新規ピレスロイド系殺虫剤 モンフルオロトリンの開発

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
森　　達　哉
大　下　　純
山　田　将　弘*1
田　中　嘉　人*2
広　田　将　司*3
生物環境科学研究所
宮　田　かおり
田　淵　美　穂

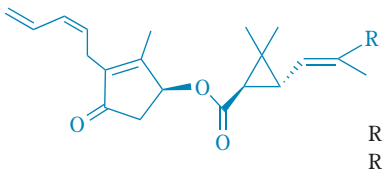
Discovery and Development of a Novel Pyrethroid Insecticide Momfluorothrin

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Health & Crop Sciences Research Laboratory
Tatsuya Mori
Jun Oshita
Masahiro Yamada
Yoshito Tanaka
Masaji Hirota
Environmental Health Science Laboratory
Kaori Miyata
Miho Tabuchi

Momfluorothrin is an exciting novel pyrethroid discovered by Sumitomo Chemical Co., Ltd. Momfluorothrin exhibited excellent knockdown activity which is approximately 20-fold higher (KT_{50} (min)) against house flies and approximately 30-fold higher (KT_{50} (min)) against German cockroaches than that of Tetramethrin in aerosol formulation. In addition to this extremely high knockdown activity, it has excellent performance (freezing effect) that knocked-down insects are promptly immobilized, which other pyrethroids have not ever had. Momfluorothrin is expected to become one of our key products as a new knockdown agent for aerosol. This paper describes the discovery story, physical properties, stability, insecticidal efficacies, synthetic method and safety evaluations of Momfluorothrin.

はじめに

シロバナムシヨケギク（除虫菊）の殺虫成分である天然ピレトリンは、昆虫に対する優れた殺虫活性と速効的に麻痺を引き起こすノックダウン活性を有し、かつ哺乳動物に対する高い安全性を有することから、古くから蚊取線香などの有効成分として使用されてきた（**Fig. 1**）。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く、農産物を原料とするために供給量が天候に左右されるなどの問題を有しており、これらを解決すべく、天然ピレトリンの構造変換が半世紀以上に渡って行われ、さまざまな特性を有する類縁化合物（ピレスロイド）が数多く上市されてきた。



R = Me　pyrethrin I
R = CO_2Me　pyrethrin II

Fig. 1　Structure of pyrethrins

住友化学株式会社は、天然ピレトリンのアルコール部分を4-メトキシメチル-2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコールに変換することにより、蚊に対して優れたノックダウン活性を有する新規ピレスロイド ジメフルトリンを見いだした（**Fig. 2**）[1)]。

*1 現所属：Sumitomo Chemical Enviro-Agro Asia Pacific Sdn. Bhd.
*2 現所属：住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社
*3 現所属：健康・農業関連事業業務室

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

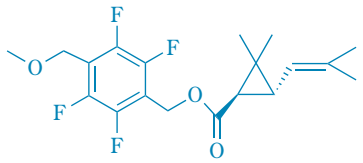


Fig. 2 Structure of Dimefluthrin

さらに、ジメフルトリンの基本構造を活かして、“イエバエおよびゴキブリに対して優れたノックダウン活性を有する新しいピレスロイド”の創製を目指した構造改変を継続し、新規ピレスロイド モンフルオロトリンを見いだした（**Fig. 3**）[2)]。

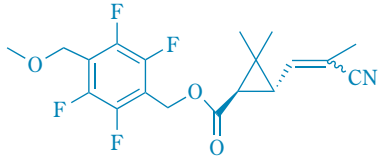


Fig. 3 Structure of Momfluorothrin

モンフルオロトリンは、エアゾールにおいて、イエバエ（*Musca domestica*）およびチャバネゴキブリ（*Blattella germanica*）に対して、汎用的なエアゾール用ノックダウン剤であるネオピナミン™（以下、テトラメトリン）のおのおの約20倍（KT_{50}（min））、約30倍（KT_{50}（min））の高いノックダウン活性を示した。また、モンフルオロトリンに曝露した供試虫では、ノックダウンした後、翅をバタつかせたり脚を激しく動かしたりする時間が非常に短く、速やかに静止するという、これまでのピレスロイドには見られない優れた特性（フリージング効果）が確認された。

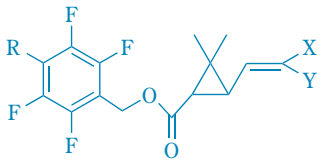
本稿では、モンフルオロトリンの発明の経緯、物性および安定性、効力、製造法および安全性について報告する。

発明の経緯

家庭用殺虫剤の代表的な剤型としては、蚊取線香や液体蚊取、ファン式蚊取、エアゾール、燻煙剤、ベイト剤などが挙げられる。我々は、近年のできるだけ薬剤を使用せ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、すなわち、より少ない量で優れた効果を発揮することができる化合物の探索研究を重ね、ジメフルトリンを見いだした。本化合物は熱安定性にも優れ、加熱蒸散型デバイス全般に適用可能な薬剤であり、一大市場である中国、東南アジアを中心に上市されている。

次いで、我々は、ジメフルトリンの基本構造を維持しながら、エアゾール分野におけるレスケミカル化をより推進すべく、さらに研究を継続した。

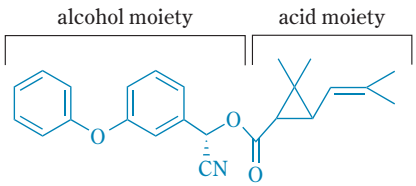
ここで、ピレトリンⅡでは、酸側二重結合部分の1つの置換基がメトキシカルボニル基であり、この部分は構造変換の余地があると考えた。そこで我々は、種々の2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコールと酸側二重結合部分の置換基を変換したシクロプロパンカルボン酸からなるエステル化合物の合成を基軸とした構造展開（**Fig. 4**）を行った。



