

学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

家庭用殺虫剤メトフルトリンの開発

氏原一哉, 松尾憲忠, 森達哉*
庄野美德†, 岩崎智則†

住友化学株式会社農業化学品研究所

†住友化学株式会社生活環境事業部

(平成20年2月20日受理)

Keywords: Metofluthrin, pyrethroid, knockdown, mosquito.

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、ハマダラカが媒介するマラリアをはじめとする各種の伝染病は、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エストナイル熱はアカイエカ等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、アカイエカ等による犬のフィラリア症等が発生している。さらに、最近の調査によれば、地球温暖化による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、主として蚊取線香や電気蚊取マット、あるいは液体蚊取等が用いられているが、これらはいずれも、火や電気により加熱することによりピレスロイド系を中心とする薬剤成分を空中に揮散させ、防除する方法である。一般に、ピレスロイド系薬剤は殺虫効力に加えて、速やかに害虫を麻痺させ、吸血できなくさせるいわゆる「ノックダウン効果」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、高温の熱源を必要とし、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、揮散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。その結果、このような目標を満足するメトフルトリン (SumiOne®), エミネンス®) (Fig.

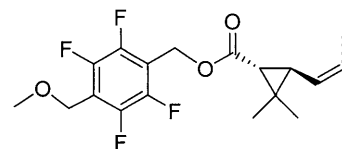


Fig. 1. Structure of Metofluthrin (SumiOne®, Eminence®) (*E:Z*=1:8).

1) を見出し開発するに至った。メトフルトリンを使用することで、常温で薬剤を揮散させ蚊を防除することが可能となり、電池で稼動するファン式蚊取器の他、野外用、携帯用の虫除け器具等、様々な使用場面、用途への応用展開が図られている。

本剤の各種の蚊に対する効力は、既存の蚊取蒸散剤用薬剤の数倍~数十倍にも及び、費用対効果の面でも優れた極めて実用性の高い殺虫剤有効成分であることが実証されている。本稿では、メトフルトリンの発明の経緯、蚊に対する基礎効力、実用効果、物理化学的性質、安全性および開発状況について報告する。

発明の経緯

1. 研究の背景

住友化学は、家庭用殺虫剤分野において、*d*-アレスリン、プラレトリンなど数多くの製品を蚊取線香や電気蚊取器の有効成分として開発、上市してきた (Fig. 2)。近年、不適切な使用による火事や火傷のリスク低減、さらには携帯性の向上を目的としたファン式蚊取器のような、熱源を使わない新しいタイプの蚊取器が注目されている。これら新しいタイプの蚊取器で用いることの出来る殺虫有効成分は、加熱することなくファンによる送風のみで蒸散し効力を示

* 〒665-8555 兵庫県宝塚市高司4-2-1

© Pesticide Science Society of Japan

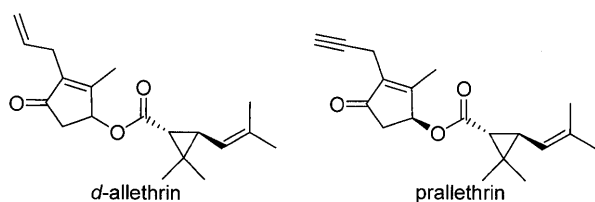


Fig. 2. Structure of *d*-allethrin and prallethrin.

すという性質（常温蒸散性）を有する必要がある。そこで、我々は蚊に対して *d*-アレスリン、プラレトリンを上回る高い活性を示すとともに、優れた常温蒸散性を併せ持つ新規ピレスロイドの探索研究に着手した。

2. リード化合物の発見

化合物をデザインするにあたり、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。本稿では、この酸を菊酸からメチル基が欠如していることを表すためノル菊酸（Norchrysanthemic acid）と称することにす。歴史的には、1970年代に、当社は、いくつかのノル菊酸エステルを合成していたが¹⁻³、合成の困難さに見合うだけの特徴を見出すことができず、これまでほとんど注目されなかった。我々は、蒸散性の観点からノル菊酸エステルに注目し、様々なアルコールとのエステルを合成し、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、アカイエカに対し比較的高い常温蒸散活性を示すことを見出した（Fig. 3）。その活性は、我々が望んでいた目標を満足するものではないが、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すことが確認された。この結果を踏まえ、化合物 **2** をリード化合物として、アルコール部分のベンゼン環 4 位への種々の置換基の導入を検討した。

