

# 昆虫成長制御剤 ピリプロキシフェンの開発

農業化学品研究所 波多腰 信  
岸田 博  
川田 均  
農業化学業務室 大内 晴  
生物環境科学研究所 磯部 直彦  
住化テクノス(株) 萩野 哲

## Pyriproxyfen A New Insect Growth Regulator

Agricultural Chemicals Research Laboratory  
Makoto HATAKOSHI  
Hiroshi KISIDA  
Hitoshi KAWADA  
Planning & Coordination Office, Agricultural Sector  
Haruka OOUCHI  
Environmental Health Science Laboratory  
Naohiko ISOBE  
Sumika Technos Corporation  
Satoshi HAGINO

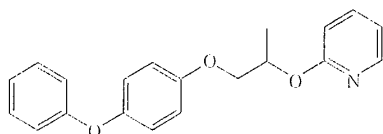
Pyriproxyfen (4-phenoxyphenyl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether) is a photo-stable new insect growth regulator invented and developed by Sumitomo Chemical Co., Ltd. Pyriproxyfen is effective especially against whiteflies, scales and thrips that are relatively insensitive to conventional insecticides. Pyriproxyfen has very little adverse effects on natural enemies and bees so that it can be used as a part of IPM program. It is also effective against mosquitoes, houseflies, cockroaches and cat fleas. Pyriproxyfen has no toxicological and environmental concern.

### はじめに

ピリプロキシフェンは、当社が開発した新規化合物で、昆虫の成長を撓乱する昆虫成長制御剤であり、幼若ホルモン類縁体に分類される新しいタイプの殺虫剤である(第1図)。天然幼若ホルモンは昆虫に特異的な物質であることから、それらの化学構造が決定される以前から選択性の高い殺虫剤になり得ると期待されていた。

しかし、天然の幼若ホルモンは極めて化学的に不安定で、また、合成も困難なことからそれ自体は殺虫剤になり得なかった。また、初期の幼若ホルモン類縁体も光安定性が低いために、野外に生息する農業害虫の防除剤として開発することは困難とみなされてきた。

第1図 ピリプロキシフェンの化学構造



ピリプロキシフェンは光安定性に優れ、農業におけるコナジラミ、カイガラムシ、アザミウマといった難防除害虫に卓越した効果を有するだけでなく、毒性、環境面からも安全性の高い剤であることが明らかにされた。

本稿では、スクリーニング研究の経緯、特に、生物活性とその応用に注意を払い、製造法、物性、製剤、毒性・代謝・残留などについて報告する。

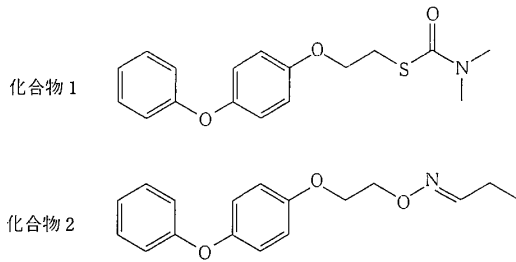
### 研究の経緯

#### 1. 研究の背景と経緯

住友化学で幼若ホルモン類縁体の研究が開始された1981年当時、殺虫剤研究は有機リン剤、ピレスロイド剤といった極めて速効的で殺虫スペクトラムの広い剤が中心であった。当時、これら有効な薬剤を多用することによる抵抗性害虫の出現が危惧されていた。また、総合防除という観点から選択性の高い薬剤の開発が望まれていた。こうした背景が、全く作用性の異なる殺虫剤を創製するという大きな課題を研究開発に課することになった。

1981年1月に殺ダニ剤であるフェノチオカルブ類縁

## 第2図 化合物1及び2の化学構造



体をモデルとしてチオールカーバメート系化合物1(第2図)を合成した。幼若ホルモン研究のきっかけとなるこの化合物1は初期スクリーニングでハダニ以外の検討したいずれの昆虫に対しても全く殺虫作用を示さなかったが、ハスモンヨトウ(*Spodoptera litura*)幼虫の体色を赤色化させた。この作用から化合物1が従来の殺虫剤と全く異なる作用機構を有する幼若ホルモン類縁体であると示唆された。その後ガレリアアッセイにより本化合物が幼若ホルモン様活性を有することを確認した。

当時上市されていた幼若ホルモン類縁体の主要対象害虫であるアカイエカ(*Culex pipiens pallens*)とイエバエ(*Musca domestica*)幼虫を用いた昆虫成長制御剤の活性評価系を新たに構築し、多数の類縁体を検定した結果、最も活性の高い化合物として化合物1を選抜した。しかし、化合物1は野外の側溝に生息する蚊幼虫に対して十分な効果を示さなかった。やがて1981年9月、同様な作用を有するオキシムエーテル系化合物2(第2図)を見出し、室内試験の結果、本系統化合物が著しく高い羽化阻害活性を示すことが判明した。ところが、野外水系で行った残効性試験では、その結果が極めて不満足なものであり、新規構造を有する化合物のさらなるスクリーニングが必要であった。チオールカーバメートやオキシムエーテル部分が化合物の安定性を律することはこれまでの結果から容易に想像できた。実際、化学的安定性を持たせるための一つのデザインとして、この部位を環化した芳香族ヘテロ環系化合物の合成を1982年11月に開始したところ、1983年に活性も高く、また安定性が著しく改善された化合物としてピリプロキシフェンを選抜するに至った。その後、実用化を目指して防疫用、農業用各分野で種々の害虫に対する基礎活性の評価をおこない、さらに有望な対象害虫の探索を継続し、各種圃場試験を実施した。

## 2. 光学異性体の活性

ピリプロキシフェンは不斉炭素を有する。光学異性体の活性をイエバエ幼虫を用いて調べたところ、R体

とS体の活性比はほぼ1:9(=R:S)となり、S体がより高い活性を示した。

## 生物活性とその応用

### 1. 作用特性

ピリプロキシフェンは幼若ホルモン活性(ピリプロキシフェンは幼若ホルモン活性そのものを持つ)により害虫を防除するため、害虫の体の中に本来の幼若ホルモンが存在する時は何ら作用を示さない。昆虫は脱皮、変態を繰り返しながら卵から成虫へ発育していくが、極めて短い期間ながら体内から幼若ホルモンが消失する期間がある。昆虫体内の各種ホルモンの消長が調べられている鱗翅目昆虫の場合を例にとってみると、卵の初期、終齢幼虫の中・後期、蛹の時期に幼若ホルモンは検出されない。幼若ホルモンの作用は主に形態維持、生殖発育刺激であることから、卵、終齢幼虫、蛹の時期にそれまでの形態から次の形態へと変態が行われ、また、蛹から成虫の時期に生殖腺が発育し、交尾、産卵にそなえる。

従って、ピリプロキシフェンの作用する時期は害虫の発育ステージに依存し、卵、終齢幼虫、蛹、一部の種類の成虫の初期である。

ピリプロキシフェンの作用としては、(I)卵に対する孵化阻害(殺卵作用)、(II)幼虫に対する変態阻害、(III)蛹に対する羽化阻害、その後の生殖阻害、(IV)成虫に対する生殖阻害(雌の場合、産下卵数の減少、産下卵の孵化率の低下)等が認められている。

これらの作用のうち、どの作用により害虫を防除し得るかは対象害虫種により異なり、特に一般的な傾向もみとめられず、個々に対応する必要がある。

### 2. 基礎活性

#### (1) 農業害虫

ピリプロキシフェンの各種農業害虫に対する活性評価を国内外で実施した。社内では1984年よりハウスを用いたオンシツコナジラミ(*Trialeurodes vaporariorum*)に対する試験を開始した。同年末、当時世界的な重要害虫として新たに問題になっていたタバココナジラミ(*Bemisia tabaci*)成虫に対する室内試験結果が中近東から報告された(第1表)。

その結果は次の五つに要約できた：①親にはほとんど無影響(成虫は死なない)②卵は産み付けられるが孵化しない。特に散布直後に放飼した成虫の産下卵からは一頭も孵化しない。③この傾向は濃度依存性が小さい。④ただし、散布直後の方が、産卵数が少ない傾向にある。⑤しかし、処理後の日数が経つにつれ、卵の数も増し、幼虫、蛹へと成長が観られるようになる<sup>1,2)</sup>。これらの結果は、ピリプロキシフェン

**第1表** タバココナジラミ産下卵に対するピリプロキシフェンの影響 (1984、中近東)

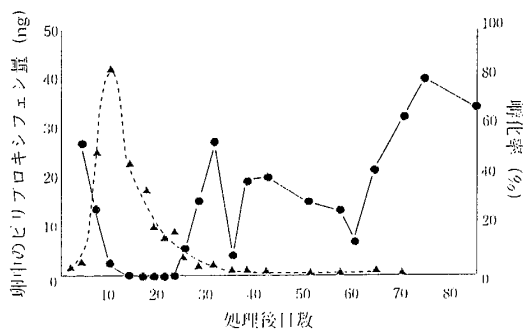
濃度 (ppm)	処理後 日数	成虫致死率 (%) 処理後 48hr	産下 卵数	卵からの 幼虫、蛹数
無処理	2	0	74.0	35.5
10	2	3.5	62.7	0
50	2	10.9	46.2	0
100	2	10.1	79.8	0
無処理	16	0	202.2	132.2
10	16	4.1	176.2	96.0
50	16	0	213.8	56.0
100	16	0	164.7	0
無処理	30	0	187.0	80.2
10	30	7.9	140.7	62.2
50	30	10.9	67.8	28.2
100	30	0	105.2	17.3