R, X, Y = various functional groups

Fig. 4 Structure of 2,3,5,6-tetrafluorobenzylesters

この際、既存ピレスロイドにはアルコール側にシアノ基を有する化合物（**Fig. 5**）が存在する一方、酸側にシアノ基を有する上市ピレスロイドは知られていないことなどにも着目した。



Cyphenothrin

Fig. 5 Structure of CN containing pyrethroid

その結果、ジメフルトリンの酸側イソブテニル基の1つのメチル基をシアノ基に変換したモンフルオロトリンが、ハエ、ゴキブリ用エアゾール製剤の有効成分として優れた性能を有することを見いだした。

物性および安定性

1. 物理化学的性質

モンフルオロトリンの物理化学的性質を**Table 1**に示す。モンフルオロトリンは淡黄色の結晶性固体で、アセトンや酢酸エチルなどの有機溶媒に可溶であるが、水に対しては難溶である。蒸気圧は1.390×10^{-6} Pa（25 ℃）で、固体ピレスロイドであるテトラメトリンと同様に低い値を示す。なお、取り扱い性を向上させるため、モンフルオロトリンは予め溶媒と混合された液体

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Table 1 Physicochemical property of Momfluorothrin

Molecular Formula	$C_{19}H_{19}F_4NO_3$
Molecular Weight	385.35
Physical State	Crystalline solid
Color	Pale yellow
Odor	Odorless
Relative density	1.3660 (20.4 °C)
Vapor Pressure	1.390×10^{-6} Pa (25 °C)
Melting point	63.95–73.30 °C (pure active ingredient)
Partition Coefficient (*n*–octanol/water):	LogPow = 2.88–2.99 (25 °C)
Solubility in Water	0.933 ± 0.0916 mg/L (20 °C) (pure active ingredient)
Solubility (other)	Methanol: 67–80 g/L (20 °C) Acetone: > 250 g/L (20 °C) Ethyl acetate: > 250 g/L (20 °C) *n*–Heptane: < 10 g/L (20 °C) *n*–Octanol: < 10 g/L (20 °C) *p*–Xylene: > 250 g/L (20 °C)

製剤スミフリーズ™（Manufacturing Use Product、MUP）として販売されている。

2. 安定性

モンフルオロトリンは、40±2 ℃/75±5 %RHで6か月間および25±2 ℃/60±5 %RHで3か年間保存した結果、安定であった。また、モンフルオロトリンは、MUPとしても加速試験および長期保存試験を実施し、安定であることを確認している。各種溶媒中においても安定であるが（**Table 2**）、エステル化合物であることから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る。従い、エタノールやイソプロパノールなどの低級アルコール中での取り扱いは慎重に行う必要がある。

モンフルオロトリンは、塩基性の水溶液中における加速安定性試験において分解が認められる（**Table 3**）。酸性条件および中性条件では安定であるが、エステル化合物であることから本試験と異なる条件下においては加水分解が起こる可能性があるため、その取り扱いには注意が必要である。

キセノンランプ照射および太陽光下で光安定性を調査したところ、モンフルオロトリンは、テトラメトリンと比較して安定性が向上していることが確認されている。このことから、屋内外用途においてより長い残効性を発現する製品への適用が期待される（**Table 4**）。

モンフルオロトリンは、エアゾール製剤への使用が想定されている。エアゾール製剤では他の殺虫薬剤と併せて使用されることが多く、そのためそれら薬剤との適合性を加速安定性試験により確認した。その結果、想定される薬剤の組み合わせにおいてそれぞれの薬剤の安定性は良好であった（**Table 5**）。

Table 2 Stability in various organic solvents (Momfluorothrin: 0.3 ~ 1.0% w/v)

	Recovery rate* (%)
Exxsol D80	100.1
Isopropanol	100.0
Isopropyl myristate	100.1
Propylene glycol monomethyl ether	99.6

*: Momfluorothrin content of the samples stored at –5 °C as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

Table 3 Stability in various pH buffer solutions mixed with acetonitrile (Momfluorothrin: 0.2% w/v, Acetonitrile/pH buffer solution = 3 : 2)

pH	Recovery rate* (%)
9.6	84.0
6.8	101.7
2.2	102.0

*: Initial Momfluorothrin content as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

Table 4 Photostabilty of Momfluorothrin on petri dish

	Recovery rate (%)	
	Xenon light*	Sunlight*
Momfluorothrin	95.6	83.3
Tetramethrin	36.1	17.8

*: Accumulated illumination: 1.01×10^6 lx · h

Table 5 Stability of Momfluorothrin mixed with other insecticides in Exxsol D80 (Momfluorothrin: 0.05%, Insecticide: 0.1% (w/v))

Insecticide	Recovery rate* (%, Momfluorothrin/insecticide)
Permethrin	100.1/100.3
Phenothrin	99.5/99.8
Cyphenothrin	100.1/99.7
d-Resmethrin	100.1/100.1

*: Insecticide content of the samples stored at –5 °C as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