3. メトフルトリンの発見

4 位置換化合物群の、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、置換基の大きさに着目すると、活性のピークは、エチル基（C2）とプロピル基（C3）の間にあることが判った。また、不飽和結合を含む

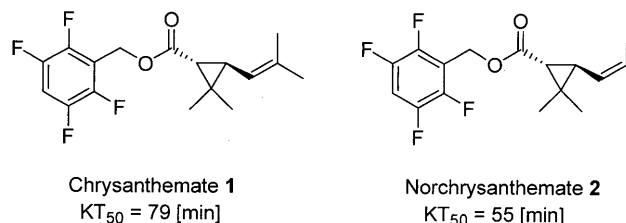


Fig. 3. Effectiveness of 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl chrysanthemate and its norchrysanthemic analog in an ambient-temperature formulation against *Culex pipiens pallens*.

Table 1. Lethal efficacy of Metofluthrin and its analogs against *Culex pipiens pallens*

| Compound | R | R.T. ^{a)} |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| 2 | H | 30 |
| 3 | F | 100 |
| 4 | Me | 200 |
| 5 | Et | 490 |
| 6 | <i>n</i> -Pr | 250 |
| 7 | allyl | 500 |
| 8 | MeO | 360 |
| 9 | MeOCH ₂ | 2500 |
| <i>d</i> -allethrin (standard) | | 100 |

^{a)}Relative activity based on LD₅₀ by the topical application method.

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、メトキシメチル基である化合物 **9** はアレスリンの 25 倍という非常に高い基礎活性を示した。

これらの中から、その基礎活性、分子量、物理化学的性質等を勘案し、4 位置換基がメチル基、メトキシ基、メトキシメチル基である化合物 **4**, **8**, **9** を選抜し、アカイエカに対する常温蒸散活性試験を行った。その結果を Table 2 に示す。

本表から明らかのように、化合物 **9** は、常温蒸散試験に

Table 2. Effectiveness of tetrafluorobenzyl derivatives in non-heated formulations against *Culex pipiens pallens*

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

^{a)}Time for 50% knockdown calculated by the probit method.

^{b)}Average knockdown mosquitoes after 60 min.

においても、他の化合物に比べて高いノックダウン活性を示した。この結果から、本化合物 9 (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⁾。

効力および製剤

1. 基礎殺虫活性

メトフルトリンの各種衛生害虫に対する致死活性 (局所施用法) を Table 3 に示した。

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 0.0015 μg/雌であり、*d*-アレスリン (商品名ピナミンフォルテ[®], 蚊取り線香の主要有効成分) の約 25 倍, プラレトリン (商品名エトック[®], 液体蚊取りの主要有効成分) の約 4 倍の相対殺虫活性を示した。一方ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) 成虫に対するメトフルトリンの LD₅₀ 値は 0.00047 μg/雌であり、*d*-アレスリンの約 50 倍, プラレトリンの約 10 倍であった。

さらに、メトフルトリンはインドネシア, タイ, ベトナム, マレーシアの 4 系統の東南アジア産ネッタイエカ (*Culex quinquefasciatus*) に対しても *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⁾。ネッタイエカは、全世界の熱帯, 亜熱帯に広く分布する最も一般的な蚊であり、本種に対して特に優れた活性を有することは、本剤の殺虫剤としての有用性を一層際立たせる特徴である。

一方、イエバエ成虫およびチャバネゴキブリ雌成虫に対する致死効果は *d*-アレスリンと同等~2 倍程度であり、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ことが明らかとなった。以下に、各種実用製剤を用いた蚊に対する効力について説明する。

2. 加熱蒸散製剤

まず、代表的な蚊用加熱蒸散製剤である線香製剤および液体蚊取におけるメトフルトリンの効力特性を検討した。

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使用して、Yap らの方法⁶⁾ に準じて実地試験を実施した。その結果を Table 4 に示す。メトフルトリン 0.005% 含有線香はネッタイエカに対

Table 3. 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 ^{a)} | 0.00047 ^{a)} | 0.24 ^{a)} | 1.3 ^{a)} |
| <i>d</i> -Allethrin | 0.038 | 0.023 | 0.21 | 2.9 |
| Prallethrin | 0.0056 | 0.0050 | 0.13 | 0.59 |
| Permethrin | 0.0028 | 0.0012 | 0.013 | 1.5 |

^{a)} LD₅₀ (μg/female adult) by the topical application method.