処理方法：各濃度の希釈液棉葉面に散布後成虫を放飼、産卵させた。

が不妊効果を有していることを示しており、実際の防除場面でコナジラミの被害が大きくなる前に予防的に処理すれば好いというピリプロキシフェンの使用方法を示唆していた。

一方、1986年、ツエツエバエ (*Glossina morsitans morsitans*) の雄成虫にピリプロキシフェンを処理し、無処理の雌と交配させると、その雌から産まれた次世代目は、蛹の段階で成長が止まるという現象が判明した。<sup>3)</sup> このツエツエバエと上記コナジラミに対する不妊効果に関わるピリプロキシフェンの基本的特性は、1988年に見出された吸血性カメムシ (*Rhodnius prolixus*) 体内におけるピリプロキシフェンの挙動<sup>4)</sup> と関係するものと推察された。即ち、この吸血性カメムシ雌成虫に<sup>14</sup>C-ピリプロキシフェンを処理し、その行方を追うと第3図に示した様に標識化合物は産まれた卵に認められ、しかもその卵が孵化しないと解った。このことは上記 I. の作用特性で指摘した“卵の初期に処理する”に呼応している。また、第1表

**第3図** 吸血性カメムシ雌成虫にピリプロキシフェンを処理した時の産下卵中のピリプロキシフェン量と孵化率の関係



に示したタバココナジラミが産み落とした卵の孵化率とその影響の持続性との関係についてその理由を良く説明している。

何れにしろ、作物表面に本化合物を予防的に施用し、卵の孵化阻害、言い換えれば殺卵効果を期待出来るとの考えを指示するものであった。これら実用化を目的に見出された基礎的知見が、開発初期段階で得られ着目できたことはそれ以後の課題である施用方法の確立に向けた実用化検討にとって非常に幸運であった。

それらの結果を受けて国内でより詳細にピリプロキシフェンの作用性を検討した。すなわち、コナガ (*Plutella xylostella*) やオンシツコナジラミを用いて実験室で各ステージに対する基礎活性を調査した。その結果、極めて低濃度での殺卵活性(第2表)および幼虫処理した時の羽化阻害活性(第3表)を見出した。その後、これらの結果を基にオンシツコナジラミ、各種アブラムシ、鱗翅目害虫に対する効力評価を温室や野外圃場で実施し、散布濃度はもとより、散布タイミング、散布回数、散布間隔等について検討を進めた。

尚、ピリプロキシフェンによる不妊効果と殺卵効果についての知見は、各種昆虫を用いて見出されたので、それぞれ実験に用いた昆虫種特有の反応との疑いも残った。そこで念のためコナガを用いて、成育全ステージ、即ち、卵、幼虫、蛹、成虫に対して本化合物の反応がどのように現れるかを確認した。その結果、殺卵活性、幼虫に処理した時の蛹化阻害、羽化阻害

**第2表** オンシツコナジラミ卵に対するピリプロキシフェンの殺卵活性

卵の日齢	LC50 (ppm)
0 - 1	0.46
1 - 2	0.34
2 - 3	0.21
3 - 4	> 30
4 - 5	> 30

処理方法：インゲン葉上に産下された卵に散布処理し、産卵11 - 12日後に孵化率を調査した。

**第3表** オンシツコナジラミの幼虫、蛹に対するピリプロキシフェンの羽化阻害活性

発育ステージ	処理濃度 (ppm)	供試数	羽化率 (%)
孵化幼虫	0.4	46	0
1 齢幼虫	0.4	165	0
2 齢幼虫	0.4	54	0
蛹	0.4	44	93.2
無処理	—	68	76.5

処理方法：インゲン葉上の供試虫を薬液に浸漬処理した。

**第4表** コナガの成育全ステージにおけるピリプロキシフェンの活性 (室内試験)

(1) 卵の発育ステージと活性の関係 (1985、日本)

化合物	薬量 (ppm)	孵化阻害率 (%)		
		*-24~0	0~24	24~48 (hrs)
ピリプロキシフェン	50	89.3	90.3	31.6
メトプレン	50	53.9	0	16.5
	100	20.3	33.5	0
無処理		0	0	0

\*-24~0 : キャベツの葉に所定薬量を散布風乾後雌成虫を放飼、産卵

0~24, 24~48 : キャベツの葉に雌成虫を放飼、産卵後所定薬量を散布

(2) 殺卵活性および孵化幼虫に対する活性と薬量の関係

(1987、日本)

処理濃度 (ppm)	供試卵数	致死卵数	致死孵化幼虫数	生存幼虫数
0.1	126	34 (27.0)	52 (41.3)	40 (31.7) *
1	168	83 (49.4)	76 (45.3)	9 ( 5.3)
10	151	102 (67.5)	48 (31.8)	0 ( 0 )
100	169	151 (89.3)	18 (10.7)	0 ( 0 )
無処理	84	3 ( 3.6)	7 ( 8.3)	74 (88.1)

\* ( ) は百分率を示す

(3) 殺蛹活性と薬量の関係

(1986、日本)

化合物	処理濃度 (ppm)	幼虫処理時期と成虫羽化阻害率 (%)	
		1日令幼虫	3日令幼虫
ピリプロキシフェン	10	96.7	11.4
	50	100	40.0
	100	100	51.4
	500	100	68.8
メトプレン	10	13.3	---
	50	16.7	---
	100	20.0	---

活性、さらに蛹に処理した時の羽化阻害活性、処理成虫の不妊化を認めた (第4表)。

ピリプロキシフェンの作用特性は程度の差はあるが昆虫種一般に共通であるから天敵昆虫に対し影響がでる可能性も開発着手時からあった。1986年にアカホシマルカイガラムシ属のカイガラムシ (*Chrysomphalus aonidium*) の寄生蜂 (*Aphytis holoxanthus*) に対する影響が報告された。第5表に示すように、1000ppmを処理した区ではこの蜂の生育にも影響が出たが、現実的な使用濃度に近いと思われる200ppmでは全く無影響であった。さらに、第5表に示したとおり羽化した親蜂からは正常に卵が生まれた。

これまでに何らかの作用が認められた代表的な害虫に対するピリプロキシフェンの作用について第6表に要約して示した。

(4) 成虫処理した場合の産下卵数に対する影響と処理濃度の関係

処理薬量 (μg/頭)	処理	コナガの日齢 - 平均産卵数/雌/日								
		1	2	3	4	5	6	7	8	計
10	雌	12.0	23.4	10.1	11.9	2.4				59.8
10	雄	0	10.0	36.7	20.0	12.0	9.5	4.0	2.0	94.2
無処理	—	32.0	30.4	29.4	15.8	20.3	6.0	4.0		139.7

処理方法：羽化24時間以内の雌または雄成虫に1頭当たり0.5μlのアセトン希釈液を局所施用。

その後、無処理の雄または雌成虫と交配させ、産卵数を毎日調査し、あわせて当該日に産下された卵の孵化率 (下表) も調査した。(各5対反復)

(5) 成虫処理した場合の産下卵の孵化に対する影響と処理濃度の関係

処理薬量 (μg/頭)	処理	コナガの日齢 - 孵化率 (%)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	計
10	雌	65.8	37.1	17.4	15.4	0				39.3
10	雄	—	100	91.7	80.0	90.5	46.2	50.0	50.0	83.5
無処理	—	98.0	93.0	91.1	86.5	87.1	80.0	25.0		90.0

**第5表** ピリプロキシフェンのカイガラムシ寄生蜂 (*Aphytis holoxanthus*) に対する影響

(1) 寄生蜂の卵、幼虫、蛹に対する影響 (1986、中近東)

処理ステージ	処理濃度 (ppm)	死虫率 (%)				正常発育率 (%)
		幼虫	幼虫/蛹中間体	蛹	成虫	
1~2日齢卵						
	200	0	0	0	0	100
	1000	4.0	8.6	19.3	14.0	54.0
	無処理	0	0	0	0	100
5~6日齢幼虫						
	200	0	0	1.6	1.6	96.8
	1000	0	0	46.6	19.6	34.6
	無処理	0	0	1.3	1.3	97.3
蛹						
	200	---	---	2.0	1.3	97.3
	1000	---	---	18.0	10.5	71.5
	無処理	---	---	2.0	1.0	97.0

(2) カイガラムシ (*Chrysomphalus aonidium*) に寄生した寄生蜂 (*Aphytis holoxanthus*) の2~5日齢幼虫に対する影響 (1986、中近東)

処理濃度 (ppm)	羽化率 (%)	1雌当たりの産卵数
200	98.0	4.7
200 + 0.5% oil	96.0	5.2
無処理	99.0	5.2

**第6表** 数種農業害虫に対するピリプロキシフェンの成長阻害効果による致死及び他の影響

害虫名	処 理 ス テ ー ジ			
	卵	幼虫	蛹	成虫
<i>Bemisia tabaci</i> (タバコナジラミ)	産卵24時間以内の致死活性が最も高い	1-2令処理では	----->	産まれた卵が孵化出来ない 成虫になれない(文献1, 2)
<i>Trialeurodes vaporariorum</i> (オンシツコナジラミ)	3日令処理まで致死活性を示す	1-3令処理では	----->	成虫になれない(文献5)
<i>Pear psylla</i> (ナシキジラミ)	産卵48時間以内の致死活性が高い	令期が進んでも致死活性が高い		産まれた卵が孵化出来ない (文献6, 7)
<i>Aonidiella aurantii</i> 他 (アカマルカイガラムシ他)		第1ステージ幼虫の致死率が高い		雌雄処理共、次世代を産出しない (文献8)
<i>Myzus persicae</i> (モモアカブラムシ)				産仔虫が認められない(文献5, 9)
<i>Cydia pomonella</i> (コドリンガ)	産卵48時間以内の致死活性が高い			雌雄何れの処理でも産下卵が孵化しない(文献10)
<i>Spodoptera litura</i> (ハスモンヨトウ)		老熟幼虫又は	----> 蛹化直後に処理	卵数及び孵化率減少羽化率低下 (文献11)
<i>Leptinotarsa decemlineata</i> (コロラドハムシ)		1日令を処理葉で飼育	----->	休眠に入らずに産卵 休眠成虫に処理 -----> 休眠覚醒後産卵(文献12)
<i>Thrips palmi</i> (ミナミキイロアザミウマ)		処理葉で飼育	----->	羽化阻害(文献13)

