入曝露ではラットの

雌雄とも1990 mg/m³であった（Table 13）。主な症状として、ラットでは振戦、間代性攣縮、流涎、爪先歩行、尾のふるえ、イヌでは嘔吐、振戦、間代性攣縮、攣縮、自発運動の減少、失調歩行等の症状が認められた。

(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 14）、プロ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。

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おり⁴⁾、プロフルトリンでも、ピレスロイドの作用に起因するものと考えられる神経系への影響がラットおよびイヌで認められた。ラットでは経口投与により振戦、吸入曝露では振戦および間代性攣縮が認められ、イヌでは間代性攣縮、強直性攣縮、振戦が認められた。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、瀰漫性肝細胞肥大として認められた。病理組織学的検査の結果では、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⁵⁾とよく類似していた。また、代謝試験の結果、プロ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

Table 13 Acute toxicity of Profluthrin

| Species | Administration route | Dose | Approximate lethal dose |
|---------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Rat | Oral | 1000, 1500, 2000 mg/kg | Male & Female: >2000 mg/kg |
| Rat | Dermal | 2000 mg/kg | Male & Female: >2000 mg/kg |
| Rat | Inhalation | 509, 1020, 1990 mg/m ³ | Male & Female: 1990 mg/m ³ |
| Dog | Oral | 250, 500, 1000 mg/kg | Male & Female: >1000 mg/kg |

Table 14 Subacute and chronic toxicity of Profluthrin

| Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL |
|---------|-----------------------------------|--|---|
| Rat | Oral (in diet), 1 month | 200, 1000, 5000 ppm | Male: 1000ppm (78.0 mg/kg/day) Female: 1000ppm (83.9 mg/kg/day) |
| Rat | Inhalation, 4 weeks | 48.5, 94.0, 150, 308 mg/m ³ | Male: 94.0 mg/m ³ (16.9 mg/kg/day) Female: 150 mg/m ³ (27.0 mg/kg/day) |
| Dog | Oral (capsule), 13 weeks | 10, 50, 250, 500 mg/kg/day | Male & Female: 50 mg/kg/day |
| Rat | Oral (in diet), 6 months | 200, 1000, 5000 ppm | Male: 200ppm (10.5 mg/kg/day) Female: 200ppm (12.8 mg/kg/day) |

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、いずれの変化も休薬による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、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（Table 15）。

(4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）を実施した結果、陰性であった。

(5) 皮膚・眼刺激性

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性試験では、いずれも刺激性はなかった。

(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、ラット骨髓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 16）。

(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2.9 µg/Lであった。

おわりに

住友化学(株)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。今や合成ピレスロイドは、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、世界中でなくてはならない存在となっている。

Table 15 Developmental and reproductive toxicity of Profluthrin

| 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 6 of gestation | 10, 25, 75 | Parental | Systemic NOAEL Male & Female: 25 |
| | | | | Developmental | Reproductive NOAEL Male & Female: 75 |
| Effects on embryo-fetal development | Rat | Oral (gavage) Days 6-17 of gestation | 10, 20, 50 | Maternal | Systemic NOAEL: 20 |
| | | | | Developmental | Reproductive NOAEL: 50 |
| | Rabbit | Oral (gavage) Days 6-18 of gestation | 30, 100, 300 | Maternal | Systemic NOAEL: 100 Reproductive NOAEL: 300 |
| | | | | Developmental | 300 |
| Effects on pre- and postnatal development, including maternal function | Rat | Oral (gavage) Day 6 of gestation to day 20 of lactation | 10, 20, 50 | Maternal | Systemic NOAEL: 20 Reproductive NOAEL: 50 |
| | | | | Developmental | 50 |

Table 16 Mutagenicity of Profluthrin

| Study | Study design | Results |
|--|--|----------|
| Reverse mutation (Ames test) | <i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535 and TA1537 <i>E. coli</i> : WP2uvrA -S9 mix: 156 – 5000 µg/plate +S9 mix: 156 – 5000 µg/plate | Negative |
| <i>In vitro</i> chromosomal aberration | Chinese hamster lung cells (CHL/IU) -S9 mix: 30 – 75 µg/mL +S9 mix: 85 – 145 µg/mL | Negative |
| Micronucleus | Rat (9-week old) 380, 750, 1500 mg/kg (single oral administration) | Negative |

プロフルトリンは、2004年の発売以降、さまざまな衣料用防虫剤に採用されている。住友化学(株)では、これまでに得た数々の知見とともに、プロフルトリンの独特な物性と生物活性を生かすよう本剤のさらなる用途開発に向け研究を続けていきたい。

引用文献

- 1) Y. Fujitani, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **61**, 47 (1909).
- 2) (a) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 170 (2004). (b) 松尾 憲忠, 氏原 一哉, 庄野 美德, 岩崎 智則, 菅野 雅代, 吉山 寅仙, 宇和川 賢, 住友化学, **2005-II**, 4 (2005).
- 3) S. F. Donovan, *J. Chromatogr. A*, **749**, 123 (1996).
- 4) 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).
- 5) (a) J. R. Glaister, "Principles of toxicological pathology", Taylor & Francis (1986), p.81. (b) C. Gopinath, D. E. Prentice and D. J. Lewis, "Atlas of experimental toxicological pathology", MTP Press Limited (1987), p.43. (c) P. Greaves, "Histopathology of preclinical toxicity studies", Second edition, Elsevier (2000), p.432.

PROFILE



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 博士（農学）



岩倉 和憲
Kazunori IWAKURA
住友化学株式会社
有機合成研究所
主席研究員



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



西原 圭一
Keiichi NISHIHARA
住友化学株式会社
生産技術センター
(現職：大阪工場 副課長)



中田 一英
Kazuhide NAKADA
住友化学株式会社
農業化学品研究所
主任研究員



加藤 日路士
Hiroshi KATO
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員 理学博士