Table 4. Field evaluation of Metofluthrin coil in Bogor, Indonesia

| Compound | Conc. (% w/w) | No. collected mosquitoes ^{a)} | | Reduction (%) |
|---------------------|---------------|--|-----------|---------------|
| | | Pretreatment | Treatment | |
| Metofluthrin | 0.005 | 210 | 18 | 93 |
| <i>d</i> -Allethrin | 0.3 | 188 | 27 | 88 |
| Control | | 256 | 303 | — |

^{a)} Predominant species was *Culex quinquefasciatus*.

し、*d*-アレスリン 0.3% 線香を上回る効果を示した。また、同様な試験をマレーシアにおいても実施し、メトフルトリン 0.005% 含有線香は *d*-アレスリン 0.025% 含有線香と同等の防除効果を示した^{7,8)}。

次に、液体蚊取製剤のネッタイエカ (室内感受性系統) に対する効力を Table 5 に示す。メトフルトリンは、プラレトリンの 5~6 倍の非常に高い効力を示した。なお、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大する傾向がある。

3. 常温蒸散製剤

メトフルトリンの最大の特徴は、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性を有することである。その特性を生かしたファン式製剤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への適用について説明する。

3.1. ファン式製剤

ファン式製剤はファンの風力により、常温で有効成分を揮散させる。ファンの回転に要する電力は、蚊取マット、液体蚊取等の加熱蒸散製剤の場合と比較してはるかに少なく済むため、乾電池を電力として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

Table 5. Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer (60-day use formulation) against *Culex quinquefasciatus* (susceptible strain).

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

^{a)} Large chamber (28 m³) free-flying method.

Table 6. Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Aedes albopictus* (laboratory strain)

| A.I. | Evaporation rate (mg/h) | KT ₅₀ (min) ^{a)} |
|--------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Metofluthrin | 0.090 | 40 |

^{a)} Large chamber (28 m³) free-flying method.

るという長所を有している。

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、ラージチャンバーフリーフライング法にて評価した。その結果を Table 6 に示す。メトフルトリンを有効成分とするファン製剤は、十分な実用効果を示した。

3.2. 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、今後新たな展開が期待されている。常温蒸散性、高いノックダウン活性、優れた安全性などの要素を兼ね備えたメトフルトリンは本形態の製剤の有効成分として最適である。

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、「 Denguri」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 (Fig. 4)。本稿では本製剤を「 Denguri 製剤」と呼ぶことにする。

Denguri 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、Yap らの方法に準じて実地試験を行った。その結果を Fig. 5 に示す。メトフルトリン 100 mg を含有する Denguri 製剤はネッタイエカに対し、*d*-アレスリン 0.25% 含有線香製剤を上回る高い防除効

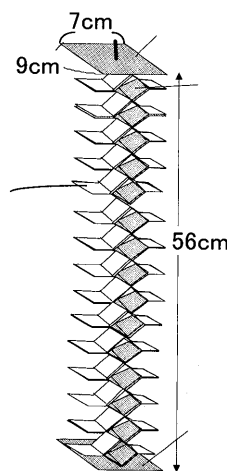


Fig. 4. Metofluthrin Denguri paper strip.