注記する以外は未発表技術資料を参照記述した。

(2) 衛生害虫

衛生害虫防除分野でのピリプロキシフェンの開発の第1歩は既に実用に供されていたメトプレンと同様ハエ・蚊等の分野で行うこととした。

イエバエ(CSMA系)幼虫に対する羽化阻害活性を第7表に示した<sup>14)</sup>。ピリプロキシフェンはメトプレンの約20倍の活性を示した。幼若ホルモン様活性物質に共通の現象として、ピリプロキシフェンに対する幼虫の感受性は老齢幼虫の方が若齢幼虫に比べて高い傾向を示した。蚊類幼虫に対する活性評価の結果を第8表に示した<sup>15,16)</sup>。ピリプロキシフェンはいずれの種に

対してもメトプレンの数倍から数十倍の活性があることがわかった。また、いずれの種においても殺虫剤感受性系統と有機リン系、有機塩素系あるいはカーバメート系殺虫剤など従来の殺虫剤に対する抵抗性系統との間に感受性差は認められなかったことは特筆すべきであろう。イエバエ、蚊類以外の双翅目害虫としては、サシバエ(*Stomoxys calcitrans*)、ノサシバエ(*Haematobia irritans*)などの動物吸血性のハエ類、セスジユスリカ(*Chironomus yoshimatsui*)などのユスリカ類に対してピリプロキシフェンが高い羽化阻害効果を有することが報告されている。

ピリプロキシフェンのハエ・蚊発生源対策剤としての国内薬事法製造承認申請がスムーズに進む中、筆者らは非農業害虫の第2のターゲットとしてノミおよびゴキブリを選択し、開発研究を進めた。

ピリプロキシフェンのネコノミ(*Ctenocephalides felis*)幼虫に対する羽化阻害活性を第9表に示した。ピリプロキシフェンはゴキブリ幼虫に対しても高い羽化阻害活性を示し、体色の黒化や羽化不全、過齢脱皮などの影響をもたらし、その結果として幼虫が死亡したり次世代への増殖が抑制される。ピリプロキシフェンのチャバネゴキブリの次世代への増殖に及ぼす影響を調べた結果を第4図に示した。5mg/m<sup>2</sup>以上の薬量においては産仔数が減少し、10mg/m<sup>2</sup>で

**第7表** イエバエ幼虫に対する浸漬法(3時間)による羽化阻害活性

化合物	IC50(ppm) <sup>1)</sup>		IC50(ppm) <sup>1)</sup>	
	若齢幼虫 <sup>2)</sup>	老齢幼虫 <sup>3)</sup>	若齢幼虫 <sup>2)</sup>	老齢幼虫 <sup>3)</sup>
ピリプロキシフェン	0.14	0.089	0.45	0.32
メトプレン	11	2.2	35	6.7
ジフルベンズロン	5.7	>100	>100	>100
フェニトロチオン	7.1	7.3	20.0	49

1) 50%(90%)羽化阻害濃度(フェニトロチオンの場合は致死濃度)

2) 孵化より2日経過

3) 孵化より4日経過

**第8表** 蚊類（終齢幼虫）に対する浸漬法による羽化阻害活性

種	系 統	IC <sub>50</sub> (ppb) <sup>1)</sup>			
		ピリプロキシフェン	メトブレン	ジフルベンズロン	
ハマダラカ属 ( <i>Anopheles</i> )	<i>An. stephensi</i>	標準系	0.043	0.54	0.84
		OP-R <sup>2)</sup>	0.025	0.75	1.6
	<i>An. gambiae</i>	標準系	0.025	0.067	3.7
		DLD-R <sup>3)</sup>	0.010	0.039	0.87
		DDT-R <sup>4)</sup>	0.0040	0.072	1.9
	<i>An. albimanus</i>	標準系	0.016	0.16	0.70
OPC-R <sup>5)</sup>		0.00042	0.016	0.70	
<i>An. farauti</i>		0.0017	—	—	
シマカ属 ( <i>Aedes</i> )	<i>Ae. aegypti</i>	0.023	0.77	0.60—0.80	
イエカ属 ( <i>Culex</i> )	<i>C. pipiens pallens</i>	標準系	0.0046	0.013	0.37
		OP-R	0.016	0.14	—
	<i>C. pipiens molestus</i>	OP-R	0.052	1.8	0.62

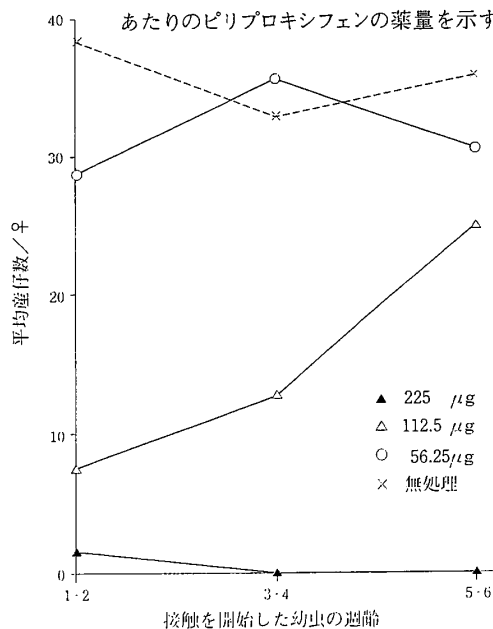
1) 50%羽化阻害濃度  
 2) 有機リン剤抵抗性系  
 3) ディルドリン抵抗性系  
 4) DDT抵抗性系  
 5) 有機リン・カーバメート剤抵抗性系

**第9表** ネコノミ終齢幼虫に対する培地混入法による羽化阻害活性

薬 剤	IC <sub>50</sub> (ppb) <sup>1)</sup>	IC <sub>90</sub> (ppb) <sup>1)</sup>
ピリプロキシフェン	1.4	2.6
フェノキシカルブ	46	63
フェントロチオン	> 500	> 500

1) 50% (90%) 羽化阻害濃度

**第4図** ピリプロキシフェンを処理したベニヤ板面に対するチャバネゴキブリ幼虫の任意の接触による1雌あたりの産仔数の変化（産仔数は最初の卵鞘から孵化した1雌あたりの幼虫数：数字はコンテナ(2.5リットル)あたりのピリプロキシフェンの薬量を示す）



はほとんど0に近い値を示した<sup>17)</sup>。ゴキブリ、ノミ以外の害虫としてはイエヒメアリ(*Monomorium pharaonis*)などのアリ類やシロアリ類、貯穀害虫に対するピリプロキシフェンの有効性が数多く報告されている。

以上はピリプロキシフェンの幼虫に対する羽化阻害活性あるいはこれに付随した増殖抑制作用に関するものであるが、成虫に対する不妊化作用や殺卵作用も新しい防除への考え方として注目される。マウス体表にピリプロキシフェンを処理し、これをネコノミに吸血させた後に産下された卵の孵化率を第10表に示した。微量なピリプロキシフェンの処理によってもこれを吸血したネコノミの卵の孵化を完全に抑えた。Palmaら<sup>18)</sup>はピリプロキシフェンに接触したネコノミ成虫が産下した卵は卵黄を全く欠くかあるいは極めて少量で、胚葉が形成されないことを観察し、胚発生までは正常に行われる従来の幼若ホルモン様化合物との作用性の違いを指摘している。さらにネコノミに関してはピリプロキシフェンの成虫に対する致死作用や直接的殺卵作用も報告されている。成虫に対するピリプロキシフェンの不妊化作用はハエ類<sup>3,19)</sup>、蚊類<sup>20)</sup>、ゴキブリ類<sup>19)</sup>、ノミ類<sup>18)</sup>などにおいて報告されている。

**第10表** ピリプロキシフェンを体表に処理したマウスを吸血したネコノミ成虫産下卵の孵化率

処理量 (mg/kg)	処理後の経過日数 — 孵化率(%)				
	3日	4日	5日	6日	7日
3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.33	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
無処理	75.0	70.3	69.0	78.0	47.1

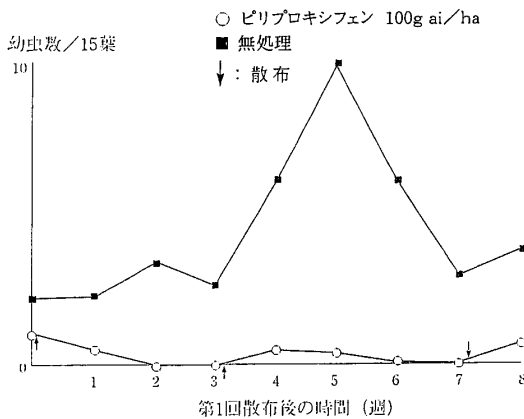
### 3. 実用防除への適用

#### (1) 農業害虫

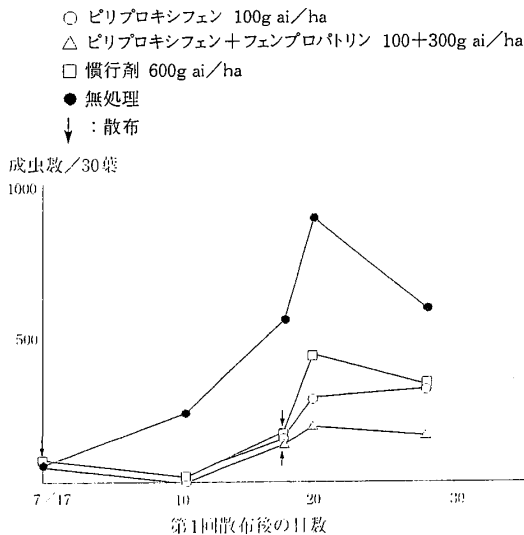
ピリプロキシフェンを従来通りに散布して害虫を防除するためには、すでに述べた基礎的知見を基に、(I) 対象とする害虫は何か、(II) どの発育段階を標的とするか、(III) 散布する薬剤が標的に到達出来るか、などを改めて考え直さなければならない。具体的な適用方法について検討したその経緯を以下に述べる。

先のタバココナジラミに対する不妊効果を念頭にピリプロキシフェンをスーダンの実際の棉畑で、約100m<sup>2</sup>試験区にほぼ3~4週間隔3回散布した。その結果、①成虫数は無処理区とほぼ同様の傾向で推移した。②卵の数も無処理区とほぼ同様に推移した。③しかし孵化幼虫の増加はほとんど認められなかった