効力

1. 基礎効力

代表的な衛生害虫3種（アカイエカ、イエバエ、チャバネゴキブリ）に対するモンフルオロトリンのノック

 Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

ダウン活性を、一般的なエアゾール用ノックダウン剤であるネオピナミンフォルテ™（以下、*d*-テトラメトリン）と比較した。アカイエカ（*Culex pipiens pallens*）成虫に対して、モンフルオロトリンは0.0063％の油剤噴霧でKT50（50％の蚊がノックダウンするまでの時間）が≦0.7分と極めて短く、相対効力は*d*-テトラメトリンの8倍以上であった（**Table 6**）。同様に、イエバエ（*Musca domestica*）成虫に対しては0.0063％の油剤噴霧でKT50が1.8分であり、*d*-テトラメトリンの8倍（**Table 7**）、チャバネゴキブリ（*Blattella germanica*）成虫に対しては、0.010％の油剤噴霧でKT50が0.58分であり、*d*-テトラメトリンの20倍の優れた効力を示した（**Table 8**）。すなわち、モンフルオロトリンは代表的な衛生害虫である蚊、イエバエ、ゴキブリすべてに対して低薬量で速やかに効力を発現し、*d*-テトラメトリンに大きく優ることが明らかになった。

Table 6 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Culex pipiens pallens**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT50 (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	≦0.7
d-Tetramethrin	0.050	1.5

*1: Laboratory susceptible strain
*2: Glass chamber (0.7 m × 0.7 m × 0.7 m) free flying method

Table 7 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT50 (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	1.8
d-Tetramethrin	0.050	1.6

*1: Laboratory susceptible strain
*2: Glass chamber (0.7 m × 0.7 m × 0.7 m) free flying method

Table 8 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Blattella germanica**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT50 (min)*2
Momfluorothrin	0.010	0.58
d-Tetramethrin	0.20	0.62

*1: Laboratory susceptible strain
*2: CSMA direct spray method

2. 実用効力（エアゾール剤）

モンフルオロトリンは、代表的な衛生害虫である蚊、イエバエ、ゴキブリすべてに対して低薬量で速やかに効力を発現することに加え、効果が期待できる薬量を灯油に溶解させることができるため、使用が簡便で、無駄なく望むところに薬剤を処理できるエアゾール剤に適用可能であると考えられた。そこで、さらに実用場面に近い条件でエアゾール剤としての評価を進めた。

イエバエに対して、モンフルオロトリン0.025％含有エアゾール剤のKT50は3.0分であり、テトラメトリンの約20倍の優れた効力を示した。また、より高濃度で処理した場合にはKT50が2分以下になり、テトラメトリンを超えた極めて高いノックダウン活性を示し（**Table 9**）、さらに、そのノックダウンしたイエバエが「速やかに動けなくなる」という特徴的な症状が認められた。また、チャバネゴキブリに対して、モンフルオロトリン0.0063％含有エアゾール剤のKT50は0.95分であり、テトラメトリンの約30倍の極めて高い効力を示した（**Table 10**）。

以上から、モンフルオロトリンはエアゾール剤としての評価において、代表的な衛生害虫であるイエバエ、ゴキブリに対して低薬量で極めて高い効力を発揮し、エアゾール剤に非常に適した薬剤であることが明らかになった。

Table 9 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	KT50 (min)*2
Momfluorothrin	0.025	3.0
	0.050	2.2
	0.075	< 2.0
Tetramethrin	0.25	5.0
	0.50	2.7

*1: Laboratory susceptible strain
*2: Peet- Grady chamber (5.8 m^3) free flying method

Table 10 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Blattella germanica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	KT50 (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	0.95
	0.025	0.59
Tetramethrin	0.20	1.0
	0.40	0.82

*1: Laboratory susceptible strain
*2: Direct spray cylinder method

3. フリージング効果

エアゾール剤としての評価において、モンフルオロトリンはテトラメトリンを超えた極めて高いノックダウン活性を示し、さらに、そのノックダウンしたイエバエが「速やかに動けなくなる」という特徴的な症状を発現した。われわれはこの症状を「フリージング効果」と定義し、代表的なノックダウン剤であるエトック™（以下、プラレトリン）、テトラメトリンと比較

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

するために、それぞれ処理されたハエ成虫が、ノックダウンした後にどれだけ移動するか距離を計測し、比較した。

その結果、プラレトリン、テトラメトリンを処理されたイエバエは、ノックダウンした後も暴れて30 cm以上移動するのに対して、モンフルオロトリンを処理されたイエバエは、ノックダウン後に速やかに動けなくなり、10 cm以内の地点で静止した（**Table 11**）。以上のことから、モンフルオロトリンの高いフリージング効果は、これまでのピレスロイドにはない優れた特徴であると考えられた。通常、エアゾール剤を消費者が使用する場合、イエバエの動きが止まらなければ、さらにエアゾール剤を噴霧すると考えられるが、モンフルオロトリンのエアゾール剤の場合、高いフリージング効果によって消費者はエアゾール剤を過剰に使用することなくイエバエを駆除することができる。

Table 11 Knockdown and freezing efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	Mean KD Time (sec)*2	MD_{50}*3 (cm)*2
Momfluorothrin	0.025	50	10
Prallethrin	0.10	65	>30
Tetramethrin	0.50	54	>30

*1: Laboratory susceptible strain
*2: Direct spray method
*3: MD_{50}: Moving distance of 50% insects