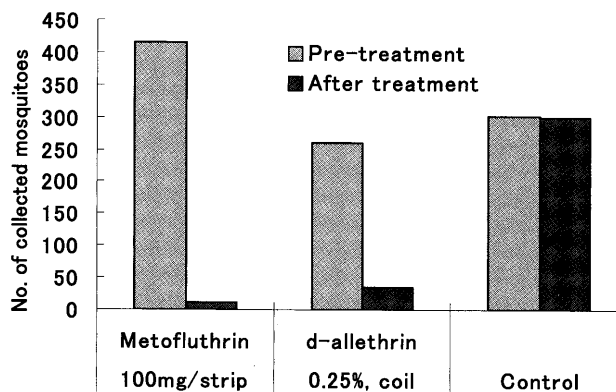


Fig. 5. Field efficacy of Metofluthrin Denguri paper strip against night-biting indoor mosquitoes (*Culex quinquefasciatus*) in Malaysia.

果を示した^{7,8)}。

同様な Denguri 製剤を使用した実地試験を、インドネシア ロンボク島および日本国内でも実施した¹⁰⁻¹²⁾。ロンボク島の民家において、メトフルトリン 200 mg を含浸させた Denguri 製剤は、ネッタイエカ、ハマダラカ類およびヒトスジシマカに対し、4 週間~6 週間にわたり優れた忌避効果を示した。

次に、樹脂製剤について説明する。樹脂は紙に比べて、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の使用に適している。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の樹脂製剤 (8×11×0.5 cm, 12.3 g) 2 個を使用してその残効性を評価した (Fig. 6)。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明らかとなった (Fig. 7)。

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野外条件下で、メトフルトリン 1 g を含有した樹脂製剤は、5~10 m² 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

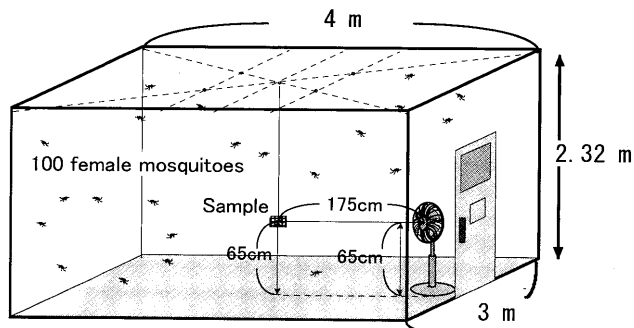


Fig. 6. Efficacy test of Metofluthrin resin formulation. Ambient temperature: about 30°C, relative humidity: about 60%, wind velocity: about 0.5 m/s at the center of the test sample.

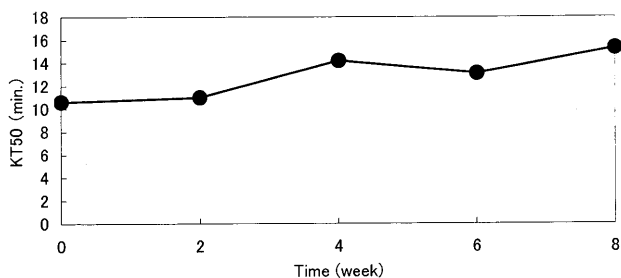


Fig. 7. Knockdown efficacy of Metofluthrin resin formulation.

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、その実用性が確認された¹⁴⁾。

安全性

メトフルトリンの急性毒性試験の概要を Table 7 に示す。概略の致死量は、経口投与ではラットの雄では 2000 mg/kg を上回り、雌では 2000 mg/kg、イヌでは雌雄ともに 2000 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 を上回った。吸入曝露ではラットの雄では 1960 mg/m³、雌では 1080 mg/m³ であった。

物性および安定性

メトフルトリンの物理化学的性質を Table 8 に示す。メトフルトリンは微黄色透明な油状の液体で、蒸気圧 (25°C) 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 mm²/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。

また、メトフルトリンは、50°C 6 ヶ月間および室温 3 ヶ年間保存で安定であり、各種の汎用溶剤中でも、ほぼ安定である。さらに、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べて、太陽光下においては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る。

Table 7. Acute toxicity of Metofluthrin

| Species | Administration route | Approximate lethal dose |
|---------|----------------------|---|
| Rat | Oral | Male: >2000 mg/kg, Female: 2000 mg/kg |
| Rat | Dermal | Male & Female: >2000 mg/kg |
| Rat | Inhalation | Male: 1960 mg/m ³ , Female: 1080 mg/m ³ |
| Dog | Oral | Male & Female: >2000 mg/kg |