**第5図** 棉に寄生したタバココナジラミの幼虫密度に及ぼすピリプロキシフェンの影響 (スーダン)



**第6図** 棉に寄生したタバココナジラミの成虫密度に及ぼすピリプロキシフェンの影響 (トルコ)

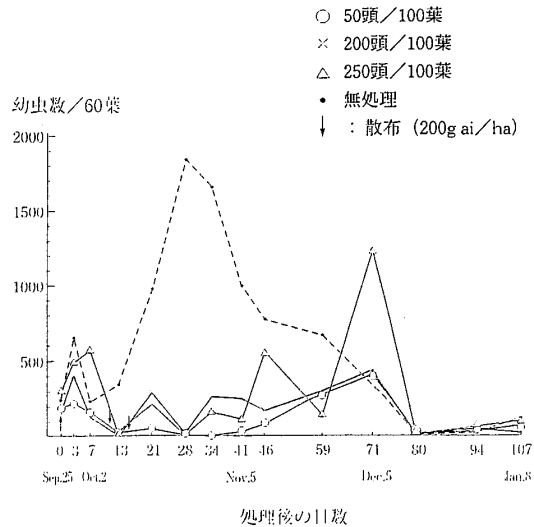


(第5図)。ピリプロキシフェンを処理したにも関わらず、成虫数が増加したのは、試験面積が狭いため周囲から飛来侵入した成虫の影響を受けたものと予想された。この予想が正しい事は、トルコでの試験報告から確認できた。1ヘクタールに及ぶ棉畑に、ピリプロキシフェンを散布した結果、第6図からも明らかな様に散布初めは成虫数の増加がなく、本剤の残効が無くなったと思われる時点でその数が増してきている。このように後から増えて来る成虫は、新たな飛来成虫ではなく孵化幼虫に由来したと思われた。これら二地域の結果から防除オペレーションの実用条件のうち、(I) 処理薬量は75g/ha以下、(II) 散布間隔は2週間 の二条件が望ましい事が解った。

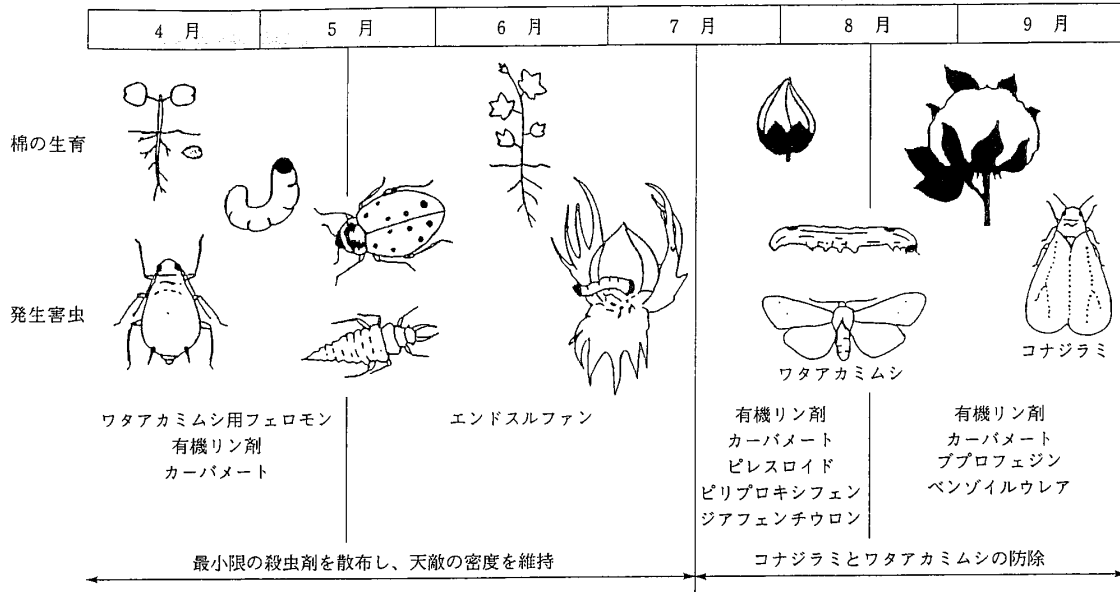
次に散布のタイミングが課題となった。第7図に示す様に、棉の葉一枚あたりの成虫数を散布タイミングの指標とし、以後、蛹及び加害ステージとして重要な幼虫の推移を追った。一連の結果のうち、幼虫の結果を抜粋して示したが蛹においても先の結果と同様、散布2~3週間後から増加し、幼虫の結果と同じ傾向が認められた。結論として、100葉あたりの成虫数50以下、つまり二葉あたり一頭が、より望ましい散布タイミングであると示唆する結果であった。

しかし、現実的には、上記数字ではまだ早いという使用者側の心理が働き、一葉あたり4~5頭の成虫を目安とする指標が設定されていった。散布頻度については一回を採用する事になった。この採用に当たっては、これまでの多くの抵抗性問題の事例から、

**第7図** ピリプロキシフェンの散布タイミング (一葉当たりの成虫数) と幼虫密度に及ぼす影響 (スーダン)



第8図 棉の主要害虫の抵抗性管理プログラム(中近東)



繰り返し散布する事による抵抗性の発現が、本剤についても例外ではないと当初から予想されていたことによる。即ち、第8図に示すような交互散布方式が採用され実施に移されている<sup>21)</sup>。

ピリプロキシフェンのこのような適用例はコナジラミだけでなく他の害虫に対しても並行して検討された。その一例として、アカマルカイガラムシ (*Aonidiella aurantii*) に対する本化合物の効果について果樹園における試験結果を第11表に示した。

この例から、成虫に対する繁殖阻害、幼虫に対し

第11表 果樹園におけるアカマルカイガラムシのピリプロキシフェンによる防除効果(1986、中近東)

処理濃度 (ppm)	致死率 (%) / 200頭					
	処理46日後			処理71日後		
	若令	雌	生殖雌	若令	雌	生殖雌
200	91.7	67.6	68.5	91.8	69.5	66.0
無処理	40.0	40.3	6.0	27.3	37.0	4.0

幼木6本に1回のみ散布

第12表 リンゴ成木におけるアカマルカイガラムシのピリプロキシフェンによる防除効果(1986、中近東)

処理濃度 (ppm)	非汚染果実 (%)
200	98
無処理	45

ては変態阻害と本化合物の特徴的機能が良く発揮されている。第12表から明らかな様に、この様な防除効力の特性は具体的にカイガラムシが寄生せず商品価値の高い果実の収穫をもたらした。

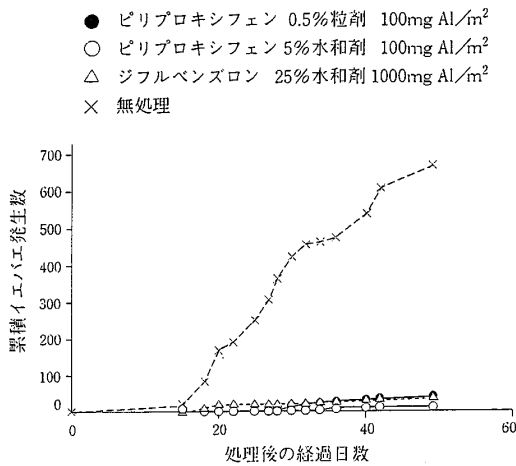
## (2) 衛生害虫

殺虫化合物をハエ、蚊類の発生源対策剤として施用するにあたっては、化合物の有する特性を十分反映させるような剤型の選択をする必要がある。ピリプロキシフェンに関しては、散布の容易さと家畜糞面散布や水系施用時の残効性の保持に注目し、粒剤について種々の検討を行った。まず、水中において様々な溶出性を示すいくつかの処方剤の粒剤を作製し、水中に処理した後の有効成分の溶出率の変化とアカイエカ幼虫に対する効力との関係について検討を行い、最適な処方を決定した。次にこの製剤についてイエバエ及び蚊幼虫を対象とした種々の効力試験を行い、防除効果を確認した。

ピリプロキシフェン粒剤、水和剤、および市販対照剤の豚糞面散布によるイエバエ防除効果を第9図に示した。無処理区における総羽化個体数に対し、ピリプロキシフェン粒剤、水和剤いずれの製剤も90%以上の防除効果を示し、10倍薬量の対照薬剤と同等以上の防除効果が確認された<sup>14)</sup>。ピリプロキシフェン粒剤のイエバエ幼虫に対する効力発現機構としては以下のことが証明された。すなわち、①蛹化直前のイエバエ幼虫は蛹化のためにより乾燥した場所を求めて移動する性質があるため、必然的に培地表面さらには他のより乾燥した部分に現れ、薬剤の



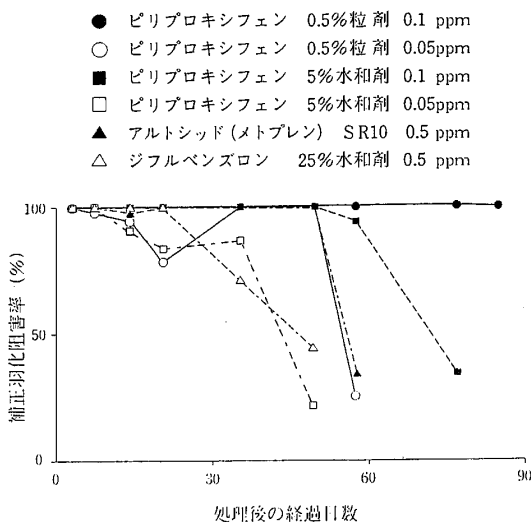
**第9図** ピリプロキシフェン粒剤および水和剤の豚糞面散布によるイエバエ防除実地試験 (兵庫県畜産試験場：1984年)



高濃度な部分に接触しやすくなる。②イエバエ幼虫はこの時期に最もピリプロキシフェンに対する感受性が高く、さらにはピリプロキシフェンの高い皮膚透過性のために効率よく薬剤が幼虫に取り込まれることである。