4. エアゾール剤による各種不快害虫に対する効果

ノックダウン後に速やかに動けなくなり、静止するというモンフルオロトリンのフリージング効果は、衛生害虫のみならず、不快害虫（ハチ、ムカデ、カメムシ、チョウバエ、ショウジョウバエなど）にも適用できれば非常に有用である。特に危険な害虫（ハチ、ムカデなど）に対してモンフルオロトリンの効果が高ければ、実用上の価値がさらに高いと考えられるため、各種不快害虫に対するモンフルオロトリンの効力を評価した。

その結果、キアシナガバチ（*Polistes rothneyi*）に対して、モンフルオロトリンのKT_{90}（90％のハチがノックダウンするまでの時間）は45秒であり、*d*-テトラメトリンの3倍以上の効力を示した（**Table 12**）。さらに処理されたアシナガバチはノックダウン後、モンフルオロトリンのフリージング効果によって速やかに動けなくなったことが確認された。オオムカデ類（*Scolopendra* sp.）に対しても、モンフルオロトリン0.050％含有エアゾール剤のKT_{90}は3.6分と*d*-テトラメトリンを大幅に上回った（**Table 13**）。

また、既存のピレスロイドではノックダウンするまでに時間のかかるチャバネアオカメムシ（*Plautia stali*）に対して、モンフルオロトリン0.050％含有エアゾール剤のKT_{50}は2分以下であり、極めて優れたノックダウン活性を示した。オオチョウバエ（*Telmatoscopus albipunctatus*）、キイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）に対しては、モンフルオロトリン0.025％含有エアゾール剤のKT_{50}値は1分以下であり、低濃度でも十分に実用性のある効力を示した（**Table 14**）。

以上のように、モンフルオロトリンは衛生害虫だけでなく、さまざまな不快害虫に対しても高いノックダウン活性とフリージング効果を示し、危険なハチ、ムカデ類に対しても非常に効果が高いことから、実用上特に有用であると考えられた。

Table 12 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against Paper wasp, *Polistes rothneyi*

A.I.	Conc. (%w/w)	KT_{50} (sec)*	KT_{90} (sec)*
Momfluorothrin	0.10	29	45
d-Tetramethrin	0.30	39	75

*: Direct spray cylinder method

Table 13 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against Centipede, *Scolopendra* sp.

A.I.	Conc. (%w/w)	KT_{50} (min)*	KT_{90} (min)*
Momfluorothrin	0.050	1.7	3.6
d-Tetramethrin	0.50	2.7	6.8

*: Direct spray cylinder method

Table 14 Knockdown efficacy of Momfluorothrin against various nuisance pests (KT_{50} (min)*)

	Momfluorothrin		*d*-Tetramethrin	
A.I. Concentration (%w/w)	0.025%	0.050%	0.25%	0.50%
Plautia stali	2.6	1.8	7.5	2.7
Telmatoscopus albipunctatus	< 0.40	—	< 0.40	—
Drosophila melanogaster	0.64	0.48	—	0.67

*: Direct spray cylinder method

 Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

製法

モンフルオロトリンはFig. 6に示す通り、3-(2-シアノ-1-プロペニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸誘導体と4-メトキシメチル-2,3,5,6-テトラフルオロ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。

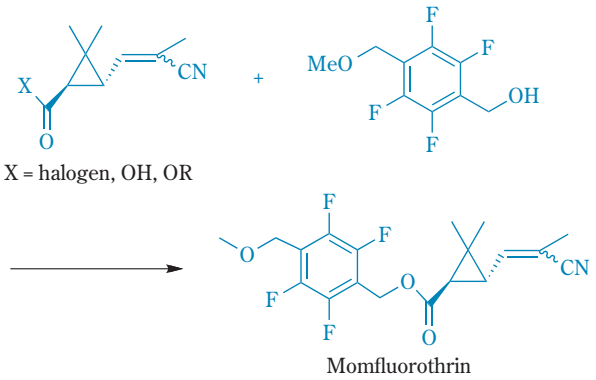


Fig. 6 Synthesis of Momfluorothrin

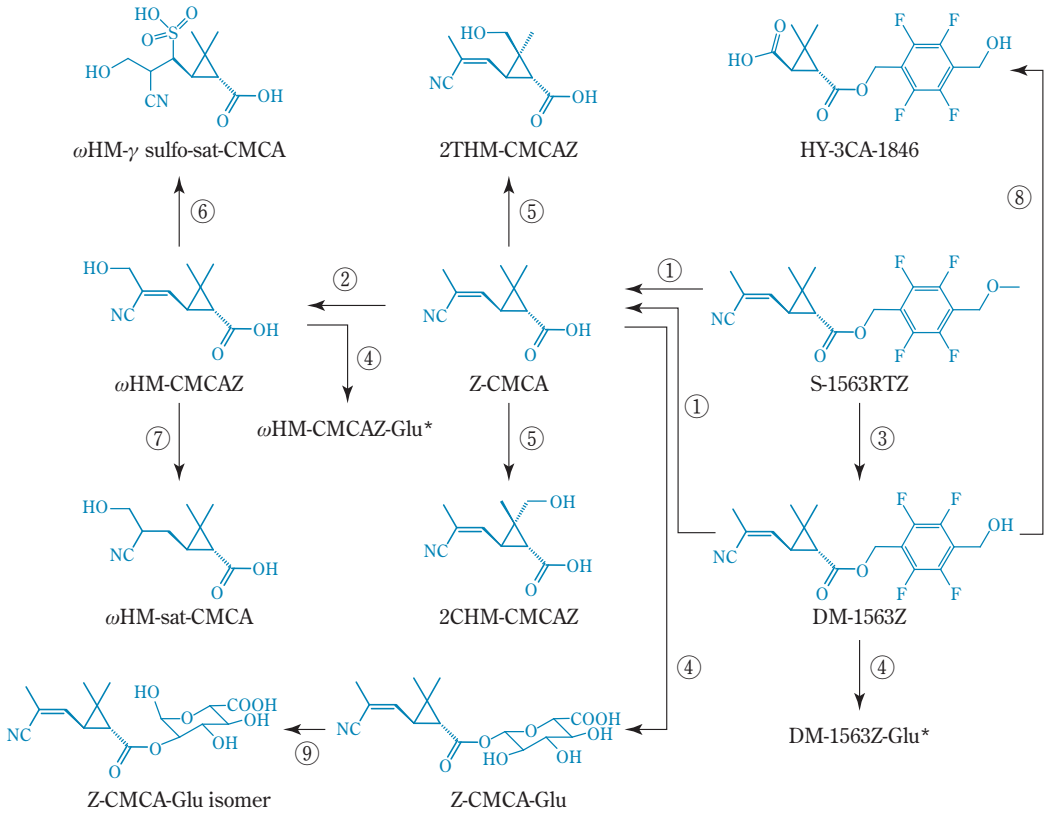
これらの反応および各種中間体製造法を幅広く検討し、効率的にモンフルオロトリンを得る工業的製法を確立した。