Table 8. Physical and chemical properties 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 (<i>d</i> ₄ ²⁰) | 1.21 |
| Vapor Pressure | 1.96×10^{-3} Pa (25°C) (Gas saturation method) |
| Viscosity | 19.3 mm ² /s (20°C) |

開発状況

メトフルトリンは 2005 年 1 月に薬事法における製造承認を取得しており、現在、日本では電池式蚊取、液体蚊取に使用されている。また、非薬事法分野の製品として紙 Dengri 製剤、樹脂蒸散製剤等の有効成分としても使用されている。海外においては 30 以上の国・地域で申請、米国 (EPA) を初めとする 20 以上の国で承認を取得しており、蚊取線香、紙 Dengri 製品等に使用されている。さらに各国において、メトフルトリンの特徴を生かした、従来にないユニークな製品への応用開発が進行中である。

おわりに

住友化学のピレスロイド研究は、松井正直東京大学名誉教授が弊社に御在職中に始められたピレトリン類の製法研究に端を発している。以来、半世紀以上に渡って、弊社は 20 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。今日、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は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、理想的な蚊防除剤として国内、海外を合わせて当社の主力製品になるものと期待されている。

最後に、本剤の研究と開発は、筆者ら農業化学品研究所所員だけでなく、住友化学の研究、開発、営業、工場関係者の総力を挙げて得られた成果であり、ここに深く感謝致します。

引用文献

- 1) H. Staudinger and L. Ruzicka: *Helv. Chim. Acta.* 7, 201 (1924).
- 2) 大野信夫, 板谷信重, 水谷俊夫, 北村重義, 松尾 尚, 奥野吉俊: 特公昭 54-3933 (1979).
- 3) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham and D. A. Pulman: *Nature* 244, 456-457 (1973).
- 4) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N.

- Matsuo: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **68**, 170–174 (2004).
- 5) T. Argutea, H. Kawada, M. Sugano, S. Kubota, Y. Shono, K. Tsushima and M. Takagi: *Med. Entomol. Zool.* **55**, 289–294 (2004).
 - 6) H. Yap, H. Tan, A. Yahaya, R. Baba, P. Loh and N. Chong: *Southeast Asian J. Trop. Med. Health* **21**, 558–563 (1990).
 - 7) Y. Shono, S. Kubota, M. Sugano, H. Yap and K. Tsushima: *Abstr. 70th Annu. Meeting AMCA*, p. 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講演要旨集, p. 34, 2004.
 - 10) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda and M. Takagi: *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **20**, 292–298 (2004).
 - 11) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda and M. Takagi: *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **20**, 434–437 (2004).
 - 12) T. Argutea, H. Kawada and M. Takagi: *Med. Entomol. Zool.* **55**, 211–216 (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**, 350–353 (2005).

略 歴

氏原一哉

生年月日: 1968年8月28日

最終学歴: 北海道大学大学院理学研究科修士課程修了

研究テーマ: 農業用殺菌剤の探索

趣 味: アフリカ旅行, 阪神タイガースの応援

松尾憲忠

生年月日: 1946年9月13日

最終学歴: 東京大学農学部農芸化学科卒業

研究テーマ: 家庭防疫用殺虫剤の探索

趣 味: ゴルフ, 音楽 (聞くこと唄うこと), ドライブ

森 達哉

生年月日: 1959年11月17日

最終学歴: 名古屋大学大学院理学研究科博士課程中退

研究テーマ: 家庭防疫用殺虫剤の探索

趣 味: 旅行, バドミントン, ボーリング

庄野美德

生年月日: 1955年9月29日

最終学歴: 九州大学大学院農学研究科修士課程修了

研究テーマ: 家庭防疫用殺虫剤の応用開発

趣 味: ランニング, 昆虫 (カメムシ) 収集と分類研究

岩崎智則

生年月日: 1968年2月12日

最終学歴: 京都大学農学部食品工学科卒業

研究テーマ: 家庭防疫用殺虫剤の応用開発

趣 味: ハイキング