蚊幼虫などを対象とした野外水系での殺虫剤散布においては化合物の残効性の長さが高い防除効果を得るための重要な要因となるが、作用時期の限られたピリプロキシフェンにとってはこれが特に重要となる。すなわち、例えば蚊幼虫の防除を考えた場合、発生源には様々なステージが混在するため散布時に感受

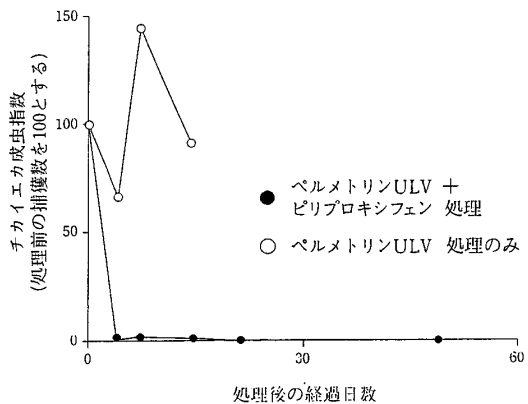
**第10図** ピリプロキシフェン粒剤および水和剤の水系散布によるアカイエカ幼虫防除実地試験 (大阪府能勢町防火用水：1984年)



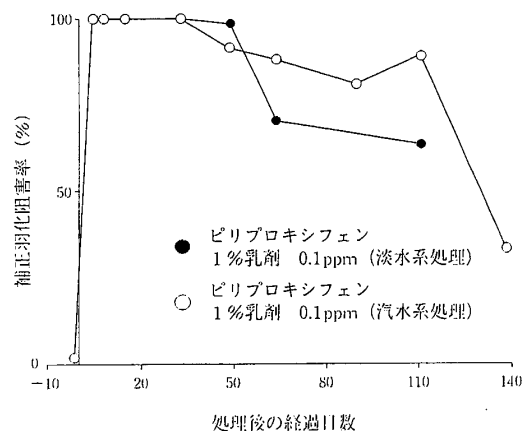
性の低かった卵や若齢幼虫が最も感受性の高くなる終齢期に達するまでの1~2週間は少なくとも有効でなければ十分な効果は期待できない。ピリプロキシフェン粒剤、水和剤それぞれのアカイエカ幼虫に対する防除効果を野外条件において比較した結果を第10図に示した<sup>16)</sup>。ピリプロキシフェン粒剤は水和剤に比べ長期の残効を示し、対照薬剤に比べ約10分の1の薬量でこれと同等あるいは同等以上の残効を有することが明らかとなった。

ピリプロキシフェンの衛生害虫防除を目的とした剤型としては、上記の粒剤のほかに大規模な畜舎や散布者の手の届かない発生源、広大な湿地帯や沼地などにおける散布を容易にする乳剤や水溶性粒剤の開発を行った。第11図に水溶性粒剤による地下貯水

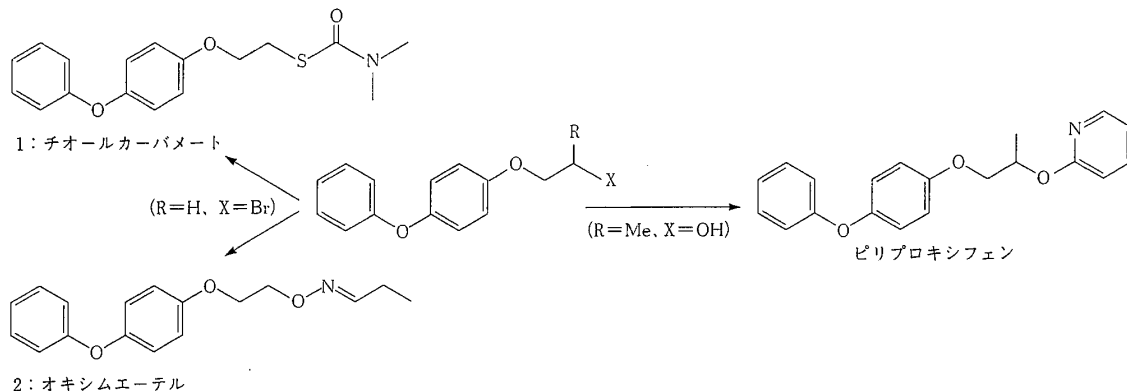
**第11図** ピリプロキシフェン水溶性粒剤 (0.01ppm処理) とベルメトリン乳剤 (0.5%液のULV散布) の併用によるチカイエカ防除実地試験 (大阪市郵便局地下貯水溝：1991年)



**第12図** ピリプロキシフェン1%乳剤による淡水系と汽水系それぞれに発生するマラリア媒介ハマダラカ *Anopheles farauti* の防除実地試験 (ソロモン諸島：1987年)



**第13図** ピリプロキシフェンおよび類縁化合物の合成法



槽でのチカイエカ (*Culex pipiens molestus*) 防除の実例を、第12図に乳剤によるマラリア媒介性のハマダラカ (*Anopheles farauti*) 防除の実例<sup>22)</sup>をそれぞれ示した。

**製造法**

ピリプロキシフェンおよび類縁化合物の合成法を第13図に示した<sup>23,24,25)</sup>。ピリプロキシフェンの光学異性体は、光学活性な乳酸を出発原料に用いる方法<sup>26,27)</sup> または酵素による不斉水解を利用する方法<sup>28,29)</sup>により合成できる。

**物性および製剤**

**1. 物理化学的性質**

ピリプロキシフェンの主な物理化学的性質を第13表に示す。ピリプロキシフェン原体は無臭の白色結晶であり、融点は48.1℃である。蒸気圧は $1.0 \times 10^{-7}$

**第13表** ピリプロキシフェンの物理化学的性質

(1) 外観	白色結晶
(2) 融点	48.1℃
(3) 比重	1.26 (23℃)
(4) 蒸気圧	$< 1.0 \times 10^{-7}$ mmHg (22.8℃)
(5) 分配係数 (log P)	5.37 (25℃)
(6) 溶解度	水 0.367 mg/L (25℃)
	n-ヘキサン 42 g/L (20℃)
	キシレン > 500 g/L (20℃)
	メタノール 44 g/L (20℃)
	イソプロパノール 30 g/L (20℃)
	アセトン > 500 g/L (20℃)
	シクロヘキサン > 500 g/L (20℃)
	酢酸エチル > 500 g/L (20℃)
	クロロホルム > 500 g/L (20℃)
	アセトニトリル > 500 g/L (20℃)

**第14表** ピリプロキシフェンの熱安定性

保存条件	ピリプロキシフェンの含量(%)* / 分解率(%)
40℃ 6ヶ月	97.2 / -
50℃ 6ヶ月	97.1 / -

\*初期値：96.9%

**第15表** ピリプロキシフェンの耐酸、耐アルカリ性

条 件	緩衝液のpHと分解率(%)		
	4	7	11
25℃ 2週間	8.3	10.7	26.2
40℃ 15日	13.5	28.1	28.3

初期値：0.458 ppm

mmHg (22.8℃) 以下である。水に対する溶解度は25℃で0.367 ppmである。

**2. 安定性**

原体は安定で50℃で6ヶ月保存してもほとんど分解しない(第14表)。耐酸、耐アルカリ性は第15表に示すとおりで、ピリプロキシフェン原体はpHが高くなるほど、温度が高くなるほど分解されやすい。また、ピリプロキシフェン原体は紫外線により速やかに分解されるものの太陽光(>290nm)に暴露されても分解はわずかであり、光安定性が良好であることがわかる(第16表)。

**3. 製剤**

ピリプロキシフェンを含有する製剤として、乳剤および粒剤(防疫分野)が上市されている。以下に農業分野での製剤について概略を示す。現在10%乳剤が国内で上市されている。10%乳剤の代表的な製剤物性を第17表に示す。製剤物性は極めて良好で、保存安定性も非常に良好である。容器としてはガラス

**第16表** ピリプロキシフェンの光安定性

中心波長 (nm)	含量 mg/Cell	(分解率 %)
— (暗条件)	0.978	( 0 )
212.4	0.931	( 4.8 )
238.2	0.743	( 24.0 )
264.1	0.619	( 36.7 )
289.9	0.358	( 63.4 )
315.8	0.742	( 24.1 )
341.6	0.978	( 0 )
367.5	0.981	( — )
393.3	0.985	( — )
419.2	0.982	( — )
445.0	0.985	( — )
470.0	0.970	( 0.8 )
494.1	0.984	( — )

初期値：1 mg/L

**第17表** ラノー®10%乳剤の代表物性 (試験例)

項目	物性
外観	淡黄色透明液体
比重	0.91
pH (10倍希釈時)	6.2
乳化安定性	軟水、硬水ともに良好
保存安定性	室温3年の保存後も原体の分解は認められない

瓶、フェノール樹脂コーティング缶、内層エパールのプラボトルなどが使用できる。

海外では1%および10%乳剤が登録・上市されており、特殊地域向けに高引火点の製剤もある。これらの製剤も優れた製剤物性および保存安定性を有している。また、各種殺虫剤との混合剤としても開発・上市されている。

## 毒性・代謝・残留

### 1. 哺乳動物毒性

#### (1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

ピリプロキシフェン原体の急性経口、経皮および吸入毒性はいずれも弱かった(第18表)。中毒症状として、経口投与時には自発運動減少、軟便および下痢など、吸入曝露時には流涎や呼吸不規則が認められたが、経皮投与時には影響が認められなかった。0.5%粒剤の急性毒性は弱く(第18表)、最高用量でも中毒症状や死亡は発現せず、体重や剖検所見にも投与による影響は認められなかった。10%乳剤の急性毒性も弱く(第18表)、原体と同様の症状が認められたが、いずれも一過性であった。