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

モンフルオロトリンの8種の立体異性体のうち、主異性体RTZ体と、マイナー異性体RTEについて^{14}C標識し、雌雄ラットにおける体内動態を調べた。雌雄ラットに^{14}C標識したモンフルオロトリンRTZを1 mg/kg（低用量）および250 mg/kg（高用量）単回経口投与した。低用量ではモンフルオロトリンは消化管から速やかに吸収され（経口吸収率 90％以上）、血漿中^{14}C濃度は投与4～8時間後に最高濃度に達し、半減期10.8～18.5時間で以後経時的に低下した。^{14}C濃度は消化管、肝臓および腎臓で高く、投与168時間後の体内残存率は雌雄ラットともに投与量の0.2％であり、組織残留性は低かった。高用量では投与後4～8時間で最高値を示し、濃度推移および分布傾向は、低用量群と顕著な差はなかった。

モンフルオロ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. 7）、投与

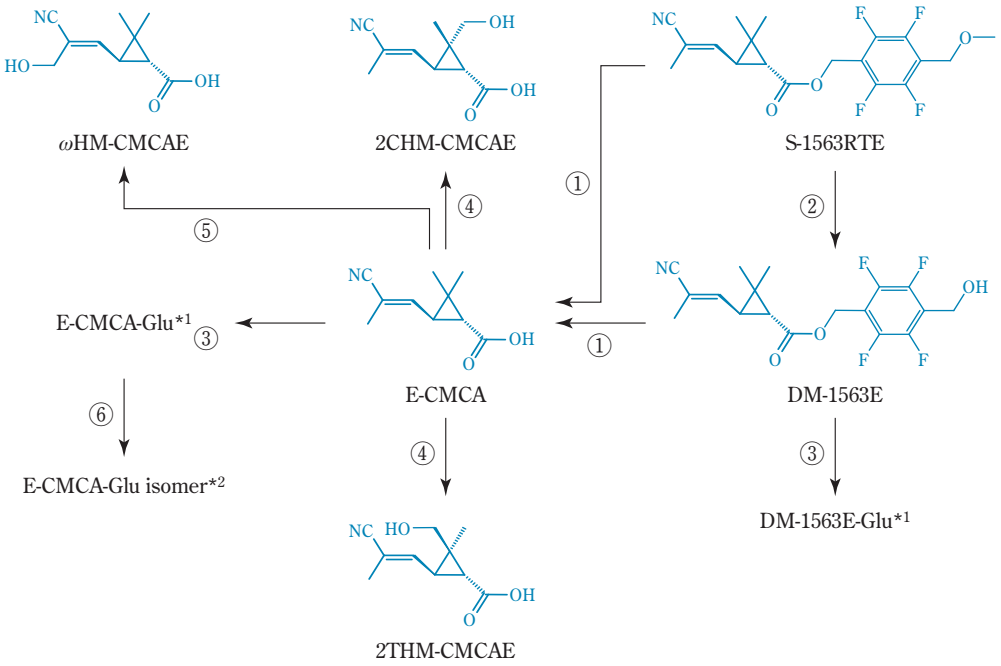


① ester cleavage ② ω-oxidation ③ demethylation ④ glucuronic acid conjugation ⑤ oxidation ⑥ addition of sulfonic acid ⑦ reduction of double bond ⑧ oxidation of double bond ⑨ isomerization of glucronide

*: Glucuronide

Fig. 7 Metabolic reaction of Momfluorothrin RTZ

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.