ピリプロキシフェン原体はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示

**第18表** ピリプロキシフェンの急性毒性

	投与経路	LD50値 (mg/kg)、雌雄			試験機関 (報告年)
		ラット (SD)	マウス (ICR)	イヌ (ビーグル)	
原体	経口	> 5000	> 5000	> 5000	住友化学(ラット1987、マウス1987、イヌ1986)
	経皮	> 2000	> 2000	—	住友化学(1987)
	吸入	> 1300*	> 1300*	—	住友化学(1987)
0.5%粒剤	経口	> 5000	> 5000	—	住友化学(1987)
	経皮	> 2000	> 2000	—	住友化学(1987)
10%乳剤	経口	> 5000	> 5000	—	住友化学(ラット1989、マウス1992)
	経皮	> 2000	—	—	住友化学(1989)
	吸入	> 5120†	—	—	HRC(1990)

\* : LC50値

(mg/m<sup>3</sup>、4時間全身曝露、1300mg/m<sup>3</sup>は噴射可能な最大濃度)。

† : LC50値

(mg/m<sup>3</sup>、4時間全身曝露、原体濃度 > 563mg/m<sup>3</sup>)。

— : データなし

さなかった(住友化学、1987)。0.5%粒剤は眼および皮膚に対して軽度の刺激性を示したが、眼刺激性は洗眼により軽減された(住友化学、1987)。10%乳剤は、眼には強度の刺激性を示したが、洗浄により刺激性は軽減され、また、実使用場面を想定した1000倍希釈液には刺激性がなかった。皮膚に対しては中等度の刺激性を示したが回復性が認められた(住友化学、1989)。

モルモットを用いてMaximization法でピリプロキシフェン原体の皮膚感作性の有無を検討し、陰性の結果を得た(住友化学、1987)。また、0.5%粒剤(住友化学、1987)および10%乳剤(住友化学、1990)の皮膚感作性(Buehler法)も陰性であった。

#### (2) 一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌを用いて、ピリプロキシフェン原体の一般症状および行動、中枢神経系、自律神経系および平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、体性神経系、水および電解質、および血液におよぼす影響を調べた(住友化学、1993)。特異な薬理作用は認められず、ピリプロキシフェンの生体機能に対する影響は弱いと考えられた。

#### (3) 亜急性および慢性毒性、発癌性

ラット、マウスおよびイヌを用いて亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験を行った(第19表)。

ラットの13週間混餌投与毒性試験では、体重の増加抑制、赤血球系パラメーターの低下、総コレステロール、リン脂質、総蛋白およびアルブミンの増加、肝重量の増加および肝細胞肥大が認められた(Hazleton

**第19表** ピリプロキシフェンの亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験

動物種 (系統)	投 与			無影響量
	期間	方法	量	
ラット (SD)	13週	摂餌	400, 2000, 5000, 10000 (ppm)	400ppm (雄: 23.5mg/kg/day) (雌: 27.7mg/kg/day)
ラット (SD)	26週	摂餌	80, 400, 2000, 10000 (ppm)	400ppm (雄: 24.0mg/kg/day) (雌: 27.5mg/kg/day)
ラット (SD)	104週	摂餌	120, 600, 3000 (ppm)	雄: 600ppm (27.3mg/kg/day) 雌: 120ppm (7.04mg/kg/day)
ラット (SD)	21日	経皮	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	1000mg/kg/day
ラット (SD)	28日	吸入	269, 482, 1000 (mg/m <sup>3</sup> )	482mg/m <sup>3</sup>
マウス (CD-1)	78週	摂餌	120, 600, 3000 (ppm)	雄: 120ppm (16.4mg/kg/day) 雌: 600ppm (107mg/kg/day)
イヌ (ビーグル)	13週	カプセル	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	100mg/kg/day
イヌ (ビーグル)	52週	カプセル	30, 100, 300, 1000 (mg/kg/day)	< 30mg/kg/day
イヌ (ビーグル)	52週	カプセル	3, 10 (mg/kg/day)	10mg/kg/day

Laboratory America (HLA)、1989)。26週間摂餌投与では、これらの変化に加えて、肝細胞の滑面小胞体増殖、腎重量の増加、尿蛋白陽性例の増加、電解質の変動などが認められた(住友化学、1988)<sup>30)</sup>。

ラットの104週間摂餌投与による慢性毒性・発癌性試験では、600ppm以上を投与した雌で体重および尿pHの低下、3000ppm群ではさらに雌雄で摂餌量の低下、肝重量の増加傾向、総コレステロールの増加およびリン脂質の増加、雌で尿中蛋白陽性例の頻度と程度の増加が認められ、肝臓および腎臓に対する影響が示唆された。発癌性は認められなかった(HLA、1991)。

ラットの21日間反復経皮投与毒性試験ではいかなる毒性徴候も認められなかった(Hazleton Washington America (HWA)、1993)。

ラットを平均粒子径0.71～0.88μmのミストに28日間連続して一日4時間全身曝露すると、1000mg/m<sup>3</sup>群では流涎、体重増加の抑制、摂水量の増加が認められたが、他に曝露に起因すると考えられる変化は認められなかった(住友化学、1988)。

マウスの78週間摂餌投与による発癌性試験では、慢性腎症の発現頻度および程度の増悪化、腎皮質の尿細管石灰化の発現頻度増加およびヘモグロビン量の

低下が認められたが、発癌性は認められなかった(HLA、1991)。

イヌの13週間経口投与毒性試験においても、ラットと同様、肝重量の増加、肝細胞肥大および滑面小胞体の増加、血清中の総コレステロールおよびリン脂質の軽度な増加が認められ、肝臓に対する影響が示唆された。他の臓器・組織にピリプロキシフェン投与によると考えられる変化は認められなかった(住友化学、1988)。イヌの52週間経口投与毒性試験では、他に肝小葉周辺性の線維化および胆管増生、赤血球系パラメータの低下、尿量の増加、尿pHの低値、体重の増加抑制などが認められた(Life Science Research、1991および1993)。

以上の様に、ピリプロキシフェンの高用量を経口投与した動物において肝臓および腎臓に対する影響が認められ、これらの臓器が標的臓器と考えられた。また、軽度の貧血が認められた。他の臓器・組織に対する影響は認められなかった。発癌性はないものと判断された。

(4) 生殖・発生毒性

催奇形性はなく、繁殖性に対する影響も認められなかった(第20表)。

① 催奇形性

ラットでは、母獣に対して軽度な体重増加量および摂餌量の低下が認められた用量でも胚・仔致死作用および発育抑制作用は認められず、また、胎仔の外形、内臓および骨格の異常発現(催奇形作用)も認められなかった(生物科学技術研究所、1988)。

**第20表** ピリプロキシフェンの生殖・発生毒性試験

試験種 (系統)	投 与			無影響量 (mg/kg/day)	
	期 間	経 路	量		
催奇形性	ラット (SD)	器官形成期: 妊娠7日～ 妊娠17日	経口	100, 300, 1000 mg/kg/day	催奇形性なし 母獣: <100 胎仔: 100 出生仔: 1000
	ウサギ (JW-NIBS)	器官形成期: 妊娠6日～ 妊娠18日	経口	100, 300, 1000 mg/kg/day	催奇形性なし 母獣: 100 胎仔: 300
繁殖性 (2世代)	ラット (SD)	F <sub>0</sub> 世代: 交配前10週間 からF <sub>1</sub> 仔離乳 時まで。 F <sub>1</sub> 世代: F <sub>1</sub> 親動物離乳 時からF <sub>2</sub> 仔離 乳時まで。	摂餌	200, 1000, 5000 ppm	親: 200ppm 雄 15.5 雌 17.7 親の繁殖能: 5000ppm (影響なし) 雄 386 雌 442 仔: 1000ppm 雄 76.4 雌 87.3

ウサギでは、300mg/kg/day以上の投与群で母獣に対し摂餌不良継続による流・早産が認められたが、胎仔に対する催奇形性はなかった(住友化学、1988)。

②繁殖性

親動物では1000ppm以上を投与したF1世代の雄に肝臓および腎臓の重量増加が認められた。しかし、性周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、出産率、分娩時生存仔および死亡仔数、性比、着床痕数および着床後死亡にはピリプロキシフェン投与による影響は認められなかった。F1およびF2世代仔動物では、5000ppm群で生後14日および21日に体重減少が認められたが、臨床および剖検所見に投与の影響は認められなかった(Bio-Research Laboratories、1991)。

(5) 変異原性

Ames試験(住友化学、1988)、遺伝子突然変異性試験(V79)(住友化学、1990)、in vitro染色体異常試験(住友化学、1989)、小核試験(Huntingdon Research Centre(HRC)、1991)、不定期DNA合成試験(HRC、1989)およびRec assay(住友化学、1992)を行った(第21表)。ピリプロキシフェンに変異原性、染色体異常誘発性およびDNA損傷性は認められなかった。

第21図 ピリプロキシフェンの変異原性試験

試験名	試験系	最高濃度	結果
復帰変異試験 (Ames試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538株 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA株	薬物代謝酵素系 (S9 Mix)存在下 および非存在下 5000μg/プレート	陰性
遺伝子突然 変異性試験 (V79)	V79 チャイニーズハムスター細胞	薬物代謝酵素系 (S9 Mix)存在下 100μg/ml および非存在下 300μg/ml	陰性
in vitro 染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来線維芽細胞 (CHO-K1)	薬物代謝酵素系 (S9 Mix)存在下 100μg/ml および非存在下 300μg/ml	陰性
小核試験	マウス	単回経口投与 5000mg/kg	陰性
不定期DNA 合成試験 (UDS)	HeLa S3細胞	薬物代謝酵素系 (S9 Mix)存在下 および非存在下 204.8μg/ml	陰性
Rec assay	<i>Bacillus subtilis</i> M45株(DNA組換え修復 欠損株)、H17株(野生株)	薬物代謝酵素系 (S9 Mix)存在下 および非存在下 21.5mg/プレート	陰性

2. 動物・植物代謝

(1) 哺乳動物における代謝

<sup>14</sup>C標識ピリプロキシフェンを雌雄ラットに経口投与すると、<sup>14</sup>Cは投与量(2および1000mg/kg)・性を問わず投与後7日間に主として胆汁経路で糞中(少量は尿中)に、ほぼ完全に排泄された<sup>31,32</sup>。脂肪を除く各種組織中の<sup>14</sup>C濃度は投与後2~8時間目に、脂肪では投与後12~24時間目に最高となった。投与後7日目の組織に残留する<sup>14</sup>C濃度は低かった<sup>31,32</sup>。主要な代謝反応は末端ベンゼン環およびピリジン環の酸化、エーテル結合の開裂、および生成したフェノール類の抱合化であった(第14図)。代謝反応には若干の性差が認められた<sup>31,32</sup>。雄ラットに特異的なP-450分子種であるCYP2C11またはCYP2C13に対する抗血清でフェニル基やピリジル基の酸化およびエーテル結合の開裂が阻害されたことから、ピリプロキシフェンの代謝は雄では主にP-450 2Cファミリーに依存しており、これが性差の一因と考えられた<sup>33</sup>。マウスにおいてもラットと同様、ピリプロキシフェンは速やかに代謝された後排泄され、組織への残留性は低かった<sup>32</sup>。マウスにおける代謝反応はラットと同様であり、性差は認められなかった<sup>32,33</sup>。

以上の様に、哺乳動物に投与したピリプロキシフェンは体内で速やかに代謝された後、主に糞中に排泄され、残留・蓄積することはないと考えられた。

(2) 植物における代謝

キュウリに処理したピリプロキシフェンはエーテル結合の開裂、ベンゼン環の4'位の水酸化、ピリジン環の5位の水酸化およびそれらのグルコース抱合により代謝され、葉および果実における消失半減期は12.5~18.4日、1.9~2.0日であった。また、処理葉から他の部位への移行性は極めて低かった。キュウリにおける代謝反応は哺乳動物のそれと酷似していた(住友化学、1992)。

3. 環境挙動、残留

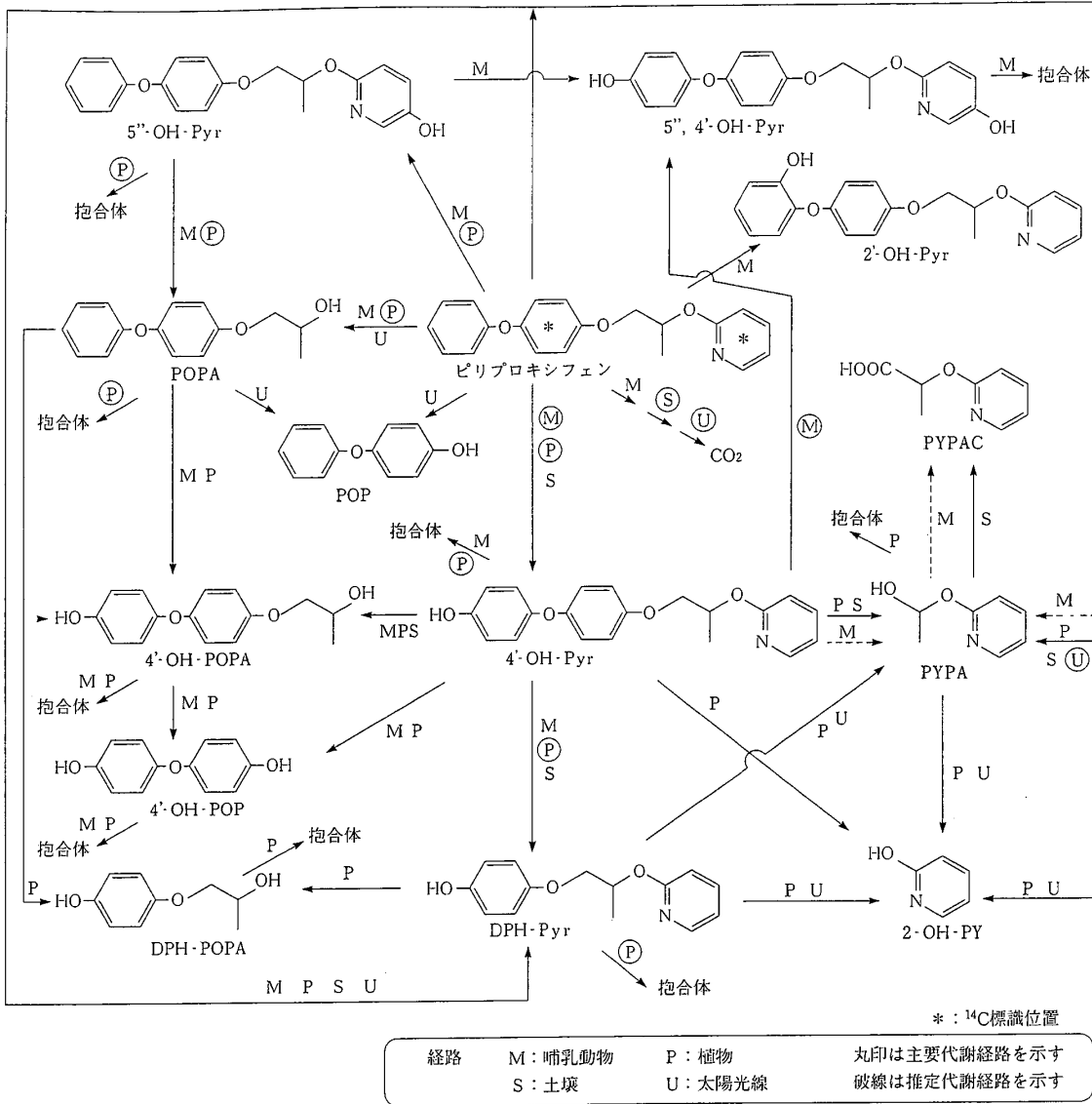
(1) 光分解

水中のピリプロキシフェンは太陽光により分解が促進され、蒸留水および河川水中における半減期は各々17.5日および21日であった。主要分解経路はエーテル結合の開裂であり、ベンゼン環およびピリジン環も最終的にはCO<sub>2</sub>にまで分解された(住友化学、1988)。

(2) 土壌中における代謝

ピリプロキシフェンを砂質植壤土に約0.5ppmの割合で処理し、25℃の好氣的暗黒条件下に保管すると、ベンゼン環の4'位の水酸化、エーテル結合やベンゼン

第14図 ピリプロキシフェンの代謝分解経路



環およびピリジン環の開裂を経て、最終的にはCO<sub>2</sub>にまで分解された。親化合物の消失半減期は6.3日であり、分解物も蓄積する傾向は認められなかった(住友化学、1990)。

(3) 土壌残留

野外土壌にピリプロキシフェンを25g有効成分/10aの割合で4回散布すると、散布直後の各残留量は2.2ppmと0.34ppmであり、消失半減期は4日と6日であった(住友化学、1992)。

土壌カラムの上部に当化合物を処理した土壌を置き、蒸留水を流したところ、有機物含量の低い(0.9%)土壌においても処理した<sup>14</sup>Cの大部分は処理

部分にとどまり、当化合物は溶出液に検出されなかったことから、地下水汚染を起こす可能性は極めて低いと考えられた(住友化学、1988、1989)。

(4) 作物残留

ピリプロキシフェンを25g有効成分/10aの割合でキュウリ、ナスに4回散布すると、いずれも最高残留量は少なく、経時的に急速に減少し半減期は約3日であった(住友化学、1993)。

4. 非標的生物に対する影響

ピリプロキシフェンの非標的生物に対する試験結果を第22表に要約した。

**第22表** ピリプロキシフェンの非標的生物に対する試験結果

生物種	試験	結果
マガモ	経口急性	NOEC = 2000mg/kg
	混餌急性	NOEC = 5200ppm
コリンウズラ	経口急性	NOEC = 2000mg/kg
	混餌急性	NOEC = 5200ppm
ミツバチ成虫	急性	NOEC = 100 $\mu$ g/bee
コロニー	混餌羽化	NOEC = 25ppm
マルハナバチ	砂糖水処理	NOEC = 20ppm
ミミズ	土壌処理	NOEC = 1000mg/kg
土壌微生物	土壌処理	NOEC = 14mg/kg
ハナカメムシ(天敵の一種)	ナス葉処理	実施用濃度で無影響
コイ	急性	96hrLC <sub>50</sub> = 0.45ppm
ニジマス	急性	96hrLC <sub>50</sub> = 0.85ppm
ミジンコ	急性	3hrLC <sub>50</sub> > 10ppm

### (1) 陸上生物に及ぼす影響

鳥類に対するピリプロキシフェンの毒性は極めて弱く、マガモおよびコリンウズラを用いた経口毒性試験および混餌毒性試験の結果、試験最高濃度(2000mg/kg および5200ppm)でも影響が認められなかった(HRC, 1989)。

ピリプロキシフェンはカイコに対し強い影響を与えるので注意が必要である(住友化学, 1993)。

ミツバチ成虫に対し、ピリプロキシフェンは試験上限の100 $\mu$ g/beeでも全く影響を及ぼさなかった(カリフォルニア大学, 1989)。一方、当化合物を混合した花粉を巣内に設置し、働き蜂に採取させて幼虫を保育させ、花粉→働き蜂→幼虫を経由した時の羽化に対する影響を観察したところ、花粉中の濃度が実用濃度よりも高い25ppmでも影響は認められなかった(住友化学, 1992)。また、ミツバチとともに重要な送粉昆虫であるマルハナバチに20ppmのピリプロキシフェンを含む砂糖水を与えても、処理後の幼虫数に影響は認められなかった<sup>34)</sup>。

ピリプロキシフェンは天敵に対しても、各種害虫防除のため作物に散布される実施用濃度でほとんど影響が認められておらず、優れた選択性を示している<sup>13)</sup>。

土壌に処理したピリプロキシフェンはミミズの生存、土壌微生物の呼吸と窒素循環に対し、試験上限濃度で影響を及ぼさないことが確認されている。(RCC, 1987: TNO, 1987, 1989)。

### (2) 水生生物に対する影響

水生生物に対するピリプロキシフェンの急性毒性は、魚類のコイおよびニジマスに対する96時間LC<sub>50</sub>が各々0.45ppmおよび0.85ppm、ミジンコに対する3時間LC<sub>50</sub>が10ppm以上であった(住友化学, 1986, 1988)。

野外の水系環境への影響を調べるため、5か所の人工池にピリプロキシフェンの0.5%粒剤を50ppbとなるように散布したところ、そこに生息する動植物プランクトンや水生昆虫への影響はほとんど認められなかった<sup>35)</sup>。この試験での水中最高濃度は3ppbであり、半減期は平均1.6日であった。従って、実際の使用条件下においてピリプロキシフェンが水生生物に悪影響を及ぼす可能性は極めて小さいと予想される。

以上より、ピリプロキシフェンは哺乳動物に低毒性であり、その製造あるいは散布時の急性中毒の危険性は非常に少なく、長期にわたって摂取したとしても発癌性、催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないと考えられる。また、生物に対する選択性と環境中での挙動を勘案すると、環境影響は少なく實際上安全な使用が可能であると考えられる。

### おわりに

従来の殺虫剤とも、また、それまでの光不安定な幼若ホルモン類縁体とも異なるピリプロキシフェンの開発にあたっては、各種害虫に対する基礎活性をいかに見出し害虫防除に結びつけるかが課題であった。このような化合物の特異的な性格により、自ずと昆虫内分泌学、昆虫生態学的知見にもとづき基礎的研究を行うという迂遠な方法をとらなければならなかった。にもかかわらず本文中に述べた作業を進め、比較的短時間で開発の目途をたてることができた。

このように従来と異なる、言わば急がば回れの開発方式に対する周囲が示した寛容と余裕により、1988年に中近東で初めて仮登録が認可され、販売が開始された。1991年には本登録が認可された。アメリカ合衆国では、1996年に仮登録が認可され、Knack<sup>®</sup>乳剤(ピリプロキシフェンを10%含有)の商品名でコナジラミ防除剤として極めて高い防除効果を示している。各種作物のコナジラミ、カイガラムシ類を主対象にその後も登録国を拡大し、現在15ヶ国以上の国々で登録を取得し、Knack<sup>®</sup>以外にAdmiral<sup>®</sup>、Nemesis<sup>®</sup>、Epingle<sup>®</sup>等の商品名で、棉のコナジラミ、野菜のコナジラミ、ミナミキイロアザミウマ(*Thrips palmi*)、カンキツのカイガラムシ、ナシのキジラミ、果樹のハマキ、カイガラムシを対象に上市されている。さらに、Preempt<sup>®</sup>の商品名でフェンプロパトリンとの混合剤も上市されている。一方、国内では1984年より日本植物防疫協会への委託試験などの外部試験を開始した。また、ラノー乳剤特別連絡試験や永井<sup>13)</sup>により、ミナミキイロアザミウマに対するラノーと天敵であるハナカメムシを組み合わせた防除法の検討がなされた。その結果、防除剤としての実用性が確認されるとともに、天敵類に対する

影響の少ない薬剤であることが実証された。これらを受けて、ラノー®乳剤（ピリプロキシフェンを10%含有）の商品名で、使用は施設に限定されるが、オンシツコナジラミ、タバココナジラミ、ミナミキイロアザミウマ防除用として1995年に登録されるに至った。適用作物の残留基準は野菜に対して1ppmが設定されている。

一方防疫分野では現在までに、蚊、ハエ幼虫の防除剤として1988年に化審法の、1989年に原体及び0.5%粒剤の薬事法認可を得てスミラブ®粒剤（ピリプロキシフェンを0.5%含有）として上市され、近年ではユスリカ防除用途にも販売を拡大している。また、動物薬分野でも1990年に登録を取得し上市されている。海外においても、国内と同様蚊、ハエ防除用として開発を行い、Sumilarv® 0.5% Granuleの商品名で10カ国以上の国々で登録を取得し、上市されている。その他にもゴキブリ、ノミに対して卓効を示すことから家庭用、ペストコントロール分野での開発を行い、米国では1995年にEPA登録を取得し、Nylar®の商品名で乳剤、噴霧剤として、英国、スペインでSumilarv® 10ECの商品名で登録取得し上市されている。

このようにして、当初防疫分野の開発を意図したものがピリプロキシフェンの不妊化作用に着目することによって農業分野の開発へとブレークスルーを見た。さらに、この不妊化作用は今日的課題である農薬を散布しないで害虫を防除するという新しい技術開発のスピニアウトにもつながった。具体的実験はジンバブエの国立公園内、16平方キロメートルもの広大な地域で実施された。ピリプロキシフェンを処理したトラップにツエツエバエを誘引し、直接、間接的に雌を不妊化させ、また自然界に戻すというものである。これにより汚染のvertical transferをも狙え、その子孫の増殖を絶やすという可能性が示された。この点処理の考えは、後のピリプロキシフェンを処理した黄色いテープにコナジラミを誘引し、雌を不妊化させ防除するラノー®テープへと発展した。

## 引用文献

- 1) K. R. S. Ascher and M. Eliyahu : *Phytoparasitica*, 16, 15 (1988)
- 2) I. Ishaaya and A. R. Horowitz : *J. Econ. Entomol.*, 85, 2113 (1992)
- 3) P. A. Langley, T. Felton, K. Stafford and H. Oouchi : *Med. Vet. Entomol.*, 4, 127 (1990)
- 4) P. A. Langley, V. Howl and H. Oouchi : *Entomol. Exp. Appl.*, 57, 271 (1988)
- 5) H. Yamamoto and K. Kasamatsu : *Advances in*

- Reproduction* 5, Elsevier Science publishers B. V., 393 (1990)
- 6) D. MucMullen : *Advances in Invertebrate Reproduction* 5, Elsevier Science publishers B. V., 399 (1990)
- 7) B. S. Higbee, D. R. Horton and J. L. Krysan : *J. Econ. Entomol.*, 88, 1420 (1995)
- 8) B. A. Peleg : *J. Econ. Entomol.*, 81, 87 (1988)
- 9) M. Hatakoshi, Y. Shono, H. Yamamoto and H. Hirano : *Appl. Ent. Zool.*, 26, 412 (1991)
- 10) V. Y. Yokoyama and G. T. Millar : *J. Econ. Entomol.*, 84, 942 (1991)
- 11) M. Hatakoshi and M. Hirano : *Advances in Invertebrate Reproduction* 5, Elsevier Science Publishers B. V., 429 (1990)
- 12) A. B. Koopmanschap, H. Oouchi and De Kort : *Entomol. Exp. Appl.*, 50, 255 (1989)
- 13) K. Nagai : *Appl. Ent. Zool.*, 25, 199 (1990)
- 14) H. Kawada, K. Dohara, G. Shinjo : *Jpn. J. Sanit. Zool.*, 38, 317 (1987)
- 15) M. Hatakoshi, H. Kawada, S. Nishida, H. Kishida, I. Nakayama : *Jpn. J. Sanit. Zool.*, 38, 271 (1987)
- 16) H. Kawada, K. Dohara, G. Shinjo : *Jpn. J. Sanit. Zool.* 39, 339 (1987)
- 17) H. Kawada, I. Kojima, G. Shinjo : *Jpn. J. Sanit. Zool.* 40, 195 (1989)
- 18) K. G. Palma, S. M. Meola, R. W. Meola : *J. Med. Entomol.* 30, 421 (1993)
- 19) H. Kawada, S. Senbo, Y. Abe : *Jpn. J. Sanit. Zool.* 43, 169 (1992)
- 20) T. Itoh, H. Kawada, Y. Abe, Y. Eshita, Y. Rongsriyam, A. Igarashi : *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 10, 344 (1994)
- 21) A. R. Horowitz, G. Forer and I. Ishaaya : *Pestic. Sci.*, 42, 113 (1994)
- 22) H. Suzuki, T. Okazawa, N. Kere, H. Kawada : *Jpn. J. Sanit. Zool.* 40, 253 (1989)
- 23) 岸田 博, 西田 寿美雄, 松尾 忠憲, 波多腰 信, 板谷 信重, 大野 信夫, 中山 勇 : 日本農薬学会講演要旨集 39 (1985)
- 24) J. Kerwin, G. Hall, F. Milnes, I. Witt, R. McLean, E. Macko, E. Fellows and G. Ullyot : *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 4162 (1951)
- 25) A. R. Sexton and E. C. Britton : *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 3606 (1948)
- 26) R. G. Ghirardelli : *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 4987 (1973)
- 27) K. Mori and H. Kisida : *Tetrahedron*, 24, 5281



- (1986)
- 28) M. Sugiura, M. Iwai, J. Fukumoto and Y. Okamoto : *Biochim. Biophys. Acta.*, **488**, 353 (1977)
- 29) S. Mitsuda, T. Umemura and H. Hirohara : *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **29**, 310 (1988)
- 30) Y. Koyama, J. Kimura, K. Yoshioka, T. Watanabe, T. Seki, S. Hosokawa, H. Yamada and A. Hagiwara : *J. Toxicol. Sci.*, **14**, 43 (1989)
- 31) H. Matsunaga, H. Yoshino, N. Isobe, H. Kaneko,

- I. Nakatsuka and H. Yamada : *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 235 (1995)
- 32) H. Yoshino, H. Kaneko, I. Nakatsuka and H. Yamada : *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 2681 (1995)
- 33) H. Yoshino, H. Kaneko, I. Nakatsuka and H. Yamada : *J. Agric. Food Chem.*, **44**, 1578 (1996)
- 34) L. de Wael, M. de Greef and O. van Laere : *J. Apicultural Res.*, **34**, 3 (1995)
- 35) 萩野 哲, 瀧本 善之, 山田 宏彦 : 平成2年度日本水産学会春季大会講演要旨, p. 162 (1990)

PROFILE



波多腰 信  
*Makoto HATAKOSHI*  
農業化学品研究所  
主席研究員, 農学博士



大内 晴  
*Haruka OOUCHI*  
本社  
主席部員



岸田 博  
*Hiroshi KISIDA*  
農業化学品研究所  
主席研究員, 農学博士



磯部 直彦  
*Naohiko ISOBE*  
生物環境科学研究所  
主席研究員, 薬学博士



川田 均  
*Hitoshi KAWADA*  
農業化学品研究所  
主席研究員, 農学博士



萩野 哲  
*Satoshi HAGINO*  
住化テクノス(株)  
担当部長