① ester cleavage ② demethylation ③ glucuronic acid conjugation ④ ω-oxidation ⑤ oxidation ⑥ isomerization of glucronide
*1: Glucuronide
*2: Isomer of glucuronide

Fig. 8 Metabolic reaction of Momfluorothrin RTE

後48時間までに投与量の大部分（96％以上）が糞あるいは尿へ排泄された。反復投与においても、単回投与との差はなく、組織中への放射能の分布および代謝物の割合は投与期間中において、ほぼ同様のパターンで推移したことから、体内動態は反復投与による影響をほとんど受けず、また蓄積性もないものと推定された。S-1563RTEについては、S-1563RTZとほぼ同様の吸収・分布・代謝を示し、顕著な性差、用量差、異性体間差は認められなかった（**Fig. 8**）。アルコール側代謝物の体内動態については、類似骨格を有するメトフルトリンのアルコール側標識体を用いた体内動態試験において検討されており、酸側標識体と同様に、速やかに分布、代謝、排泄され、顕著な性差および用量差がないことが確認されている[3)]。

2. 一般薬理

ラットにおいて振戦、攣縮および驚き反応の亢進が認められ、中枢神経系への作用としてペントバルビタール睡眠時間の短縮作用を認めたが、自発運動量および体温への影響は認められず、痙攣協力・拮抗作用および鎮痛作用は認められなかった。自律神経系・平滑筋に関しては、モルモットの摘出回腸において単独で収縮作用を示し、ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウムおよびセロトニン収縮に対し抑制作用を認めた。呼吸・循環器系に対して、ラットおよびイヌで影響は認められなかった。またラットの水および電解質代謝に対して、尿量および電解質排泄量の増加を認めた。

3. 毒性

(1) 急性毒性

概略の致死量は、経口投与ではラットにおいて雌雄とも2000 mg/kg、イヌでは雄で1000 mg/kg、雌で1000 mg/kgを上回った。経皮投与ではラットで雌雄ともに2000 mg/kgを上回り、吸入曝露ではラットの雄で2030 mg/m^{3}を上回り雌では2030 mg/m^{3}であった（**Table 15**）。主な症状として、ラットの経口投与あるいは吸入曝露で、流涎、間代性痙攣、振戦、尿失禁、爪先歩行などが認められ、経皮投与では特記すべき変化を認めなかった。イヌの経口投与では嘔吐、流涎、水様便、傾眠が認められた。

Table 15 Acute toxicity of Momfluorothrin-approximate lethal dose

	Oral (mg/kg)		Dermal (mg/kg)		Inhalation (mg/m^3)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Rat	2000	2000	> 2000	> 2000	> 2030	2030
Dog	1000	> 1000	NE	NE	NE	NE

NE: not examined

 Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

(2) 亜急性および慢性毒性

モンフルオロトリンは主として肝臓に対して影響を及ぼし、ラットにおいて肝臓重量の増加、血液生化学的パラメータの変動、組織学的検査では肝細胞肥大が認められ、電子顕微鏡観察において滑面小胞体の増生を主とする変化が認められた。その他、肝臓および腎臓でリポフスチン様の褐色色素沈着や顎下腺で腺房細胞肥大が、慢性毒性試験で甲状腺の濾胞細胞肥大が、吸入曝露では振戦、失調性歩行、筋緊張あるいは過敏が認められた。イヌにおいても肝臓で重量の高値傾向、肝細胞肥大、血液生化学パラメータの変動が認められた（**Table 16**）。

(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。ラット二世代繁殖性試験では、発育遅延に関連すると考えられる性成熟の遅れが見られたが、各世代における繁殖能および哺育能への影響はなかった（**Table 17**）。

(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

ウサギの皮膚に対しては刺激性なし、眼に対して極軽度の刺激性ありであったが、洗浄による軽減効果があった。

(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は陰性であった。チャイニーズハムスター肺由来

Table 16 Subacute and chronic toxicity of Momfluorothrin

Species	Duration	Route	Dose	NOAEL/NOAEC
Rat	90 days	Oral (in diet)	300, 1000, 3000, 6000 (ppm)	M: 300 ppm (23.0 mg/kg/d) F: 300 ppm (24.8 mg/kg/d)
Rat	52 weeks	Oral (in diet)	200, 500, 1500, 3000 (ppm)	M: 500 ppm (27.4 mg/kg/d) F: 200 ppm (12.4 mg/kg/d)
Rat	28 days	Inhalation (nose only)	50, 150, 300 (mg/m^3)	MF: 62.2 mg/m^3
Rat	28 days	Dermal	100, 300, 1000 (mg/kg/d)	MF: 1000 mg/kg/d
Dog	90 days	Oral (capsule)	50, 200, 600 (mg/kg/d)	MF: 200 mg/kg/d
Dog	1 year	Oral (capsule)	50, 200, 400 (mg/kg/d)	MF: 25 md/kg/d

M: Male, F: Female

Table 17 Developmental and reproductive toxicity of Momfluorothrin

Species	Study	Route/duration	Dose (mg/kg/d)	NOAEL (mg/kg/d)	
Rat	Fertility & early embryonic develop. to implantation	Oral (gavage) Male: 2 weeks before mating to termination, Female: 2 weeks before mating to day 7 of gestation	10, 40, 150	P: Systemic	MF: 40
				P: Repro.	MF: 150
				Dev.	150
Rat	Embryo- fetal develop.	Oral (gavage) Days 6-19 of gestation	10, 25, 75	Mat.: Systemic	25
				Mat.: Repro.	75
				Dev.	75
Rabbit	Embryo- fetal develop.	Oral (gavage) Days 6-27 of gestation	100, 200, 1000	Mat.: Systemic	100
				Mat.: Repro.	1000
				Dev.	1000
Rat	Pre- & postnatal develop.	Oral (gavage) Day 6 of gestation to day 20 of lactation	10, 25, 75	Mat.: Systemic	25
				Mat.: Repro.	75
				Dev.	75
Rat	2- generation	Oral (capsule) P: 10 weeks before mating to F1 weaning, F1: from weaning to F2 weaning	200, 500, 1500 (ppm)	P	MF: 200 ppm M: 11.6, F: 14.7
				F1	MF: 200 ppm M: 11.6, F: 14.7
				Repro.	MF: 500 ppm M: 32.1, F: 35.5

P: Parent, Mat.: Maternal, Repro.: Reproductive toxicity, Dev.: Developmental toxicity, M: Male, F: Female, F1: Filial 1, F2: Filial 2

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Table 18 Mutagenicity of Momfluorothrin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	S. typhimurium: TA100, TA98, TA1535, TA1537 E. coli: WP2uvrA −S9 mix: 156–5000 µg/plate +S9 mix: 156–5000 µg/plate	Negative
In vitro chromosomal aberration	Chinese hamster lung cells (CHL/IU) −S9 mix: 156–625 µg/mL (6 hours) 19.5–78.1 µg/mL (24 hours) +S9 mix: 100–140 µg/mL	Slightly positive (+S9)
Micronucleus	Rat M: 150–600 mg/kg M: 50–200 mg/kg	Negative
UDS	Rat M: 300, 600 mg/kg F: 100, 200 mg/kg	Negative

Table 19 Carcinogenicity study of Momfluorothrin

Species	Duration	Route	Dose (ppm)	NOAEL	Carcinogenic potential
Mouse	78 weeks	Oral (in diet)	600, 2500, 5500	MF: 600 ppm M: 72 mg/kg/d F: 99 mg/kg/d	Negative
Rat	104 weeks	Oral (in diet)	200, 500, 1500, 3000	MF: 500 ppm M: 23 mg/kg/d F: 28 mg/kg/d	Positive (Liver)

M: Male, F: Female

細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験では代謝活性化ありの条件で軽微な陽性であった。しかしながら、上位試験であるラット骨髄細胞を用いた小核試験ならびに*in vivo*不定期DNA合成では陰性であり、問題となる遺伝毒性はないと考えられた（**Table 18**）。

(7) 神経毒性

ラットを用いた急性および90日間経口投与神経毒性試験を実施した。急性試験は30、80、200 mg/kgの用量で実施され、200 mg/kg群で死亡や肛門周囲の被毛の湿潤あるいは汚れ、振戦、流涎、挙尾が認められ、無毒性量は雌雄ともに80 mg/kgであった。90日間混餌投与（投与量600、2000および6000 ppm）では、神経毒性関連の検査項目（自発運動量、全てのFOB評価項目、脳重量、中枢・末梢および自律神経系の肉眼的・病理組織学的検査）のいずれにも異常は認められず、神経毒性の無毒性量は雌雄ともに6000 ppm（雄402.32 mg/kg/d、雌425.14 mg/kg/d）であった。

(8) 免疫毒性

ラットを用いた28日間混餌投与による免疫毒性試験では、副腎、脾臓および胸腺の臓器重量、脾臓細胞数およびT細胞依存性抗体反応には投与の影響はみられず、免疫毒性に対する無毒性量は、最高用量の3000 ppm（241 mg/kg/d）であった。

(9) 発がん性

マウスおよびラットの2種で発がん性試験を実施した。マウスにおいては肝重量の高値、肝細胞肥大および褐色色素沈着などが認められたものの、発がん性は認められなかった。ラットにおいては、肝細胞肥大、褐色色素沈着、肝嚢胞性変性、好酸性細胞巣、胆管嚢胞/嚢胞に加え、肝細胞腺腫および肝細胞癌の発現率が背景値の範囲を超えて認められ、1500 ppm以上の群の雄および3000 ppm雌で肝細胞腫瘍が増加した。その他、甲状腺でび漫性濾胞細胞肥大が認められた（**Table 19**）。

(10) ラットで認めた肝発がん性のヒトにおけるリスクについて

ラットで認められた肝臓腫瘍のヒトにおけるリスクを評価するため、まずラット肝臓におけるモンフルオロトリンの発がん作用様式の解析を行った。肝臓について、重量測定、病理組織学的検査（光学顕微鏡観察および肝細胞の増殖率）、加えて薬物代謝酵素の遺伝子発現（*cyp2b*、*cyp4a*）や酵素活性（CYP2B、CYP4A）

 Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

などを解析した。その結果、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加に加えて*cyp2b*の顕著な発現増加とCYP2B活性の増加、肝細胞増殖率の一過性の増加が投与量に応じて認められた。*cyp4a*は軽微な増加に留まり、酵素活性の増加を伴わなかった。また、休薬によって肝臓で認められたいずれの変化にも回復性が見られた。

このような細胞増殖の推移や休薬による影響の軽減は、酵素誘導剤により認められる[4)]。CYP2B活性は核内受容体であるconstitutive androstane receptor（CAR）を介して活性化することから、本剤はphenobarbitalと同様、CAR activatorと考えられた。げっ歯類におけるCARを介する肝細胞腫瘍は、phenobarbitalを用いた多くの実験結果やヒトでの疫学データより、ヒトでは関連性がないものと考えられている[5)–8)]ことから、本剤で認めたラット肝臓腫瘍もヒトには関連しないものと考えられた。さらに、ラットの肝発がん過程で必須であった肝細胞増殖率の増加に関して、培養ヒト初代肝細胞やヒト化マウス（ヒト肝細胞移植キメラマウスモデル）を用いて調べたところ、本剤による肝細胞増殖率の増加は認められなかったことから、本剤のヒトにおける肝発がん性はないと考えられた[9)–11)]。この実験証左に基づき、欧州化学物質庁（European Chemicals Agency）は、本剤を発がん性分類不要と結論した。また、米国環境保護庁（Environmental Protection Agency）も、本剤は「Not likely to be carcinogenic to humans」と評価している。

4. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

^{14}C標識体を用いた加水分解試験で、モンフルオロトリンは緩衝液中20 ℃、暗所において、pH4および7では半減期1年以上と安定であったが、pH9では半減期11.7～12.2日と比較的速やかに分解され、エステル結合の開裂が進行した。また、光照射下での消失半減期は14.5日（北緯30-50度における夏の自然光換算値）であり、エステル結合の開裂や光異性化が進行した。

(2) 土壌中における代謝

^{14}Cで標識したモンフルオロトリンは好気的土壌中において半減期（20 ℃）2.0～4.2日で速やかに減少し、エステル結合の開裂とそれに続く両ベンジル位の酸化、末端シアノ基の水和やプロペニル基の酸化的開裂を受けて、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、土壌に強固に吸着された。

(3) 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モンフルオロトリンの有機炭素含有量で補正した土壌吸着係数（K_{Foc}）は1033～4344 mL/gであり、下方移行性は低いと考えられた。

5. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、土壌生物および鳥類における試験結果を**Table 20**に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

モンフルオロトリン原体のコイ、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値（LC_{50}/EC_{50}/ErC_{50}）は、それぞれ8.9、7.8および＞4800 µg/Lであった。

(2) ミツバチに対する影響

モンフルオロトリン原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での急性毒性値（LD_{50}）はそれぞれ＞5.08および0.21 µg/頭であった。

(3) 土壌生物に対する影響

モンフルオロトリン原体のシマミミズにおける急性毒性値（LC_{50}）は、97.6 mg/kgであった。

(4) 鳥類に対する影響

モンフルオロトリン原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く、経口投与でのLD_{50}値は＞2250 mg/kgであった。

以上より、モンフルオロトリンは哺乳動物に対する

Table 20 Ecotoxicological summary of Momfluorothrin on non-target organisms

Test species		Test type	Results
Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hrs)	LC_{50} = 8.9 µg/L
	Daphnia magna	Acute (48 hrs)	EC_{50} = 7.8 µg/L
	Green alga*	Acute (72 hrs)	ErC_{50} > 4.8 mg/L
Honeybee	*Apis mellifera*	Acute oral (48 hrs)	LD_{50} > 5.08 µg/bee
	Apis mellifera	Acute contact (48 hrs)	LD_{50} = 0.21 µg/bee
Earthworm	*Eisenia fetida*	Acute (14 d)	LC_{50} = 97.6 mg/kg
Bird	Bobwhite quail	Acute oral	LD_{50} > 2250 mg/kg

*: *Pseudokirchneriella subcapitata*

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

急性毒性は低く、長期にわたって摂取したとしても催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられる。尚、ラットにおいて肝臓の腫瘍を増加させたものの、その発がん作用様式を解析したところ、ヒトでは関連性のないものであり、本剤のヒトにおける発がん性はないと判断された。また、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

住友化学株式会社は、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、開発、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。モンフルオロトリンは、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、ハエ類をはじめとする家庭防疫害虫に対して広い殺虫スペクトルを有し、極めて高いノックダウン活性を示すだけでなく、ノックダウンした虫は速やかに静止するという、これまでのピレスロイド系殺虫剤とは異なる優れた性能を有することから、新しいエアゾール用ノックダウン剤として、当社の主力製品になるものと期待されている。

なお、モンフルオロトリンを有効成分とする殺虫剤は、国内では不快害虫用途で2014年に上市され、また衛生害虫用途で医薬品医療機器等法の承認を2017年5月に受けた。また、米国においても2015年8月に、欧州でも2017年7月に登録を取得した。

引用文献

1) T. Mori *et al.*, *Jpn. J. Environ. Entomol. Zool.*, **25** (2), 81 (2014).
2) T. Mori *et al.*, *Jpn. J. Environ. Entomol. Zool.*, **28** (2), 87 (2017).
3) 松尾 憲忠 ほか, 住友化学, **2005-II**, 4 (2005).
4) S. M. Cohen and L. L. Arnold, *Toxicol.Sci.*, **120**, S76 (2011).
5) C. R. Elcombe *et al.*, *Crit. Rev. Toxicol.*, **44**, 64 (2014).
6) T. Yamada *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **142**, 137 (2014).
7) C. La Vecchia and E. Negri, *Eur. J. Cancer Prev.*, **23**, 1 (2014).
8) B. G. Lake, *Toxicol. Res.*, **7**, 697 (2018).
9) Y. Okuda *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **158**, 412 (2017).
10) Y. Okuda *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, **42**, 773 (2017).
11) T. Yamada, *Toxicol. Res.*, **7**, 681 (2018).

 Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

PROFILE

森　達哉
Tatsuya Mori
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
フェロー
農学博士

広田　将司
Masaji Hirota
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
（現職：健康・農業関連事業業務室　主席部員）

大下　純
Jun Oshita
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員
博士（生命科学）

宮田　かおり
Kaori Miyata
住友化学株式会社
生物環境科学研究所（国際アグロ事業部 兼務）
主席研究員
薬学博士　獣医師

山田　将弘
Masahiro Yamada
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
（現職：Sumitomo Chemical Enviro-Agro Asia Pacific Sdn. Bhd. Product Development Manager）

田淵　美穂
Miho Tabuchi
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

田中　嘉人
Yoshito Tanaka
住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
（現職：住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社
主席研究員）

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd.