



# 殺虫剤研究班のしおり

事務局：(一財)日本環境衛生センター環境生物・住環境部内；

〒210-0828 川崎市川崎区四谷上町 10-6；TEL 044-288-4878；FAX 044-288-5016

郵便振替：口座番号 01710-6-0126034，口座名称：日本衛生動物学会殺虫剤研究班

## 目次

2020年度殺虫剤研究班集体会報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2

### I. 新規イソキサゾリン系殺虫剤について

- (1) フルララネルのノミ及びマダニに対する効果  
釜田尚彦 (MSD アニマルヘルス(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4
- (2) ゴエティス開発のイソキサゾリン系成分“サロラネル”  
ノミ・マダニ駆除薬シンパリカ®とレボリューション®プラスの製品概要  
松本 哲 (ゴエティス・ジャパン(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
- (3) イソキサゾリン系殺虫剤「ロチラネル」の紹介  
山本喜康 (エランコジャパン(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16

### II. 抗凝血性殺虫剤と抵抗性ネズミ

長岡 慧 (大丸合成薬品(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19

### III. トコジラミ防除に関する最近の話題

- (1) コロナ禍におけるトコジラミ対応事例 —新型コロナウイルスの影響は?!  
矢口 昇 (豊島区池袋保健所)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
- (2) トコジラミ用エアゾールの特長と基礎効力  
菊田幸雄 (大日本除虫菊(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・37
- (3) トコジラミ用エアゾールの特長と実地効力  
延原健二 (アース製薬(株))・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42
- (4) トコジラミにおける作用点変異による有機リン系およびカーバメート系殺虫剤抵抗性  
駒形 修 (国立感染症研究所)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・50

## 2020年度殺虫剤研究班集体会報告

日時： 2021年4月16日(金) 13:00-15:45

会場： オンライン開催 (WebEx)

参加者： 最大接続パソコン数 69台、

事前参加申し込み人数 (演者含む) 59名

参加費： 2020年度集会はオンライン開催による特例として無料開催とした。

※なお、2019年度集会は新型コロナウイルス感染拡大による衛生動物学会大会の開催中止に伴い、延期となった。2019年度総会で報告予定であった2019年度会員動向と決算は以下の通りであった。

会員動向 団体会員 8(±0) 個人会員 43(-2)

## 2019年度決算

期間：2019.4.1～2020.3.31

収入		支出	
2017年度繰越金	1,551,630	印刷費	0
大会参加費	21,500	通信運搬費	4,504
団体会員年会費		会議費	49,116
(2016年度分)	5,000		
(2017年度分)	5,000	講師謝金・交通費	10,000
(2018年度分)	5,000	雑費	7,284
(2019年度分)	40,000		
個人会員年会費		アルバイト代	6000
(2016年度分)	2,000		
(2017年度分)	2,000		
(2018年度分)	8,000		
(2019年度分)	76,000		
雑収入	0		
合計	1,716,130		76,904
差引残高(2019年度繰越金)			1,639,226

2020年度総会では、下記の事項が審議され承認された。

1. 会員動向 団体会員 8(±0) 個人会員 40(-3)

2. 2020年度決算：

期間：2020.4.1～2021.3.31

収入		支出	
2019年度繰越金	1,639,226	印刷費	0
大会参加費	0	通信運搬費	9,660
団体会員年会費 (2020年度分)	35,000	会議費	0
		講師謝金・交通費 雑費	0 0
個人会員年会費 (2019年度分)	14,000	アルバイト代	0
(2020年度分)	72,000		
(2021年度分)	2,000		
雑収入	0		
合計	1,762,226		9,660
差引残高(2020年度繰越金)			1,752,566

3. 役員 (2020年12月の改選に伴う新委員)

委員長：橋本知幸

委員：足立雅也、葛西真治、川田 均、木村悟朗、千保 聡、富田隆史

任期：2021年4月1日～2024年3月31日

4. 会費：¥5,000 (団体会員)、¥2,000 (個人会員)

5. 事務局 (2020年12月の改選に伴う新事務局)

所在地：〒210-0828 川崎市川崎区四谷上町10-6

(一財) 日本環境衛生センター環境生物・住環境部内

電話：044-288-4878 Fax：044-288-5016

E-mail: seibutsu@jesc.or.jp

## I. 新規イソキサゾリン系殺虫剤について

## (1) フルアラネルのノミ及びマダニに対する効果

釜田 尚彦 (MSD アニマルヘルス株式会社)

## 1. フルアラネルについて

フルアラネル (英名: Fluralaner、分子式:  $C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$ 、化学名:  $(\pm)$ -4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-methyl-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethylamino)ethyl]benzamide) は日産化学株式会社が開発したイソキサゾリン系化合物であり、フェニルピラゾール系化合物と同じフェニル五員複素環式化合物に分類されるが、五員環の芳香性の有無に相違を認める。フェニルピラゾール系化合物においては、2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル基が作用発現の本質とされるが、フルアラネルは 3 および 5 位に塩素が位置しており、比較的長い側鎖を有しているのが特徴である。構造式を図 1 に示す。

## 2. フルアラネルの作用機序

フルアラネルは $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性塩素イオンチャネルのアンタゴニストに分類され、節足動物の GABA 作動性塩素イオンチャネルに作用し、塩素イオンの神経細胞内への流入を阻害することにより、神経細胞は過興奮状態となり、節足動物を死に至らしめるとされる。また、フルアラネルは節足動物のグルタミン酸作動性塩素イオンチャネル (GluCl) にも作用し、塩素イオンの神経細胞への流入を阻害する。フィプロニルなどのフェニルピラゾール化合物も同様の作用機序を有することが知られているが、フルアラネルの GABA 作動性塩素イオンチャネルならびにグルタミン酸作動性塩素イオンチャネルへの結合部位は、フィプロニルとは異なる。

## 3. フルアラネルの動物用医薬品への応用

フルアラネルは現在、次の動物用医薬品として承認を取得している。

- ・ブラベクト®錠：犬に寄生するノミ及びマダニの駆除 (経口剤)
- ・ブラベクト®スポット犬用：犬に寄生するノミ及びマダニの駆除 (皮膚滴下剤)
- ・ブラベクト®スポット猫用：猫に寄生するノミ及びマダニの駆除 (皮膚滴下剤)
- ・ブラベクト®プラス猫用\*：猫のノミ、マダニ、猫回虫及び猫鉤虫の駆除 (皮膚滴下剤)
- ・エグゾルト®：鶏に寄生するワクモの駆除 (経口剤：飲水投与)

\* フルアラネルとモキシデクチンの合剤

## 4. 犬におけるフルアラネルの薬物動態

フルアラネルの犬用皮膚滴下剤並びに犬用経口剤の薬物動態パラメータを表 1 に示す。滴下剤の最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は 30 日と非常に遅く、血中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) も約 21 日とフルアラネルの血漿中からの消失は遅く、長期間にわたり、血漿中に存在する。それに対して経口剤の  $T_{max}$  は 1 日、 $t_{1/2}$  も 12 日と短い、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) が高いのが特徴であ

る。図2にはフルララネル犬用経口剤と犬用滴下剤の血漿中濃度の推移を示した。

#### 5. フルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果 (持続性)

フルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果の持続性を検討した。犬にフルララネル 25 mg/kg 体重を皮膚に滴下投与し、未吸血ネコノミ 80 匹をフルララネル投与 2 日前、投与後 28、56、84、112、140、168 及び 196 日目に人工寄生させ (各群 8 例)、人工寄生から 48 時間後にネコノミの駆除率を評価した。その結果を図 3 に示す。フルララネルを犬の皮膚に滴下投与したときのノミに対する効果の持続時間は極めて長く、投与 170 日目 (168 日目の人工寄生の 48 時間後) においても、ノミの駆除率は 100%であった。

#### 6. フルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果 (速効性)

次にフルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果の速効性を検討した。フルララネル 25 mg/kg を皮膚に滴下投与し、未吸血ネコノミ 80 匹をフルララネル投与日、投与後 28、56、84 及び 112 日目に人工寄生させ (各群 6 例)、人工寄生から 4、8、12 及び 24 時間後に駆除率を評価した。その結果を図 4 に示す。フルララネルのノミの駆除効果の発現は非常に早く、投与日では 8 時間後には 98.5%のノミを駆除できた。また、投与 112 日後においても 12 時間後の駆除率は 98.3%と非常に高く、フルララネルのノミに対する速効性が長期間にわたり持続することが明らかになった。

#### 7. フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果 (持続性)

フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果の持続性を検討した。犬にフルララネル 25 mg/kg 体重を皮膚に滴下投与し、未吸血のクリイロコイタマダニ 50 匹をフルララネル投与 2 日前、投与後 28、56、84 及び 112 日目に人工寄生させ (各群 8 例)、人工寄生から 48 時間後にマダニの駆除率を評価した。その結果を図 5 に示す。フルララネルを犬の皮膚に滴下投与したときのマダニに対する効果の持続時間も長く、投与 114 日目 (112 日目の人工寄生の 48 時間後) においても、マダニの駆除率は 100%であった。

#### 8. フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果 (速効性)

次にフルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果の速効性を検討した。フルララネル 25 mg/kg を皮膚に滴下投与し、未吸血のヒツジマダニ 60 匹をフルララネル投与日、投与後 28、56、84 及び 112 日目に人工寄生させ (各群 6 例)、人工寄生から 4、8、12 及び 24 時間後に駆除率を評価した。その結果を図 6 に示す。フルララネルのマダニの駆除効果の発現も早く、投与日では 12 時間後には 100%のマダニを駆除できた。また、投与 112 日後においても 24 時間後には 96.0%のマダニを駆除できた。フルララネルのマダニに対する速効性も、ノミと同様に長期間にわたり持続することが明らかになった。

#### 9. フルララネル犬用滴下剤のノミ及びマダニに対する有効性 (臨床試験)

フルララネル犬用滴下剤のノミとマダニに対する有効性を評価するために臨床試験を実施し

た。その概要を表2に示した。対照薬はフィプロニル滴下剤、試験期間は4か月として有効性の評価を行った。なお、投与回数はフィプロニル滴下剤4回(1か月間隔)に対して、フルララネル犬用滴下剤は1回のみである。

結果を図7及び8に示した。いずれの評価ポイントにおいても、ノミ及びマダニに対して、フルララネル犬用滴下剤の有効性はフィプロニル滴下剤と比較して同等以上であった。このことから、犬におけるノミとマダニの駆除効果について、4か月の間、フルララネル犬用滴下剤のフィプロニル滴下剤に対する非劣性が確認された。

## 10. まとめ

イソキサゾリン系化合物は哺乳類のGABA受容体に対する選択性は低く、節足動物のGABA作動性塩素イオンチャネルに対する選択性が極めて高いという性質を有するが、フルララネルはその中でも犬及び猫において、高い安全性が確認されている。そのため、フルララネルはイソキサゾリン系化合物の特徴であるノミ及びマダニに対する高い駆除効果と速効性に加えて、長い効果持続期間(最長4か月間)を有する犬及び猫用動物用医薬品として承認を取得している。

フルララネルは犬や猫などのペットのみならず、鶏に寄生するワクモの駆除剤としても承認を取得している。従来のワクモ駆除剤は農場に散布する散剤であったが、鶏用フルララネル製剤は飲水投与剤であり、ワクモに対する効果と即効性だけでなく、投薬の簡便性、作業者に対する薬剤との接触のリスクの低減など、現場での期待は大きい。

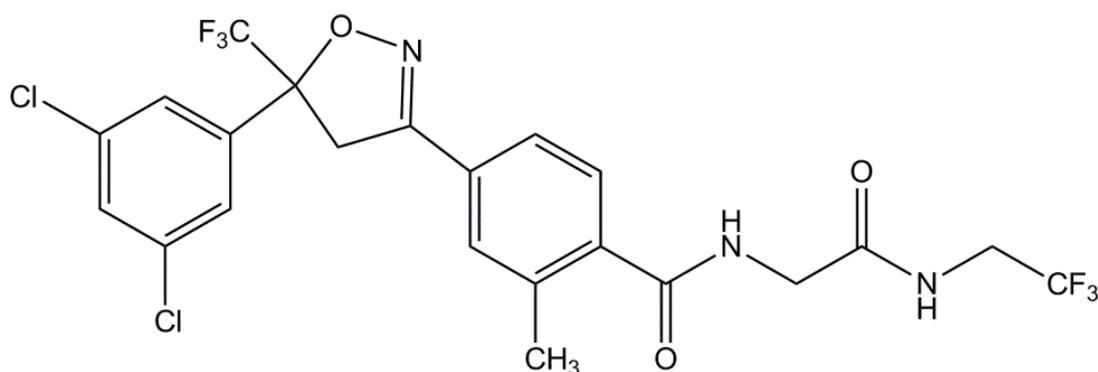


図1 フルララネルの構造式

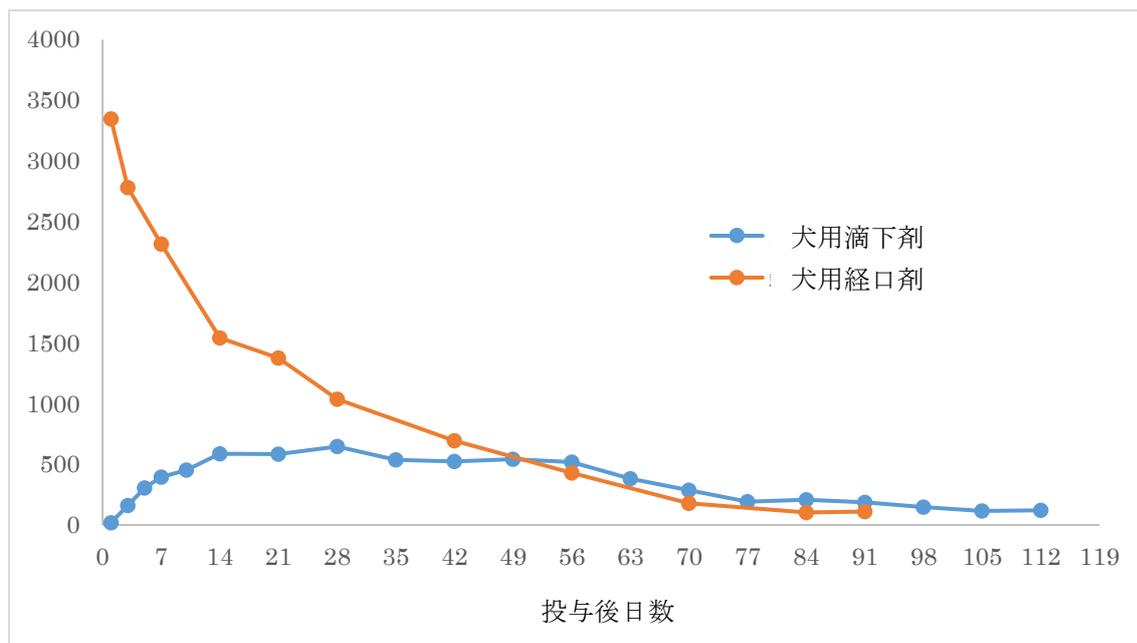


図2 フルララネルの血漿中濃度の推移 (ng/mL)

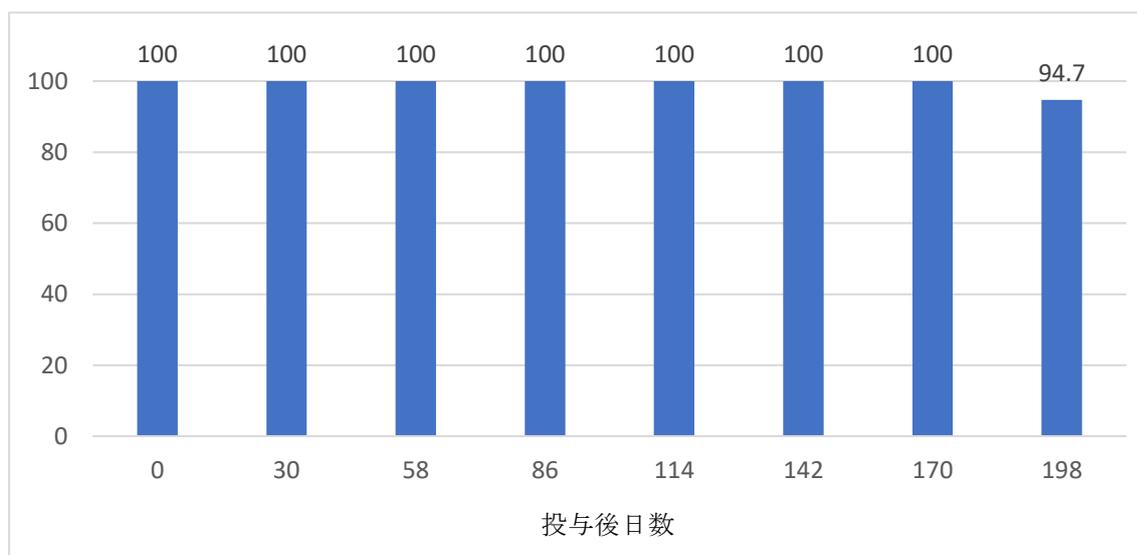


図3 フルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果の持続性 (駆除率、%)

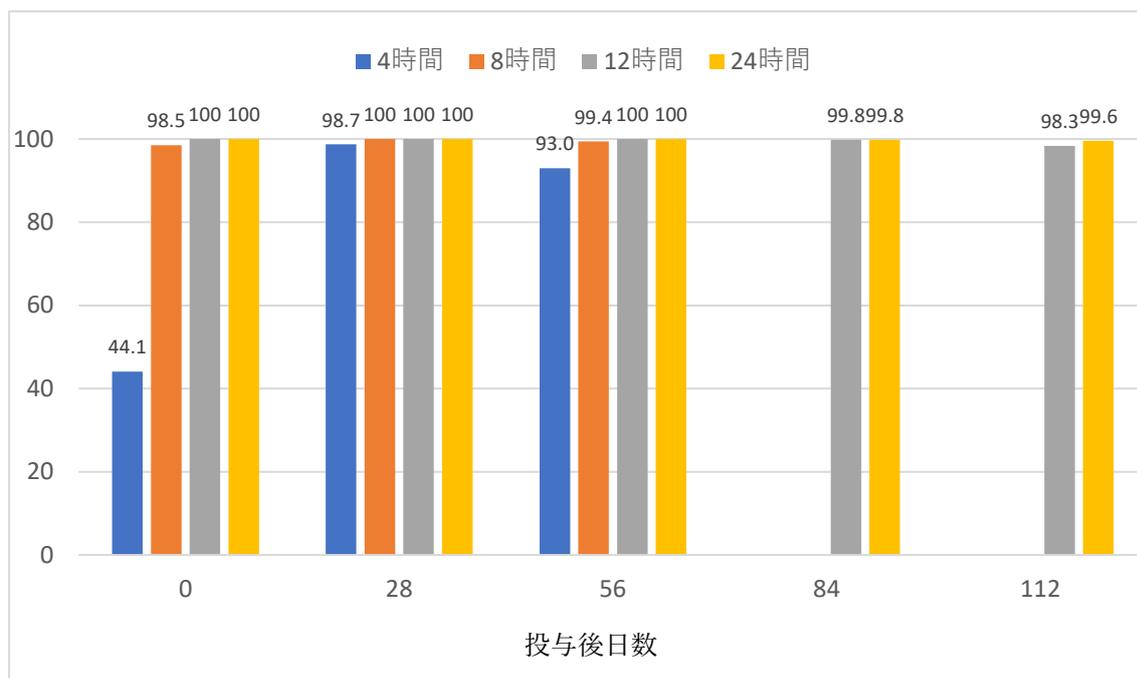


図4 フルララネル犬用滴下剤のノミに対する効果の速効性 (駆除率、%)

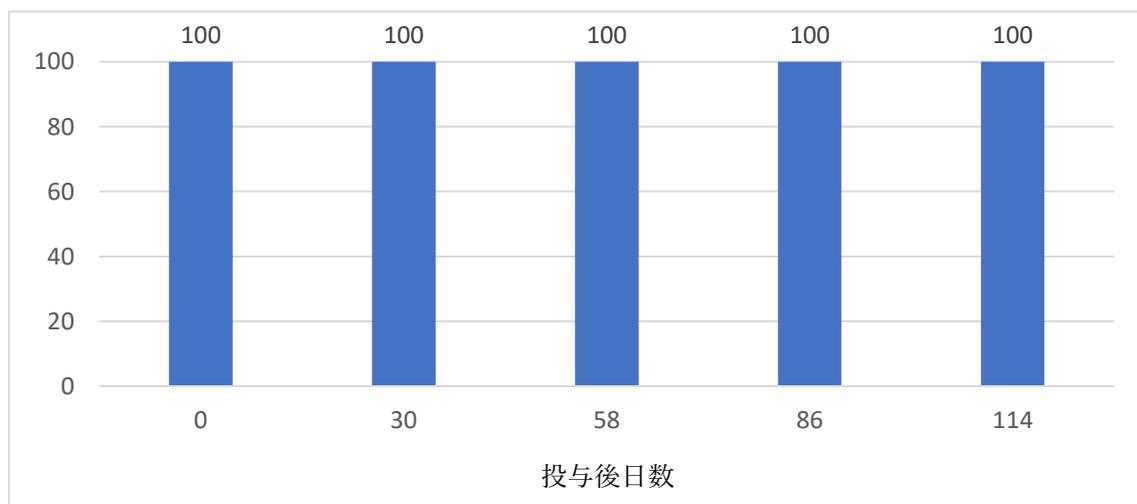


図5 フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果の持続性 (駆除率、%)

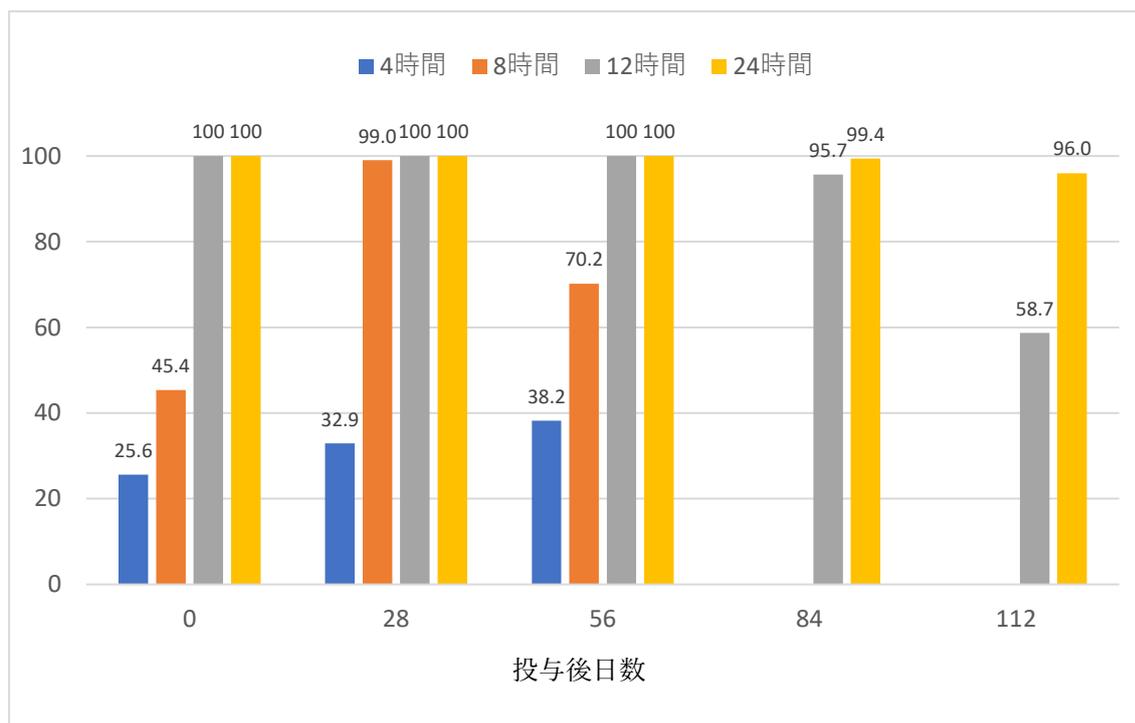


図6 フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する効果の速効性 (駆除率、%)

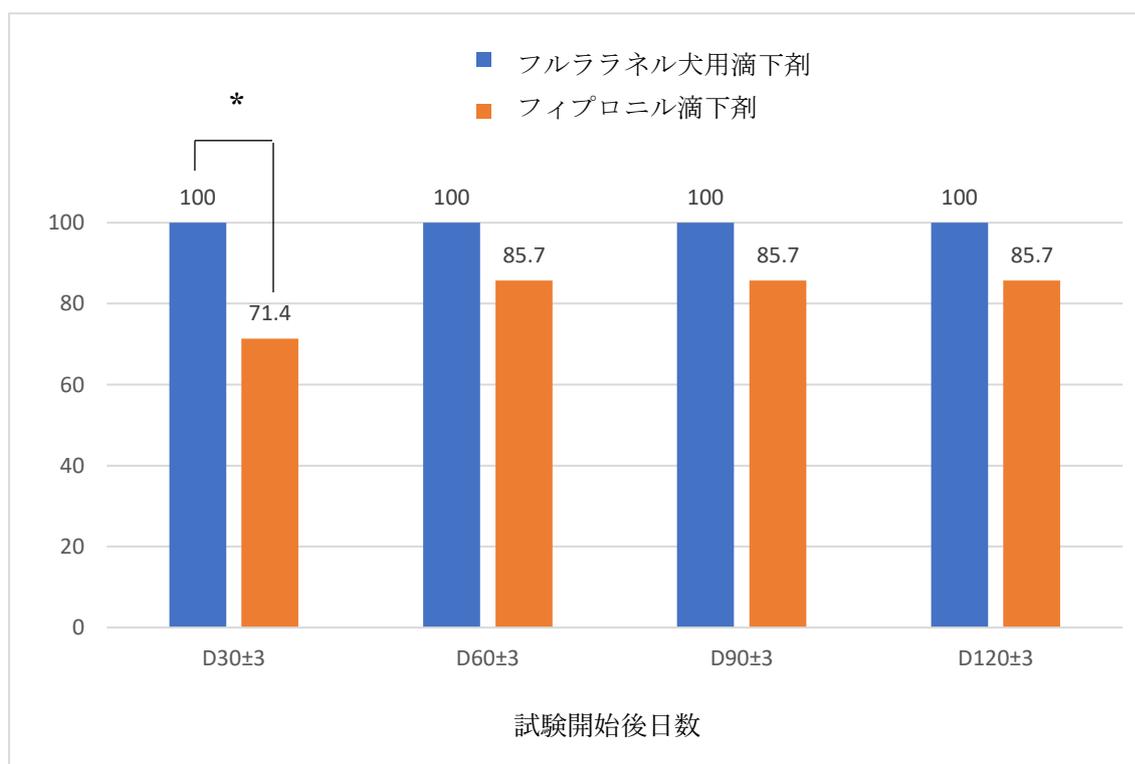


図7 フルララネル犬用滴下剤のノミに対する有効性 (駆除率、%)

\* p < 0.05

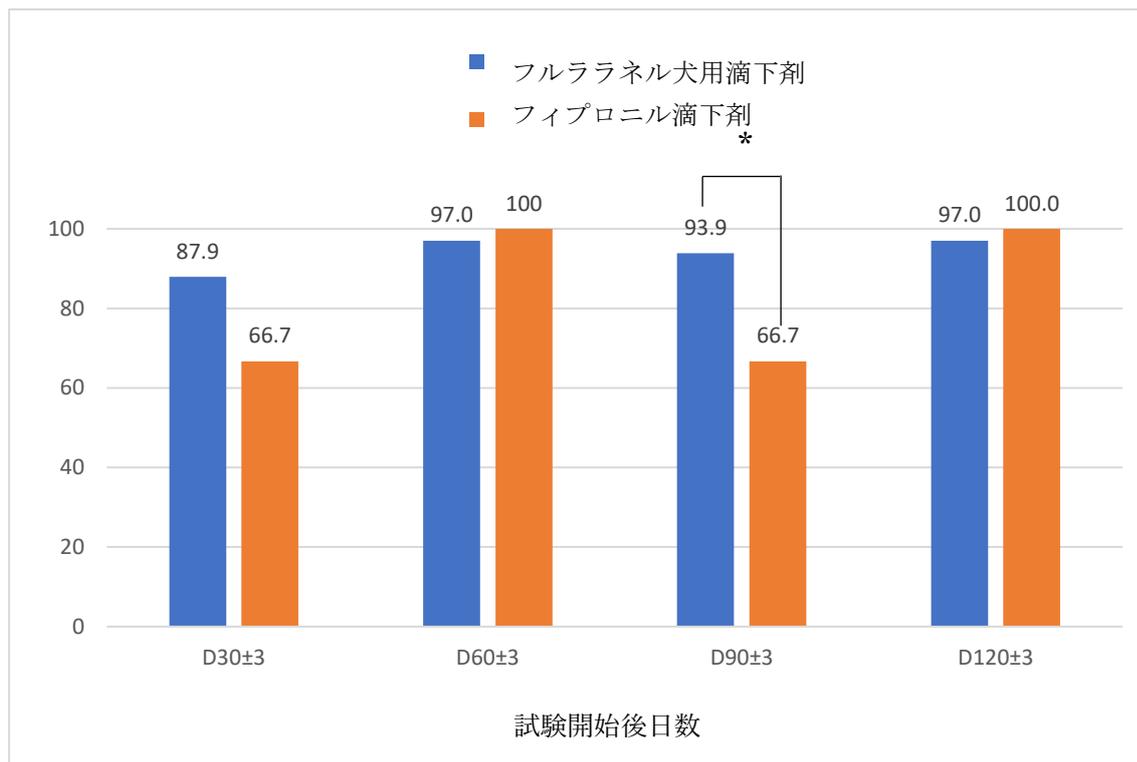


図8 フルララネル犬用滴下剤のマダニに対する有効性 (驅除率, %)

\* p < 0.05

表1 犬におけるフルララネル皮膚滴下剤の主な薬物動態パラメータ

項目	滴下剤	経口剤
Tmax	30日	1日
Cmax	727 ng/mL	3,948 ng/mL
AUC <sub>(0→∞)</sub>	43,375 ng/mL・日	46,416 ng/mL・日
t1/2	20.9日	12日
生物学的利用率	24.7%	27%

表2 フルララネル犬用滴下剤の臨床試験概要

	被験薬	対照薬
製剤	フルララネル犬用滴下剤	フィプロニル滴下剤
投与量	25-56 mg/kg	6.7-33.5 mg/kg
試験期間	4か月	4か月
投与回数	1回	4回 (1か月間隔)
症例数	60例	10例

## (2) ゴエティス開発のイソオキサゾリン系成分“サロラネル”

ノミ・マダニ駆除薬シンパリカ®とレボリューション®プラスの製品概要

松本 哲 (ゴエティス・ジャパン株式会社)

はじめに

ノミ・マダニ、そしてそれらの媒介性疾患による健康被害はヒトのみならず、犬・猫にも大きなものとなっており、ノミ・マダニの寄生予防・駆除の重要性は高まっています。一方で従来のノミ・マダニ駆除薬の有効成分の多くは農薬分野からの転用であると言われており、速効性、持続性をもつ動物用に開発された有効成分が待ち望まれていました。

有効成分サロラネルはゴエティス社が独自に動物用のノミ・マダニ駆除薬の有効成分として開発した新しいイソオキサゾリン系化合物です。サロラネルは、約3,000種類の化合物の中から、化合物のパーツの組み合わせ、様々なスクリーニング試験を経て、最終的に一つの化合物に絞り込まれ開発されました。

サロラネルの特徴

化合物はいくつかの合成過程を経て、最終的にラセミ体 (2種類の鏡像異性体、すなわちエナンチオマーが等量存在する状態) として存在することが多いですが、それぞれのエナンチオマーの活性を確認し、光学分割することにより、さらに有効性の高い化合物が得られることもあります。これまでの医薬品開発の歴史においても、例えば、抗菌剤の一つで、レボフロキサシンはオフロキサシンのS-エナンチオマーであり、光学異性体のR-エナンチオマーと分離することで、より強い抗菌活性を有することが見いだされました。サロラネルも活性のあるS-エナンチオマーとして合成され、低い濃度で高い殺滅効果を有し、ノミ及びマダニのGABAに対して特異的に結合することが確認されています。

作用機序

サロラネルのGABA受容体及びその他のタンパク活性に対する作用をin vitroで評価した結果、サロラネルはネコノミのGABA受容体の機能を抑制しましたが、ヒトのGABA受容体に対する作用は低いことが確認されています。サロラネルは選択的に節足動物のGABAを阻害し、効果を示すと考えられます。

ゴエティス社では、サロラネルを有効成分とする犬用駆虫薬であるシンパリカ®、猫用駆虫薬であるレボリューション®プラスを販売しています。両製剤の概要を以下に記載します。

## 1) シンパリカ®の特徴及び製品概要

製品概要

## 【成分又は分量】

品名	シンパリカ 5	シンパリカ 10	シンパリカ 20	シンパリカ 40	シンパリカ 80
----	---------	----------	----------	----------	----------

有効成分	サロラネル				
------	-------	--	--	--	--

含量	1錠 (125mg) 中 5.00mg	1錠 (250mg) 中 10.0mg	1錠 (500mg) 中 20.0mg	1錠
----	---------------------	---------------------	---------------------	----

(1000mg) 中 40.0mg      1錠 (2000mg) 中 80.0mg

### 【効能又は効果】

犬：ノミ及びマダニの駆除

### 【用法及び用量】

体重 1kg あたり サロラネル 2mg を基準量として経口投与する。体重別には次の投与量による。

体重      投与量

- |                      |                              |
|----------------------|------------------------------|
| 1. 3kg 以上 2.6kg 未満   | シンパリカ 5 を 1 錠                |
| 2. 6kg 以上 5.1kg 未満   | シンパリカ 10 を 1 錠               |
| 5. 1kg 以上 10.1kg 未満  | シンパリカ 20 を 1 錠               |
| 10. 1kg 以上 20.1kg 未満 | シンパリカ 40 を 1 錠               |
| 20. 1kg 以上 40.1kg 未満 | シンパリカ 80 を 1 錠               |
| 40. 1kg 以上 60.1kg 未満 | シンパリカ 40 及び 80 を各 1 錠        |
| 60. 1kg 以上           | サロラネル 2mg/kg を基準量とした適切な組み合わせ |

### 体内動態

犬において有効成分サロラネルを 2 mg/kg で絶食時に経口投与した際の  $C_{max}$  は 1.10  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は 3 hr、無限大時間後までの AUC ( $AUC_{0-\infty}$ ) は 245  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 260 時間 (約 11 日)、生物学的利用率は 86.4% で、性差は認められませんでした。また、非絶食時と絶食時の投与 72 時間後までの AUC ( $AUC_{0-72}$ ) に有意な差はなかったことから、食餌条件は吸収過程に大きく影響しないと考えられました。有効成分サロラネルは体内の臓器・組織に広く分布することが確認され、皮膚組織にも分布することが確認されています。また、肝臓、胆汁及び腸内容物においてサロラネルの濃度が高かったことから、胆汁から主に排泄すると考えられ、投与後 30 日間の糞中排泄は 64.8%、尿中排泄は 3.2% であり、主要排泄経路は糞中であることが確認されました。加えて、サロラネルは糞中に未変化体として排泄されると推測されています。

### ノミに対する有効性

犬にノミ 100 匹を人工寄生させ、翌日にシンパリカ® を用法及び用量通りに 1 回経口投与した後、投与後 3、4、8 時間に生存ノミ数を計数し、減少率を算出しました。ノミは投与後 3 時間で 56.3% 減少し、投与後 4 時間で 90.4%、投与後 8 時間以後では 100% 減少させることができ、ノミへの速効性が確認されました。

また、効果の持続性についても確認をしています。犬にシンパリカ® を投与 1 日前にノミ 100 匹を寄生させ、シンパリカ® を用法及び用量通りに 1 回経口投与し、投与 35 日目まで 7 日毎にノミ 100 匹を人工寄生させ、投与あるいは人工寄生後 8 時間及び 12 時間に生存ノミ数を計数し、プラセボ対照群に対する減少率を算出しました。その結果、35 日目まで、いずれのノミに対しても 95.7~100% 駆除させることが確認され、高い駆除効果が持続することが確認されました。加えて、別の試験において同様に犬にシンパリカ® を投与し、投与日の前日 (24 時間前) と 5~

7日毎にノミの人工寄生を実施し、人工寄生後48時間に、ノミ卵を計数したところ、プラセボ投与対照群は各計測日に約60～230個産卵していたのに対し、シンパリカ®群は投与35日目まで産卵を100%抑制し、ノミを産卵前に駆除することが確認されました。

#### マダニに対する有効性

フタトゲチマダニ及びクリイロコイタマダニに対するシンパリカ®の駆除効果をプラセボ対照群に対する生存マダニ数の減少率で評価しました。犬にシンパリカ®を投与2日前にマダニ50匹を人工寄生させ、シンパリカ®を用法及び用量通りに1回経口投与し、投与33日目まで5～7日毎にマダニ50匹を人工寄生させ、投与あるいは人工寄生後48時間に生存マダニの計数を行い、マダニの減少率を算出しました。

クリイロコイタマダニに対しては35日目までの全計数日で100%駆除することができ、フタトゲチマダニに対しては2～21日目までは100%、28日目は98.9%、35日目は97.4%駆除することが確認されました。

#### 2) レボリューション®プラスの特徴及び製品概要

##### 製品概要

##### 【成分又は分量】

品名 レボリューション プラス  
 有効成分 セラメクチン サロラネル  
 含量 (本剤 1mL 中) 60.0mg 10.0mg

##### 【効能又は効果】

猫：犬糸状虫の寄生予防、ノミ成虫の駆除、ノミ卵の孵化阻害及び殺幼虫作用によるノミ寄生予防、ミミヒゼンダニの駆除、回虫及び鉤虫の駆除、マダニの駆除

##### 【用法及び用量】

体重 1kg あたりセラメクチン 6mg 及びサロラネル 1mg を基準量とした以下の投与量を肩甲骨前方の背面部皮膚に滴下する。

複数の効能に対し同時期に本剤を適用する場合、投与頻度が月 1 回を超えないよう注意すること。

##### 体重 用法及び用量

2.5 kg 未満 0.25 mL ピペット 1 個全量 犬糸状虫の寄生予防：毎月 1 回、1 ヶ月間隔で蚊の活動開始後 1 ヶ月以内から活動終了後 1 ヶ月以内まで投与する。

ノミ成虫、ミミヒゼンダニ、回虫、鉤虫及びマダニの駆除：1 回投与する。

ノミ卵の孵化阻害及び殺幼虫作用によるノミ寄生予防：ノミの発生状況に応じて毎月 1 回、1 ヶ月間隔で投与する。

2.5 kg 以上 5.0 kg 未満 0.50 mL ピペット 1 個全量

5.0 kg 以上 10.0 kg 未満 1.0 mL ピペット 1 個全量

10.0 kg 以上 適切なピペットの組み合わせ

#### 体内動態

猫において有効成分サロラネルを 1 mg/kg、セラメクチン 6mg/kg で経皮投与した際のサロラネル、セラメクチンの C<sub>max</sub> はそれぞれ 1200 ng/mL 及び 118 ng/mL で、T<sub>max</sub> は 1.2 日及び 7.1 日、半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 12.5 日及び 41.5 日、生物学的利用率は 40.5% 及び 57.9% でした。

なお、対象動物安全性試験の中で猫に本剤を最高常用量 (サロラネル 2mg/kg + セラメクチン 12mg/kg) の 1, 3, 5 倍で 1 カ月 1 回、計 6 回反復投与した際の薬剤の蓄積性について、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24-1</sub> から判断した場合、1 カ月 1 回投与での血漿中サロラネル及びセラメクチン濃度は、それぞれ投与 4 及び 2 回で定常状態に到達すると考えられました。

#### ノミへの有効性

猫にノミ 100 匹を人工寄生させ、レボリューション®プラスを用法及び用量通りに 1 回経皮投与し、投与 35 日目まで 7 日毎にノミ 100 匹を人工寄生させ、投与あるいは人工寄生後 12 時間及び 24 時間に生存ノミ数を計数し、対照群に対する減少率を算出しました。その結果、猫に寄生したノミに対する殺効果は投与後 12 時間以内に発現し、投与後 24 時間までに 90% 以上のノミを駆除することが確認されました。また、本剤の駆除効果は少なくとも投与後 35 日間持続することが確認されました。

#### マダニへの有効性

マダニ *I. ricinus* に対するレボリューション®プラスの駆除効果を生存マダニ数の減少率で評価しました。マダニ *I. ricinus* 50 匹をレボリューション®プラス投与 2 日前に人工寄生させ、レボリューション®プラスを用法及び用量通りに 1 回経皮投与し、投与 35 日目まで 7 日毎にマダニ *I. ricinus* 50 匹を人工寄生させ、投与あるいは人工寄生後 8、12 及び 24 時間に生存マダニの計数を行い、マダニのプラセボ対照群に対する減少率を算出しました。その結果、投与後及び 5~26 日目の人工寄生後 24 時間で減少率は 90% 以上に達し、35 日目における減少率は 74.8% でした。

また、国内に分布するフタトゲチマダニに対する有効性の試験では、フタトゲチマダニ 50 匹をレボリューション®プラス投与 2 日前に人工寄生させ、レボリューション®プラスを用法及び用量通りに 1 回経皮投与し、投与 35 日目まで 7 日毎にマダニ 50 匹を人工寄生させ、人工寄生後 48 時間に生存マダニの計数を行い、マダニのプラセボ対照群に対する減少率を算出しました。その結果、投与後 35 日目まで人工感染後 48 時間以内に 92% 以上の減少率を示すことが確認されました。

#### 最後に

駆虫薬は忌避剤をはじめ防虫剤・殺虫剤に分類されますが、近年、様々な駆虫薬が開発され、製剤化されています。これら駆虫薬は開発に際して、吸収、分布、代謝、排泄、有効性、安全性、そして嗜好性などを十分に検討される必要があります。そのうち、有効性においては速効性なら

びに持続性が求められてきています。そこで、サロラネルがこれらの条件を満たすイソオキサゾリン系化合物の多数の化合物の中から選抜され、開発、製剤化されました。シンパリカ®及びレボリューション®プラスはペットオーナーにとって利便性、ならびに高い有効性と安全性を提供できると期待されます。

引用：

Tom L. McTier, Nathan Chubb, Michael P. Curtis, Laura Hedges, Gregory A. Inskoop, Christopher S. Knauer, Sanjay Menon, Brian Mills, Aleah Pullins, Erich Zinser, Debra J. Woods, Patrick Meeus Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology* 222 (2016) 3-11 11(申請資料)

## (3) イソキサゾリン系殺虫剤「ロチラネル」の紹介

山本 喜康 (エランコジャパン株式会社)

1. ロチラネルの開発の経緯<sup>1)</sup>

犬におけるノミやマダニの寄生は臨床現場において数多く認められる。ノミは吸血により掻痒や貧血、皮膚炎の原因になるほか、瓜実条虫の中間宿主である。また、宿主特異性が低くヒトも吸血し、強い痒みを伴うノミ刺咬症を起こすことがある。一方、マダニも吸血により犬に対する重大な疾患であるバベシア症やライム病に加えてヒトの脳炎や紅斑熱等の感染症を媒介することが知られている。また最近ではマダニが媒介する重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウィルスによるヒトへの感染が多数報告されている。これらの被害からペットや飼い主を守るためには定期的なノミ・マダニ対策が必要である。

ノミやマダニの駆除は、次のような方法が考えられる。

- 1) ノミ・ダニ駆除用シャンプー
- 2) ノミ・ダニの卵や幼虫、成虫に作用する経口駆除剤
- 3) 主として成虫の駆除及び再寄生を防止するスポットオン製剤

これらが単独あるいは組み合わせにより使用されている。

ロチラネルはエランコアニマルヘルス社が犬及び猫用の外部寄生虫駆除剤として開発したものである。化学構造式を図1に示す。

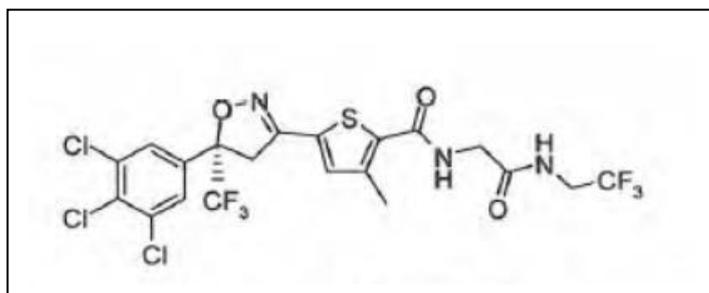


図1:

## (1) 一般名

IUPAC 名 : (S)-5-[5-(3,4,5-trichlorophenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-3-methylthiophene-2-carboxylic acid [(2,2,2-trifluoroethylcarbamoyl)-methyl] amide

## (2) 分子式、分子量、構造式及び CAS 登録番号 (3.2.S.1.)

分子式 : C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量 : 596.76

CAS : 1369852-71-0

また、イソキサゾリン系とは、以下のとおりの特徴がある化合物である。

- 五員環のうち隣接して酸素原子と窒素原子をもち、かつ分子構造中に二重結合を一つ持つ化合物である。イソキサゾリンとも表記する。二重結合の位置により、三つの異性体がある。

ロチラネルは、動物用医薬品においてノミ及びマダニの駆除剤として使用されているアフォキサゾラネル (Afoxolaner) と同じイソキサゾリン系に分類される。作用機序はフェニルピラゾール系殺虫剤などと同様に、神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) の GABA-Cl 受容体に特異的に結合して、塩素イオンのチャネルの流れを阻止することで塩素イオンの細胞膜伝達を阻害することにより、昆虫の中樞神経系の制御を不能にするという作用機序を有する。また、ロチラネルは昆虫の GABA 受容体に作用するが、哺乳類の GABA 受容体にはほとんど作用しないという高い選択毒性をもつ。このことから、哺乳類に対しては大きな作用を有せず、殺虫効果を示す。

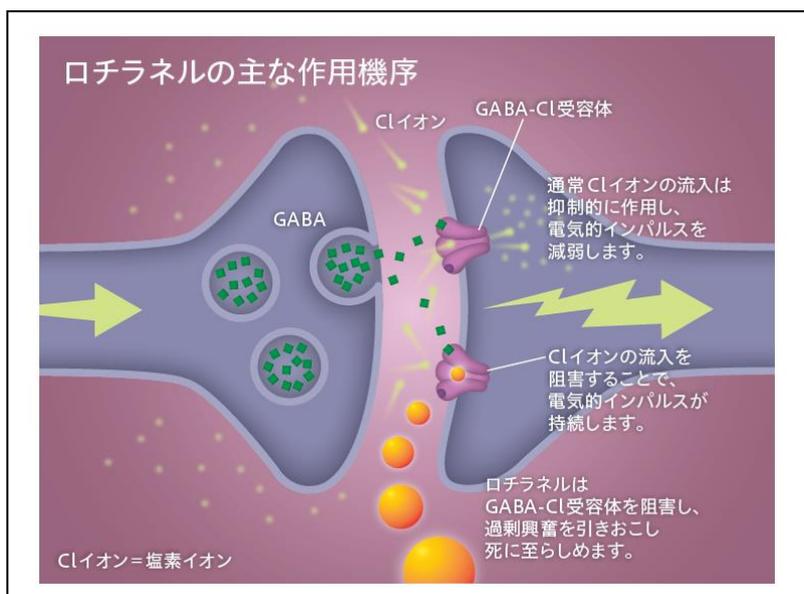


図2：ロチラネルの作用機序：イソキサゾリン系の薬剤は、既存の薬剤とは異なるレセプターに結合し、他の薬剤の耐性の影響は受けません。

エランコアニマルヘルス社では各種基礎実験を実施し、犬におけるノミ及びマダニの駆除の目的で、即効性かつ持続性に優れた経口製剤 (クレデリオ錠 S、M、L、LL、XL) を開発した。

## 2. クレデリオの特徴

クレデリオ錠の有効成分であるロチラネルは、ピュアエナンチオマー (光学異性体) である活性体しか含んでおらず、その特徴は以下のとおりである。

- ✓ S-エナンチオマー (活性体) は R-エナンチオマーよりも in-vitro で 10 倍以上の殺ノミ (*C. felis*)、殺ダニ (*R. sanguineus*) 作用を有する
- ✓ 活性体のみが分離精製され、不活性体は本剤成分から除去されている
- ✓ 活性体の精製は人体薬製造品質基準に基づく厳しい手順を踏んでいる
- ✓ 活性体のみ含有することで、錠の小型化を実現した

また、本剤の特長は、次のとおりである。

- ①1回の投与で約1ヵ月間ノミ及びマダニの駆除効果が持続する。
- ②本剤の適用下限体重は1.5kgであり、国内に多い軽量の小型犬への使用範囲が広い。
- ③嗜好性のフレーバーを含有する錠剤であるため、犬に対する投与の簡便性に優れ、投与者の投与に対する負担及び犬に対する負担を軽減する。
- ④5種類の錠剤を揃えきめ細かい体重設定を可能にしており、特に体重45kg以下の犬では2錠以上の投与を行う必要がないことから、投与者の投与に対する負担を軽減することが可能である。
- ⑤滴下剤は投与の簡便性に優れているが、誤飲したり投与部位を他の動物が舐めたりした場合に副作用が出やすい、溶剤の有機溶媒による家具等への影響、乾燥前のシャンプーの制限等の問題があるが、本剤は経口投与製剤でありこれらの問題が回避できる。
- ⑥同種同効の既存経口剤がソフトチュアブルであるのに対して、本剤は錠剤（但しチュアブル同様噛んで飲むことも可）であり、錠剤の大きさは既存剤に比較して小さく、サイズ面と合わせて違う選択肢となり得る

### 3. まとめ：クレデリオ錠の概要<sup>2)</sup>

<有効成分>ロチラネル（イソオキサゾリン系）

<効能効果>犬：ノミ及びマダニの駆除

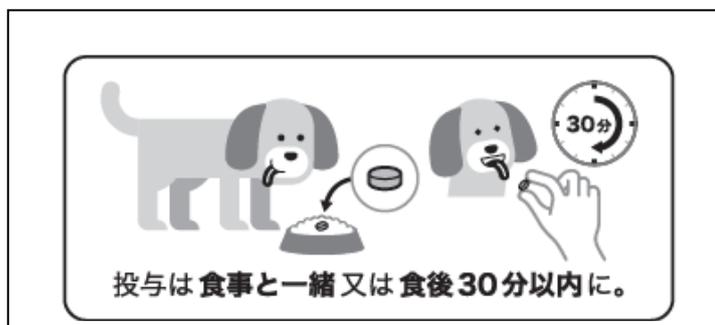
- ビーフフレーバーの嗜好性の高い小さな錠剤
- 1ヵ月に1回の投与\*で、素早く吸収され、駆除効果のための血中濃度を1ヵ月間維持します
- 体重1.5 kg以上、生後8週齢から使用できます。

\*食事と同時又は食後30分以内に経口投与してください。

特長：犬に与えやすい

- ビーフフレーバーの小さな錠剤なので、お薬のように経口投与したり、そのまま手から与えることも可能です。
- 臨床的最大用量43 mg/kgの5倍量投与まで忍容性が良好であることを確認しています。
- 国内臨床試験でも安全性が確認されています。

\*ノミにもマダニにも投与後素早く駆除効果が表れ、1ヵ月効果が持続します。



参考) 1) 国内申請概要、 2) 国内添付文書

## II. 抗凝血性殺そ剤と抵抗性ネズミ

長岡 慧 (大丸合成薬品株式会社)

我が国において、現在最も使用されている殺そ剤は抗凝血性殺そ剤である。抗凝血性殺そ剤とは、血液凝固を妨げることによりネズミの体内で内出血を引き起こし、殺そ効力が発現する化合物群の総称であり、第一世代抗凝血性殺そ剤（以下「第一世代」）と第二世代抗凝血性殺そ剤（以下「第二世代」）とに大別される。第一世代としてはワルファリン、クマテトラリル、ダイファシノン等があり、第二世代はプロマジオロン、ディフェナクム、プロディファクム、ジフェチアロール、フロクマフェンが知られている。後述するが、第二世代は第一世代に抵抗性を有するネズミ（以下「第一世代抵抗性ネズミ」）にも殺そ効力を発揮する。

1958年スコットランドにおいて、初めて第一世代抵抗性ネズミが報告された。それ以後、欧州及び米国を中心に広く報告されている。抵抗性獲得の要因は、抗凝血性殺そ剤の標的である酵素（ビタミンKエポキシドレダクターゼ：VKOR）の殺そ剤結合部位の遺伝子変異による、抗凝血性殺そ剤との結合能の低下である。この遺伝子変異は第一世代の「使い過ぎ」が主な原因とされている。至るところ（使用が不要な場所でも）で大量の第一世代が使用され、ネズミと殺そ剤との接触頻度が急激に高まった結果、遺伝子の変異が生じたと考えられている。

VKORにおける主な遺伝子変異を図1に示す1)。変異のないVKORに対し、変異があるVKORは100倍以上第一世代と結合しにくいことがわかる。

VKORにおける主な遺伝子変異			
変異アミノ酸 残基番号	変異前の アミノ酸	変異後の アミノ酸	ワルファリンの 阻害定数*
(変異なし)			1
120番	ロイシン	グルタミン	>100
128番	ロイシン	グルタミン	8
139番	チロシン	システイン	>100
139番	チロシン	フェニル アラニン	>100
139番	チロシン	セリン	>100

\* 変異なしのVKORに対する阻害定数を1とした場合の比率

表：Nico.W *et al.*, anticoagulant rodenticides and wildlife (2018) table 10.1を改変

図1

変異前後のアミノ酸の構造を図2に示す。ロイシンがグルタミンに変異すると、ロイシンの疎水性基（イソプロピル基）がグルタミンの親水性基（アミン基）に置き換わってしまい、結合能が疎水性から親水性に変化している。同様に、チロシンがフェニルアラニンに変異すると、チロシンの親水性基（フェノール基）が消失してしまい、ただのベンゼン環となり疎水性基に変化している。また、チロシンがシステインあるいはセリンに変異すると、チロシンのベンゼン環が消失してしまい、側鎖が短くなった結果、親水性基（アルコール基もしくはチオール基）の位置が変化している。

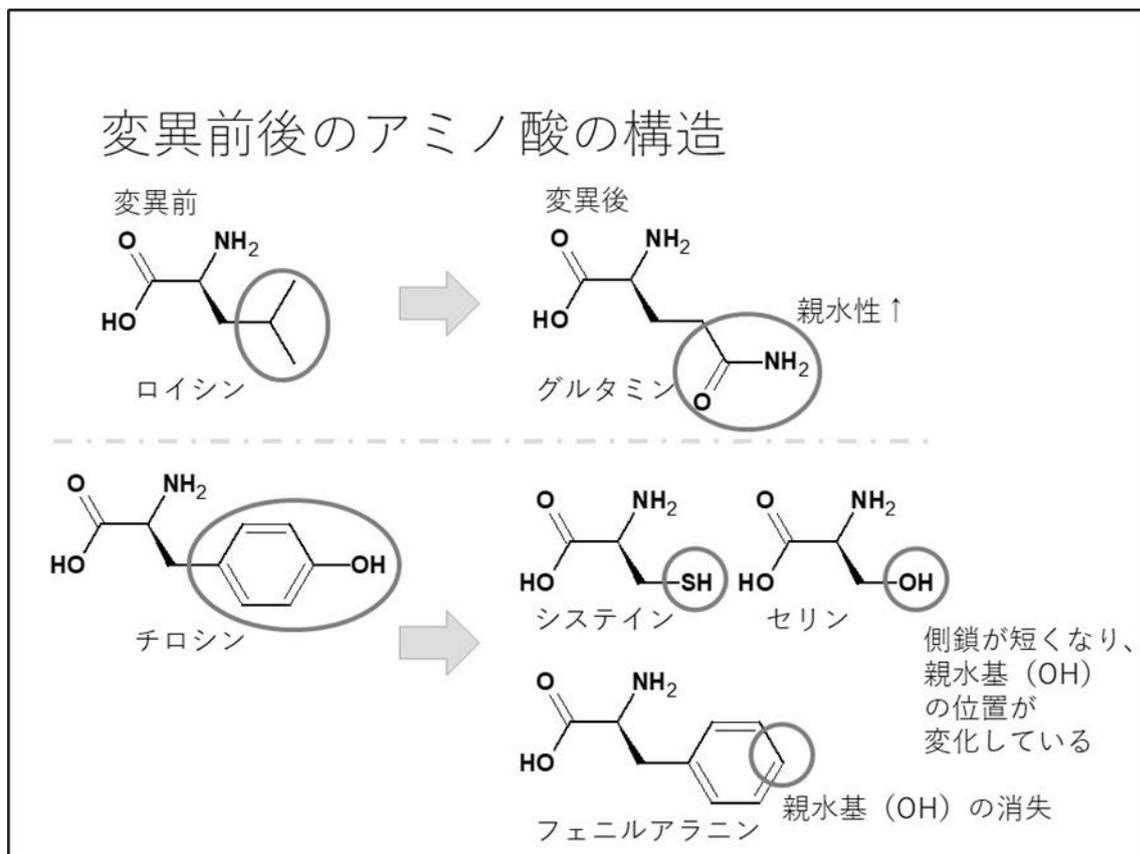


図2

ヒト VKOR タンパクと第一世代であるワルファリンとの結合を図3に示す2)。ワルファリンのクマリン環のアルコール基と変異のない VKOR の 139 番チロシンのフェノール基が水素結合を形成するため、変異のない VKOR は第一世代に対して強い結合能を有する。しかし、この 139 番チロシンが変異して、システインやセリンのようにベンゼン環が消失してしまうと、親水性基を有する側鎖の長さが短くなり、水素結合が減弱してしまう。その結果 139 番変異 VKOR は第一世代に対する結合能が弱く、ネズミは第一世代に抵抗性を有するようになる。同様に、139 番チロシンがフェニルアラニンに変異すると、チロシンのフェノール基が消失してしまうため、そもそも水素結合が形成できない。よって、この場合も第一世代に対する結合能が弱く、ネズミは第一世代に抵抗性を有するようになる。

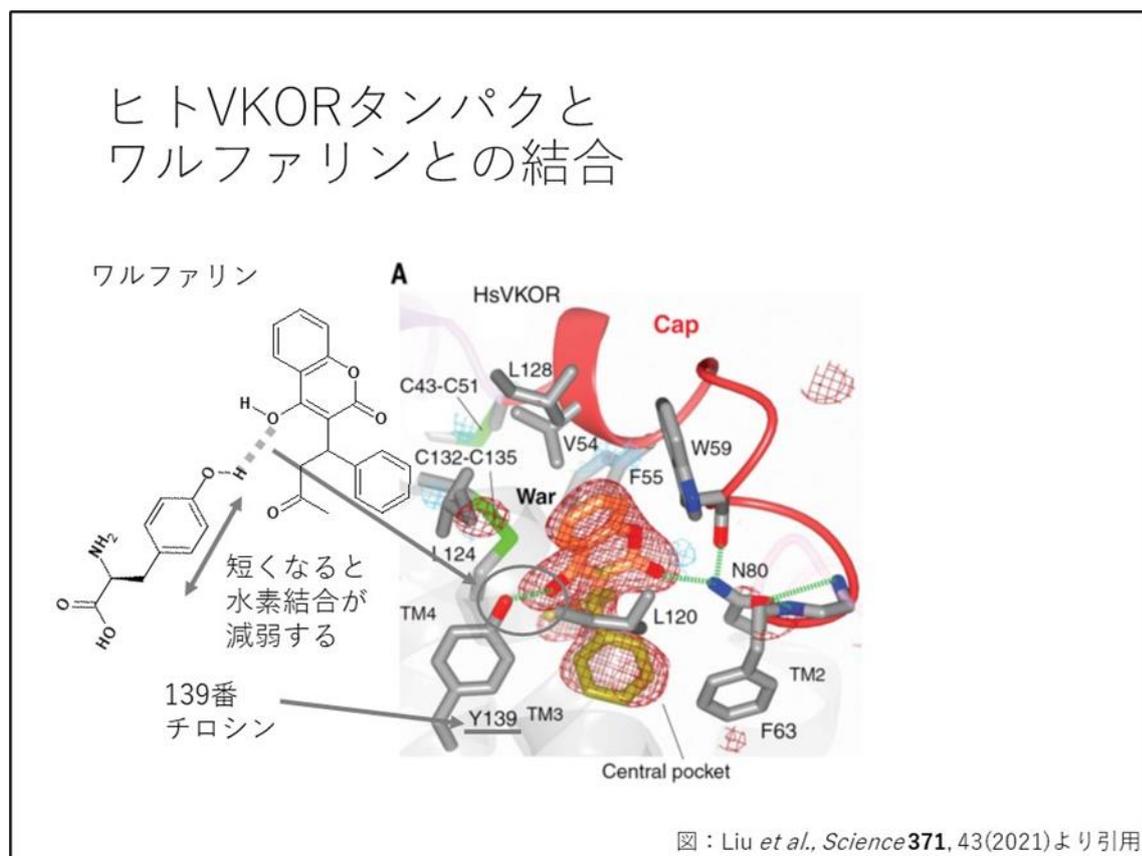


図3

これら第一世代に対する結合能の減弱及び第一世代抵抗性ネズミに対処するため、新たに側鎖を導入した殺そ剤が第二世代である。VKOR との結合を増強する嵩高い疎水性側鎖を導入することで、第一世代抵抗性ネズミにも殺そ効力を発揮する (図4)。

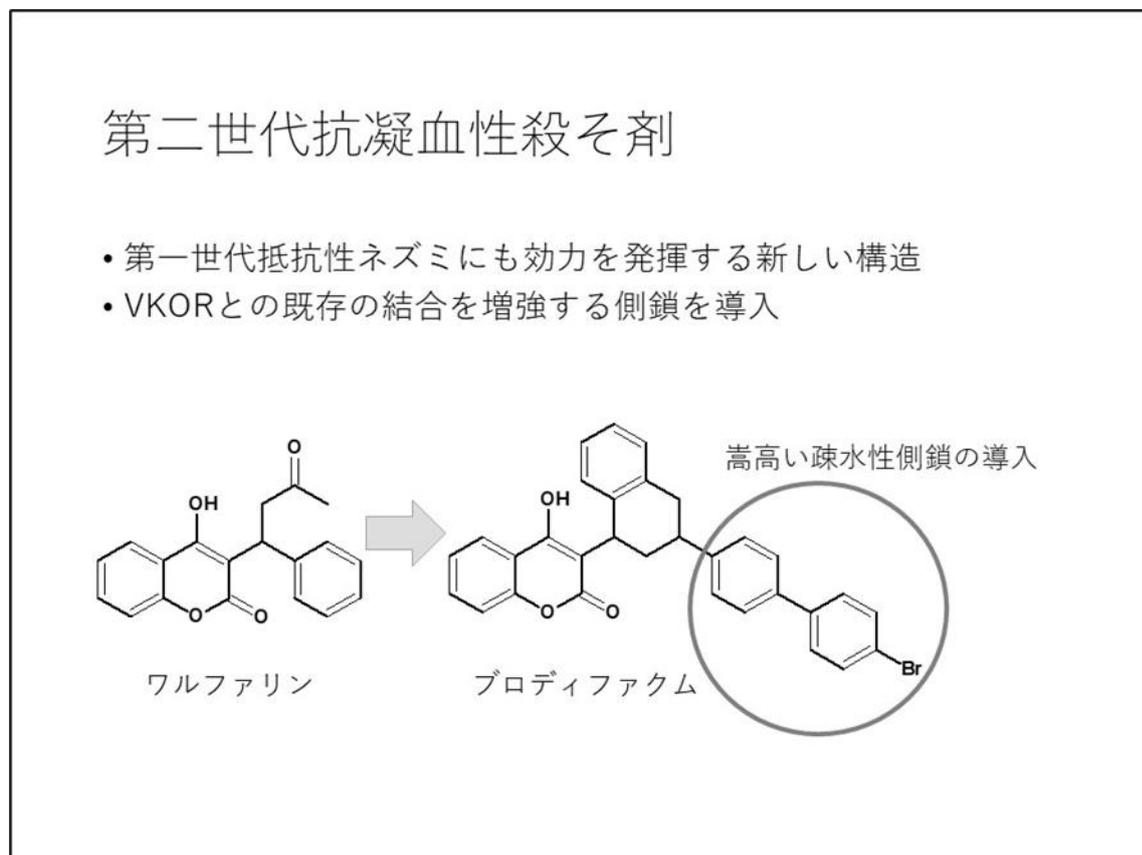


図4

第二世代の嵩高い側鎖は VKOR に存在する疎水性トンネルの内側に入り込み、強い疎水性結合を形成することで VKOR を強力に阻害する。ヒト VKOR 疎水性トンネルと第一世代であるワルファリンとの結合を図5に、第二世代であるプロディファクムとの結合を図6に示す 2)。ワルファリンの側鎖であるベンゼン環は張り出しが大きくなく、イソプロピル基から構成される疎水性トンネルとの疎水性結合は強くないため、結合能にあまり寄与しない。一方、プロディファクムの嵩高い側鎖は疎水性トンネルの内側まで張り出しており、強い疎水性結合を形成し、結果強力に VKOR を阻害する。

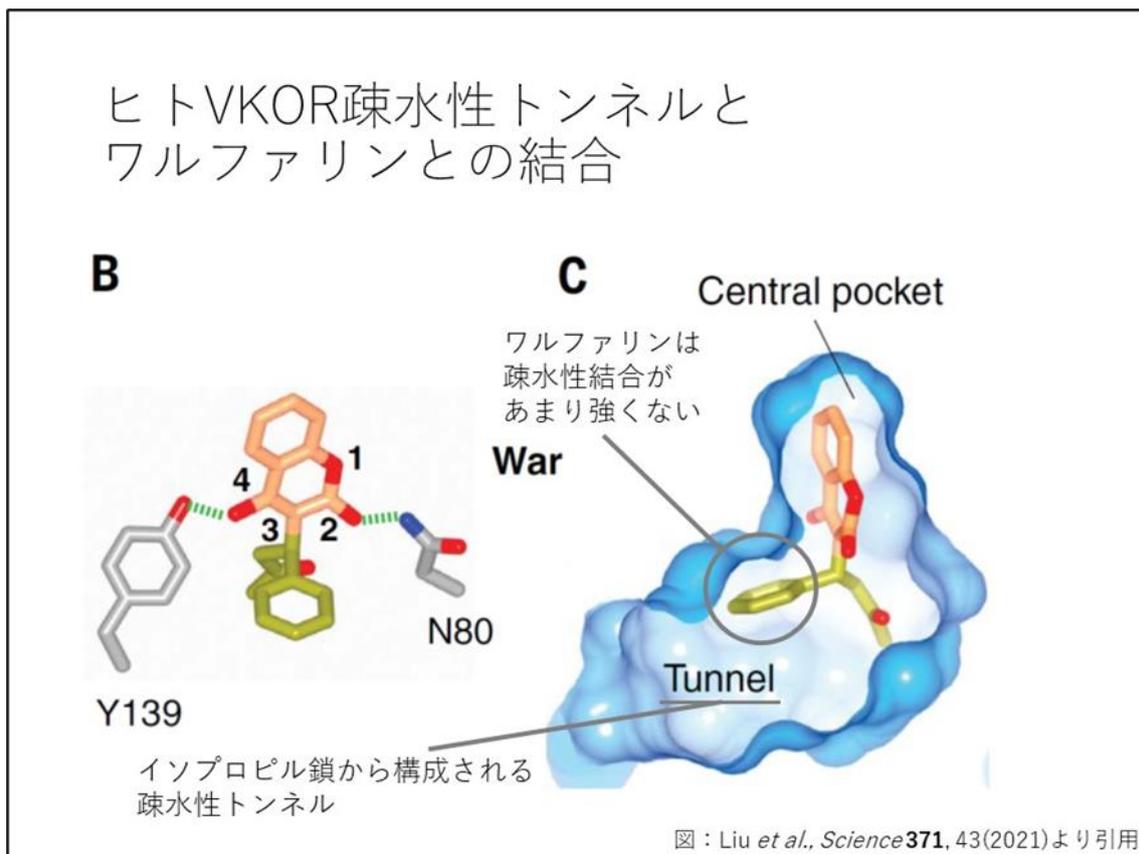
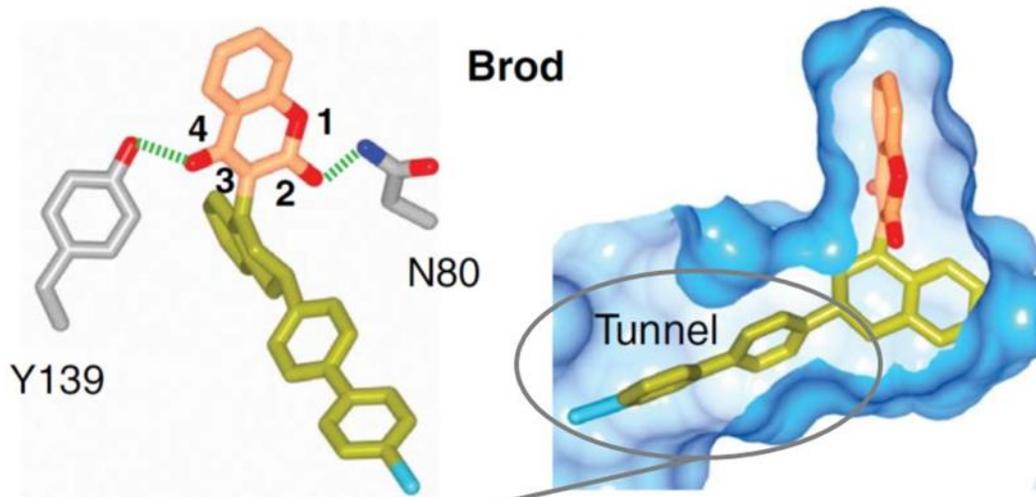


図5

# ヒトVKOR疎水性トンネルと ブロディファクムとの結合



側鎖が疎水性トンネルの内側まで張り出しており、  
強い疎水性結合を形成→殺そ活性↑ 図：Liu *et al.*, *Science* **371**, 43(2021)より引用

図6

さて、本邦における抗凝血性殺そ剤と抵抗性ネズミの現状であるが、本邦における第一世代抵抗性ネズミの報告は、東京などの都市部に限定されている。そのため、抗凝血性殺そ剤も第一世代であるワルファリンを第一選択とする場合が多く、第二世代は防除用医薬部外品としては1成分のみしか承認されていない(図7)。しかしながら、今後本邦においても第一世代抵抗性ネズミの拡大が予想されるため、他の第二世代の新規承認が切望されているが、防疫剤の新規有効成分承認は高額な試験実施費用等がハードルとなっており、極めて難しい状況である。

### 各国の第二世代抗凝血性殺そ剤の承認状況

	アメリカ	EU	イギリス	日本 <sup>1)</sup>
プロマジオロン	○	○	○	× <sup>2)</sup>
ディフェナクム	○	○	○	×
プロディファクム	○	○	○	×
ジフェチアロール	○	○	○	○
フロクマフェン	×	○	○	×

1) 防除用医薬部外品の承認状況 2) 動物用医薬部外品では承認済

図7

次に、少し視点を変えて、抵抗性発現という観点から殺そ剤を考えてみたい。前述の通り、欧米では大規模かつ大量の第一世代の使用が第一世代抵抗性ネズミの出現を招いた。もし第二世代についても、同様に使用したとすれば、いずれはすべての第二世代が効かない「第二世代抵抗性ネズミ」が必ず出現すると考えられる。そうなれば、「第二世代抵抗性ネズミ」にも効力を発揮する「第三世代抗凝血性殺そ剤」が必要になる。このような「いたちごっこ」を避けるために、業界全体として使用する殺そ剤の選択及び使用方法には注意していかねばならないと感じる。特に本邦では第一世代抵抗性ネズミの生息がまだまだ限定的であるため、欧米と比較して対処しやすいのではないだろうか。

このような視点で殺そ剤の選択を考えてみると、極論として、そもそも殺そ剤を使用しないという考え方も出てくると思うが、物理的防除のみでは駆除に限界があるため、基本的に駆除には殺そ剤は必要不可欠である。その上で、新たな抵抗性ネズミの出現を回避するための、以下のような殺そ剤の使用選択（案）を考えてみた。

1. 確実に第一世代抵抗性ネズミと判明している現場を除き、まずは第一世代を使用する。
2. 第一世代を喫食しているにも関わらず、駆除が進まない場合は第二世代の使用を検討する。（その場合、むやみに配置数・配置量を増やさないよう注意する。）
3. もしくは抗凝血性殺そ剤とは作用機序の異なる急性毒（リン化亜鉛等）の使用も検討する。
4. どのような現場であれ、定期的な殺そ剤のローテーションが抵抗性獲得防止に有効であると考えられる。

例：ワルファリン→リン化亜鉛→ジフェチアロール→・・・

ここまで抗凝血性殺そ剤と抵抗性ネズミについて考えてきた。見てきたように、本邦の殺そ剤と抵抗性ネズミは、世界的にも特殊である。第二世代が1成分のみしか承認されていない一方、第一世代抵抗性ネズミもそこまで広く生息していない。ただし、第一世代抵抗性ネズミは必ず拡大すると予想されるため、他の第二世代の新規承認が強く望まれている。ただ、第一世代のような「使い過ぎ」にならって第二世代も使用してしまえば、必ず「第二世代抵抗性ネズミ」が出現し、「第三世代抗凝血性殺そ剤」が必要となってしまう。これを回避するためには、殺そ剤の適切な使用選択、ローテーションなどが必要だと考える。いずれにせよ、今後10年ほどで本邦における殺そ剤及び抵抗性ネズミは重要な分岐点を迎えるのではないかと感じる。今後の動向に更なる注視が必要である。

参考文献：

- 1) Nico. W et al., anticoagulant rodenticide and wildlife (2018)
- 2) Liu et al., Science 371, 43 (2021)

## III. トコジラミ防除に関する最近の話題

## (1) コロナ禍におけるトコジラミ対応事例—新型コロナウイルスの影響は?!

矢口 昇 (豊島区池袋保健所)

## 1. はじめに

## — コロナ禍でトコジラミの状況は変わったのか

2019年12月、中国武漢市で新型コロナウイルス感染症が報告されてから、ウイルスは瞬く間に世界中に広がり、わが国においても人々に恐怖と影響を与え続けている。

また、近年の世界的な交通の発達や海外旅行の大衆化、グローバル化や貿易による人や物資などの移動・交流も盛んになり、感染症だけでなくヒアリ、セアカゴケグモなどの外来種の侵入や、様々な外来の動植物の定着がすでに確認されている状況がある。

このような中、当コロナウイルスに一步先んじて、訪日外国人の増加とともに持ち込まれたと考えられるトコジラミとその被害は、コロナ禍による訪日外国人の減少などにより、どのような被害の変化や影響があったのだろうか。2020年～2021年(～4月)に当保健所が対応した事例や入手情報から、現状はどうなっているのか、保健所の視点で情報を提供する。

なお、本稿で掲載した写真はすべて別被害者事例である。

## 2. わが国におけるトコジラミ対応の経過

まずはわが国における近年のトコジラミ状況について概要を説明する。

## 1) ～1960年～2000年初頭までの経過

▼ 1960年代頃まで、トコジラミ被害は都市部を中心に一般家庭でもみられたが※1、前回の東京オリンピック(1964年)頃を境に被害は減少し、1970年代には、ほぼ被害はみられなくなった。

▼ 2000年代に入ると徐々に保健所などに相談が来るようになる。東京都の年度別相談集計では2006年頃から増加傾向となる※2(3のグラフ②)。訪日外国人の増加とともに外国人が利用するホテルや旅館などの宿泊施設で全国的に被害が確認されるようになり、都市部では福祉関連施設やサウナや映画館等の営業施設でも被害が確認されるようになる※3。しかも、被害の多くはピレスロイド系殺虫剤抵抗性トコジラミと考えられた。知識不足も重なり駆除を困難にさせた。

▼ 2010年に日本防疫殺虫剤協会や公益社団法人日本ペストコントロール協会などが中心となって「トコジラミ研究会」が発足する。メンバーは殺虫剤や旅館業界関係者、国立感染症研究所昆虫医科学部、一般財団法人日本環境衛生センターや防除業界の研究者などである。

▼ 2010年、(公社)日本ペストコントロール協会が「トコジラミ技術資料集」を出版する。

▼ 2011年、わが国最初の旅館・ホテル向け「トコジラミ保険」が販売開始する。

▼ 2013年、ホテルや旅館関係の組合・連盟が厚生労働省から補助金交付を受け「旅館ホテルのための害虫対策の手引書・危機管理マニュアル トコジラミ」を発行、関係団体に配布する。

▼ 2013年にトコジラミ研究会監修の「トコジラミ読本」が発刊される(一般財団法人日本衛生センター出版)。

▼ ピレスロイド系殺虫剤抵抗性トコジラミに対応する防除方法として有機リン系殺虫剤や熱処理などによる駆除効果が報告・確かめられ、防除業者に普及していく。

▼ 2015年、80年ぶりにわが国でネッタイトコジラミが沖縄県で生息が確認される※4。

2016年にネッタイトコジラミが東京都で生息が確認される※5。

▼ 大阪でネッタイトコジラミの生息が確認される。

※1 阿部ら (1965) 南京虫個別指導調査報告 生活と環境 10(7):45-48

※2 東京都福祉保健局資料

※3 矢口ら (2010) 衛生動物, 61:231-237

※4 小松ら (2016) 衛生動物, 67:227-231.

※5 小松ら (2017) 第38回都市有害生物管理学会, p 7.

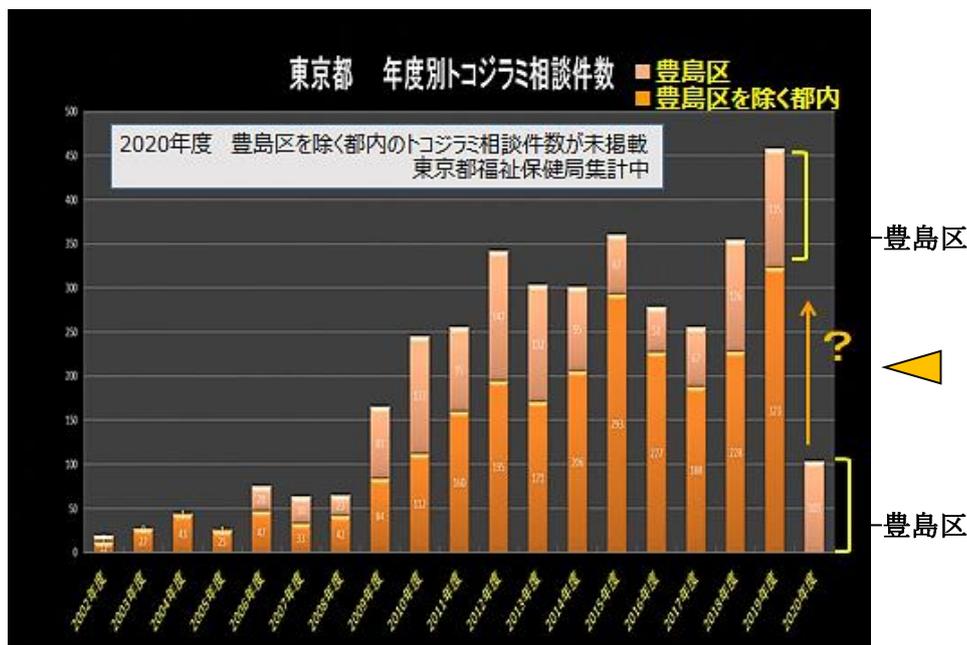
### 3. 訪日外国人数と東京都年度別トコジラミ相談件数について

#### ●訪日外国人数 (年別グラフ①)

2020年、コロナ禍の影響で訪日外国人は激減している。



●東京都年度別トコジラミ相談件数 (グラフ②) ※



▶ ? : 豊島区の相談件数 2019 年度 135 件と 2020 年度 103 件であることから東京都の 2020 年度の集計結果が待たれるが、少なくとも豊島区よりは多い件数と考える。

※東京都年度別相談件数で豊島区が多い理由について

前記 3 のグラフ②で東京都集計 (2 3 区及び市保健所統計) の内、豊島区が占める割合が多い。理由として、豊島区では毎年、福祉職員などを対象に感染症やトコジラミやねずみの研修を実施しており、資料とともに情報を提供していることから、福祉対象宅の被害発見や相談が増える傾向がある。なお、当方には他区・市の福祉職から相談が来る。

4. 2019 年及びコロナ禍の 2020 年～2021 年 (～4 月) の被害状況

現在まで都市部を中心に様々な施設などで被害が確認されている (表 1)。

**青字**は、被害が訪日外国人や外国人労働者に多くみられる施設である。

**赤茶字**は、被害が福祉対象者や日本人に多くみられる施設である。

(表1) ~2021年 (~4月) 被害が確認されている施設等

都市部を中心に このような施設で被害が確認されている

### わが国の主な被害施設 ~2021年

- **宿泊施設**：旅館・ホテル、ビジネスホテル・リゾートホテル  
簡易宿所、カプセルホテル、山小屋・民宿・シェアハウス・ゲストハウス・民泊・寮という名の宿泊施設・学生寮・警察寮・社員寮・研修宿泊施設・無料低額宿泊所(第2種社会福祉事業)
- **営業施設等**：24時間のネットカフェ、ルーム、マンガ喫茶  
サウナ・クアハウス・スーパー銭湯・銭湯・映画館・  
クオイング所(コインランドリー)・24時間飲食店等・遠洋漁業の船
- **住宅**：アパート・マンション・一戸建・都(市)営住宅
- **医療・福祉施設**：総合病院・透析・診療所・歯科・薬局等  
介護施設・グループホーム・老人ホーム・障害者サービス施設
- **交通機関**：船・タクシーなど
- **公共施設**：教育関係宿泊施設・図書館(貸出本)

※青字は訪日外国人及び外国人労働者と被害関係が深い施設  
※赤文字は福祉や日本人と被害関係が深い施設

#### 1) 2019年までの状況

誰でも被害に遭う可能性が高くなった。被害施設などは上記(表1)~2021年(~4月)とほぼ変わらない。防除では、ペストコントロール協会の業者間にトコジラミ防除技術に差はみられるものの、ピレスロイド系殺虫剤抵抗性トコジラミの防除方法が確立されたことから、以前よりは駆除費用は安価(施工方法にもよるが)になっている。

又、防除業者は駆除依頼者の守秘義務だけでなく、営業上、駆除件数等の情報提供を差し控える傾向があり(複数確認している)、このため実際の施工件数を把握しにくい状況がある。なお、抵抗性トコジラミを知らない・まったく考えない業者(PCO会員外)がいる。

#### 2) 2020年~2021年(~4月)の状況(宿泊施設の状況について)

旅館・ホテル向けの「トコジラミ保険」を販売する保険会社は現在3社確認している。少なくとも2019年まではホテルなどに被害が多いことがわかる。しかし、2020年入りコロナ禍の影響を受け、訪日外国人が減少したことにより(3の年別グラフ①)、全国的には旅館・ホテルなどの被害は減少していると考えられる。ホテル旅館関係の同業組合や旅館組合等から指定を受けている駆除業者によると2020年の旅館・ホテルのトコジラミ駆除依頼は夏頃を境に激減し、前年比の約7割減。特にビジネスホテルなどの駆除依頼は全くないとコメントしている。しかしながら、都市部では宿泊形態が多様であり、ホテルや旅館は別としても社会弱者が多く利用する宿泊所などでは状況が異なる。多発発生させてしまった人達が様々な利用施設等でトコジラミを落とす例がみられる。介護施設などのデイサービスや福祉作業所、医療施設などで落とす例も散見される。また、生活保護受給者が多く利用する簡易宿所や類似施設でも被害は多い。このような宿泊所ではトコジラミが蔓延していても相談や苦情はほとんど来ない。理由は、「発生しているのが当たり前」「痒みを我慢する」「宿泊施設をかえる」「一時的に野宿やサウナ、マンガ喫茶等を利用する」などや、痒くない人、痒みが弱まっている人などが

被害を訴えないのが原因と考えられる。被害を訴えると追い出されると考え、我慢する生活保護の知的障害者もいる。

なお、トコジラミが発生した当区内の「寮という名の宿泊施設」では、他区で生活保護を受けている人が7割の例がある。又、11部屋の内、10部屋が他区的生活保護受給者という例もあった。他区で生活保護を受けているから当区で生活できないわけではなく、自治体を渡り歩く人もいる。当然トコジラミが広がる一因となる。

### 3) 福祉や医療に関係する多量発生者

福祉の対象となる社会弱者にとって、トコジラミの被害を認識しても高額な駆除費用を捻出する余裕はない。また、様々な「疾病」を患っている方が多く受診の医療機関でトコジラミを落とす事例も散見される。

コロナ禍においては、特定給付金10万円の多くを殺虫剤の購入費用に充てる生活保護受給者もみられる。だが、購入した殺虫剤を確認するとピレスロイド系であり、抵抗性トコジラミ相手では駆除はできず、すき間が多い共同住宅の場合は被害が拡大するばかりである。

更に精神障害者・知的障害者、認知高齢者などでは被害内容の認識や対応そのものが困難である。吸血され続けて無症状になるヒトも散見される。利用する障害者施設で落とす例や、医療デイサービス施設内でトコジラミを他者に広げてしまう事例を複数確認している。

このようなことから訪日外国人が減少しても、都市部では被害がなくなることは無い。

## 5. 福祉職へのトコジラミ被害アンケート調査

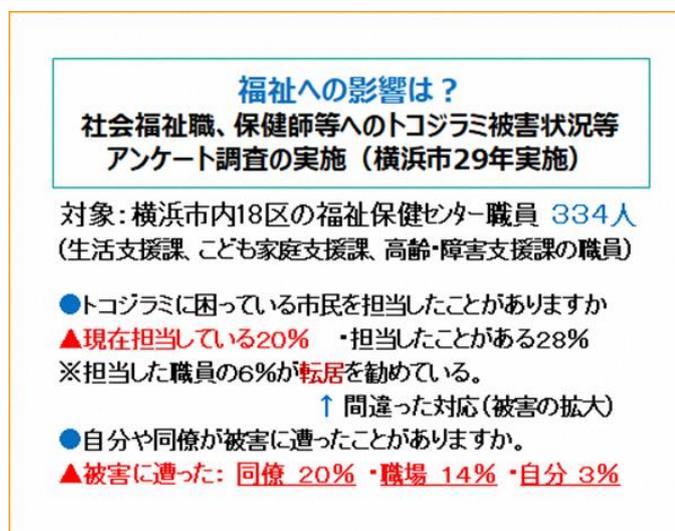
横浜市29年に横浜市が実施した。市内18区の福祉保健センター職員(社会福祉職、保健師等)334人に行ったトコジラミ被害状況等のアンケート調査結果である(表2)。

調査結果から判断しても福祉職への影響は小さくはない。問題は、被害者に対し転居を勧めている点である。

このような事例は横浜市に限らず他の自治体でも確認している。駆除が終わってれば引っ越しさせても問題はないが、その場合は引っ越しする必要はないだろう。

大手の介護事業所が経営するN市のG介護施設では、トコジラミが駆除できずに入所者全員を別の自社介護施設に引っ越しさせた事例がある。G介護施設の管理者は当方の指導で対応を理解したが時すでに遅く、本社の命令で引っ越ししてしまった。

(表2) 福祉職へのアンケート調査結果



## 6. 医療機関によるトコジラミ刺症（吸血被害） 当初の診断は？

2018～2020年の豊島区池袋保健所への相談から、トコジラミ刺症者の医療機関での当初断結果である。

● 痒みの治療・相談先となる病院や診療所	計 26 施設
▲ トコジラミ被害と診断できた もしくはトコジラミではないかと言われた	16 施設 61.5%
▲ 診断できなかった ダニ被害・アレルギー・かぶれ等と診断された	10 施設 38.5%

## 1) 病院や診療所などでトコジラミを落とす

窓口、診察室・治療室・病室に落とす・調剤薬局窓口で落とす例がみられる。医師、看護師が被害に遭う事例が散見される。痒みなどの皮膚反応が出ない人はトコジラミを多量発生させてしまう傾向がみられる。医師や看護師が患者のトコジラミ被害に気づきにくいので注意が必要である。

## 2) 透析病院

当区内の透析病院で、トコジラミ被害の患者を隔離する事例を 2 病院で確認している。透析処置を行う病院からのトコジラミ相談は、現在まで 5 施設、対象患者 5 人。このうち「全く痒くない人」2名・「あまり痒くない人」2名・「痒い人」1名であった。いずれも生活保護受給者である。

## 7. 事例：2020年～2021年の事例（抜粋）

コロナ禍における被害相談の豊島区内対応事例の一部を被害の月順に紹介する。

■は福祉や医療に関係する事例である。使用した殺虫剤の成分についても確認を行った。

●簡易宿所（2月）：管理者からの相談；女性専用，男女用の部屋でお客がベッドでトコジラミを見つけ苦情となる。宿では殺虫剤（ピレスロイド系）で駆除を試みたが駆除ができなかったという。

■特別養護老人ホーム（2月）：ホームからの相談；高齢者3人が被害に遭う。ベッド周りで虫を発見しトコジラミと確認した。対策について知りたいとのこと。

●アパート（3月）：大家からの相談；店子が痒がるので大家が「くん煙剤（ピレスロイド系）」を配布した。その後、他の店子にも被害が出始めたので、「くん煙剤（ピレスロイド系）」を配布した結果、全部屋（9世帯）で被害が発生したとのこと、最終的に大家自身も被害に遭う。

●マンション (3月) : 住人からの相談 ; トコジラミ被害で気が狂いそうだとの相談。痒みの原因をダニと勘違いして「くん煙剤(ピレスロイド系)」を3回焚いたが効果がなかったという。

●一戸建て (6月) : 住人からの相談 ; 家族全員 (5人) がトコジラミの被害に遭っている。「くん煙剤」を3回 (製品を変えて) 焚いたが効果がみられない (すべてピレスロイド系)。殺虫スプレー (ピレスロイド系) でも駆除できなかった。業者による駆除費用が高額で困っている。痒みでノイローゼになっている。

■共同住宅 (7月) : 生活保護・障害 20歳代女性からの虫・痒みの相談 ; 当方で訪問したところトコジラミ被害とわかる。部屋には様々な種類の殺虫スプレー (ピレスロイド系) が数十本置かれていた。聞くと特定給付 10万円を使って 30本以上購入している。

■アパート (7月) : 福祉ケースワーカーと不動産会社 (管理者) からの相談 ; 生活保護・独居高齢女性部屋を訪問しトコジラミの多量発生を確認する。火災報知機や電動自転車の充電器 (写真1), 風呂場ドアにもトコジラミが生息していた。腕, 脚のひざ下は皮膚掻きむしりにより, 痒みよりも傷の痛みの方が強い状態になっていた (写真2)。

(写真1) 報知器と充電器にトコジラミ生息 (写真2) 腕の吸血被害



■福祉雇上げの共同住宅? (8月) : 福祉ケースワーカーからの相談 ; 生活保護受給者が生活する「宿のような共同住宅」。管理者もトコジラミ対応で困っているとのこと。訪問調査を実施。トコジラミ被害は透析病院通院者 1名・アメリカ人男性 1名・独居高齢者男性 4名・独居高齢者女性 1名・精神障害者 1名・認知症高齢母親と精神障害息子の 2名で, 9部屋, 計 10人, 全室でトコジラミを確認する。外国人も含め全員生活保護受給者。各部屋は畳敷きでテレビ以外の家具類等ほぼ無し。どの部屋も 3~4本以上, 空になったピレスロイド系殺虫スプレーが置かれていた。生活費の余力がないことから全員特定給付 10万円を使って殺虫剤を購入していた。管理者が使用していた殺虫剤もピレスロイド系殺虫剤であった。

■都立病院 (9月) : コロナ対応している都立病院からのトコジラミ相談 ; 医務室にトコジラミが発生したので昨日駆除業者をいれたとのこと. 部屋は現在封印しているが, その他の対策があれば知りたいと電話相談あり. 2年前に他区にある都立病院で病棟閉鎖や数千万の赤字を出した情報や当方で指導したことを知っていたことから当保健所に相談したとのこと.

【当初の電話での指導内容】

- ①医務室ドア周りの封印内容の確認 ・中の物は室外に出さないよう指導した
- ②業者が使用した薬剤成分が不明のため, 急ぎ確認して当方に連絡するよう指導する.

【調査の実施と指導】

- ③病院からの連絡によりピレスロイド系殺虫乳剤を使用したことが判明. 抵抗性を考え急ぎ調査を実施した.
- ④調査の結果, 医務室で生きたトコジラミを確認 (10匹ほど捕獲). ピレスロイド系殺虫剤抵抗性と判断. 医務室の壁下隙間に逃げ込むトコジラミあり. 隣の部長室やロッカー室を調査したところトコジラミを確認する. すぐに3室ドア周りを封印するよう指導する.
- ⑤駆除業者にピレスロイド系殺虫剤抵抗性であること伝えて早急に処理することを指導する.  
なお, 被害3室の向いは医療関係者の仕事場で, コロナ対応中であった.

■病院 (2021年4月15日発表前日にあった相談) : 精神障害者・アルコール依存症などを専門とする病院看護師からの相談 : 病院のデイサービスに通う患者にトコジラミ被害があり, 明日皮膚科を受診するが, 診察室での対応方法や注意内容について知りたいとの相談.

【このような事例も!】

■マンション (6月) : マンションの住人から虫持参の痒み相談 ; 身体(夫)が痒くなり病院に行くと「かぶれ」と診断された. 妻も痒くなり病院に行くと「アレルギー」と診断された. カーテン上部が黒く汚れたので, 洗うと虫がたくさん浮いた. これが原因と思い皮膚科に行くと「ダニ」と言われた. 納得できずインターネットで調べたところトコジラミと思われたので業者にみてもらった. だが「トコジラミと違う」と言われた. 保健所に現物を数十匹持ってきたので見てもらいたい. ▲同 定: 全てトコジラミ成虫

■マンション (2021年4月) : 福祉からの相談・医療に関係する事例 ; 盲目の障害者男性及び友人二人 (知的障害者女性と精神障害者男性) ・三人は共通の障害者作業所で働く仲間である. 三人とも痒み無し. 写真3はマンションの盲目障害者の部屋である.

盲目の障害者が通院する透析病院から, あなたが来るとベッドに虫が付くので, 保健所に相談するよう言われたとのこと.

(写真3・ビデオ) 盲目の障害者宅

壁面上部は四面とも同様状況である.  
 万年床に多数のトコジラミが生息しているが, 本人と友人二人は万年床の上に座り会話をしている.



### 8. 無症状の人の事例・写真・ビデオ

トコジラミに吸血されても皮膚症状が全くないヒトがいる。その結果、多量発生させて、持ち歩くカバンや着ている衣服にトコジラミを付着・生息させて被害を広げてしまう。

下記写真4と5の二人は別の透析病院に通い両病院から相談があった事例である。

(写真4・5・6・7)の4人はすべて別人、写真5以外の人は無症状である。

(写真4) まったく症状が無い人



(写真5) 痒みが弱まっている人



(写真6・ビデオ)

部屋に散乱していた下着などに生息



(写真7・ビデオ)

上下服に動き回るトコジラミ数十匹確認



※本人が着ている状態で撮影 (2020年)。

この状態で昼間・外を歩いているのを確認

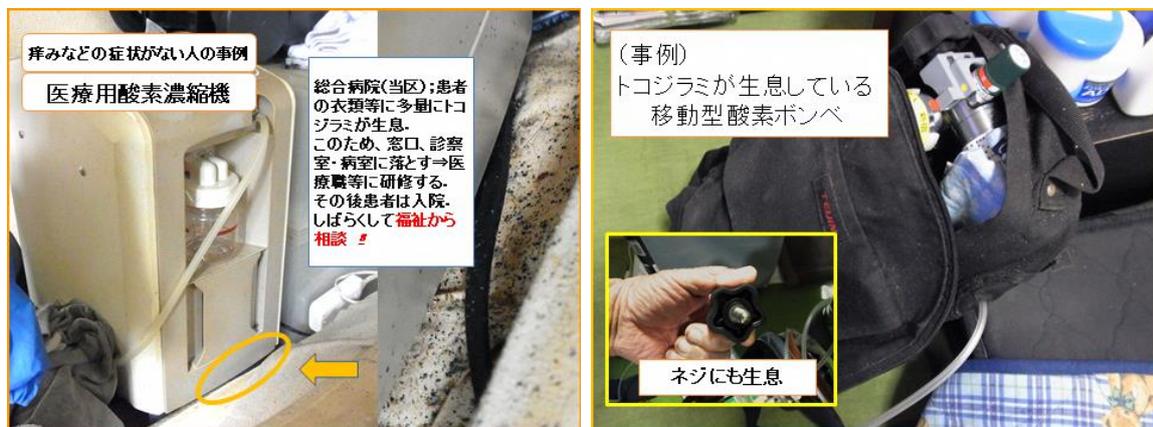
### 9. 医療と関係する事例写真

写真8はトコジラミが多量生息している在宅医療用酸素濃縮機。使用者は通院先の民間病院でトコジラミを落としている。写真9はトコジラミが生息している移動型酸素ボンベ。通院先の国立病院でトコジラミを落とす。診察の医師がネジ裏からトコジラミをピンセットで取り除いた。ボンベケースすき間には成虫・幼虫・卵がみられる。特にベッドが多量発生。

(写真8) レンタルの在宅医療用酸素濃縮機 (写真9) 移動型酸素ポンペ

レンタル会社は本品を廃棄した

在宅医療用酸素濃縮機も使用している



## 9. 考 察

コロナ禍の影響を受け訪日外国人が減少していることから、持ち込まれるトコジラミは減少していると考えられる。しかし、都市部では前記(7の事例)のとおり、季節に関係なく、あらゆる施設で被害が発生している。

駆除ができない人、自ら対応ができない障害者などの社会弱者、痒みなどの症状が無いことから多量発生させてしまう人など、これらの人々は今現在も存在し被害は止まっていないと考えられる。

更に障害を持つ社会弱者が利用する病院などの医療機関や介護施設・福祉施設にトコジラミを持ち込んで落としてしまう例が散見されることから関係者への知識普及が急がれる。

訪日外国人や外国人労働者が再び増加してくれば、被害は更に広がると考えられる。例え訪日外国人が増加しなくてもトコジラミは広がると考える。一般への知識普及は無論、防除業界には常に殺虫剤抵抗性を考慮して施工する事など、定期的に情報発信と研修等が望まれる。

トコジラミ被害は感染症とは異なり死ぬことはないにしても、無症状の人がいる・知識不足による対応の間違い・困惑・対応が遅れている・殺虫剤抵抗性トコジラミ(コロナウイルスでは変異株)など、新型コロナウイルス感染症とどこか状況が似ているのではないだろうか。

## (2) トコジラミ用エアゾールの特長と基礎効力

菊田 幸雄 (大日本除虫菊株式会社)

## 1. はじめに

トコジラミは、日本では一時は過去の害虫とされていたものが、ここ十数年で、再び被害が増加傾向にある。トコジラミは、人や物について移動するために、発生場所は、宿泊施設をはじめとして、不特定多数の人が集まる場所が中心であるが、近年では一般住宅での被害も聞かれるようになった。

トコジラミ被害が増加した人的要因としては、海外との人の往来が増えたことにより、海外から虫が持ち込まれる機会が増えたことや、持ち込まれた先ではトコジラミの知識がないために対処が遅れ被害が容易に拡大してしまうこと等が挙げられる。また、トコジラミの性質として、夜行性で昼間は隙間に潜むため、特に発生初期は目につきにくいことも被害の拡大を助長している。さらに駆除をする場面でも潜み場所に薬剤が届きにくく、最近では、家庭用殺虫剤としてよく使われるピレスロイド系殺虫剤に対する抵抗性の発達が、駆除を困難にし被害拡大の要因となっている。よってトコジラミ駆除剤が実用的な効果を得るためには、とりわけこの虫の性質を鑑みた設計が重要となる。

本報では、トコジラミの対策に特化したエアゾール製剤の特長と基礎効力について報告する。



## 2. トコジラミ用エアゾールの特長

トコジラミを殺虫剤で駆除する場合、一般家庭でも使用しやすい剤型として、エアゾール、粉剤、燻煙剤が挙げられる。エアゾールは、これらの剤型の中でも、特に準備や後片付けが不要で、簡単手軽に重点的な処理が可能な点で優れている。さらに、トコジラミ用エアゾールでは、虫の生態を考慮した剤型として、効果、使用方法につき以下の特長を備えている。

## 【特長① - 効果：直撃＋残効性】

トコジラミは夜に潜み場所から出てきて吸血し、昼間は目につきにくい隙間に隠れる習性がある。トコジラミ用エアゾール剤は、虫を見つけた場合に直撃噴霧での駆除が可能であるのはもちろんのこと、夜間、トコジラミが徘徊する寝具まわりにあらかじめ処理しておくことで効力が

持続し、活動するために出てきた虫の駆除も可能で、一定の期間、定着も予防できる。

【特長② - 使用方法：面処理+隙間処理】

トコジラミ用エアゾール剤は発生場所への残留噴霧処理を行う作業性を考慮し、容易に面処理可能な設計としているだけでなく、付属の金属ノズルを使用することで、通常の噴霧では困難なトコジラミの潜み場所となる隙間への重点的な薬剤処理も可能である。処理場所に応じて噴霧方法を使い分けることでトコジラミの活動場所と潜み場所の両方に効率よく処理できるため、活動するために出てきた虫だけでなく、隙間に潜む虫の駆除も可能である。

### 3. トコジラミ用エアゾールの基礎効力

【有効成分の基礎効力評価】

(供試薬剤)

ピレスロイド系の薬剤として、一般的なゴキブリ用製剤の有効成分であるペルメトリンとイミプロトリン、ピレスロイド以外の薬剤として、フェニトロチオン（有機リン系）、プロポクスル（カーバメート系）、アミドフルメト（トリフルオロメタンスルホンアミド系）、メトキサジアゾン（オキサジアゾール系）につき効力を評価した。

(供試虫)

トコジラミ *Cimex lectularius* 成虫

薬剤感受性の異なる3系統で評価



感受性系統	ピレスロイド抵抗性系統	
日環境系統 (1)	富山系統 (47)	伊丹系統 (1000以上)

※カッコ内数字はペルメトリン抵抗性比

(試験方法)

試験はガラスシャーレを用いた残差接触試験法で以下の手順にて実施した。

- ① ガラスシャーレに薬剤のアセトン溶液を 0.2mL 滴下（処理濃度：10、100mg/mL）し、底面全域に塗り伸ばし風乾した。
- ② 供試虫を入れ、試験開始 4h 後まで経時的に観察した。
- ③ 24h 後に供試虫回収。72h 後の致死率を算出した。

(結果)

残渣接触試験法

処理濃度：10 mg/m<sup>2</sup>

供試薬剤 \ 供試虫	感受性系統	ピレスロイド抵抗性系統	
	日環境系統	富山系統	伊丹系統
ペルメトリン	100%	66.7%	0%
イミプロトリン	16.7%	16.7%	0%
フェントロチオン	100%	100%	100%
プロボクスル	100%	100%	100%
アミドフルメト	100%	100%	83.3%
メトキサジアゾン	100%	100%	83.3%

処理濃度：100 mg/m<sup>2</sup>

供試薬剤 \ 供試虫	感受性系統	ピレスロイド抵抗性系統	
	日環境系統	富山系統	伊丹系統
ペルメトリン	100%	100%	0%
イミプロトリン	100%	100%	83.3%
フェントロチオン	100%	100%	100%
プロボクスル	100%	100%	100%
アミドフルメト	100%	100%	100%
メトキサジアゾン	100%	100%	100%

⇒効力と安全性を鑑みて製剤の有効成分を選定

処理濃度 10 mg/m<sup>2</sup>では、ピレスロイド系の薬剤は、抵抗性系統の虫には、効力が不足する傾向であったが、処理濃度 100 mg/m<sup>2</sup>では、イミプロトリンには、供試虫の感受性にかかわらず殺虫効果が認められ、ピレスロイドでもしっかり処理すれば効くものがあることが確かめられた。ピレスロイド以外の薬剤は、いずれも 10 mg/m<sup>2</sup>から高い殺虫効力が認められた。

そこで、これらの薬剤から、エアゾールの有効成分としてイミプロトリンとメトキサジアゾンの組み合わせを選定した。

【製剤基礎効力評価】

(供試薬剤)

コックローチPA (弊社トコジラミ用エアゾール)

有効成分	イミプロトリン 0.50 g
	メトキサジアゾン 0.41 g
容量	450mL
用法用量	直撃噴霧：トコジラミには約1～2秒程度 残留噴霧：1m <sup>2</sup> あたり45～60秒程度
特長	◎直撃+まちぶせ(残効) ◎隙間に潜むトコジラミ対策として、専用の金属ノズルを付属 ◎ピレスロイド抵抗性対策として、メトキサジアゾン配合



トコジラミ用エアゾールには直撃噴霧と残留噴霧の2通りの用法用量がある。それぞれの用法用量に則した試験方法で上記感受性の異なる3系統のトコジラミ成虫に対する基礎効力を評価した。

## I. 直撃噴霧試験

(試験方法)

フィールド(90cm×60cm)にアクリル樹脂製の円筒(直径9cm×高さ9cm)を設置して、供試虫(♂♀各1匹)を放つ。トコジラミ用エアゾールを20cmの距離から1秒間噴霧し、直後に円筒を取り除きノックダウンを観察後、供試虫を回収し、24時間後の致死率を算出した。

(結果)

供試虫	感受性系統	ピレスロイド抵抗性系統	
	日環境系統	富山系統	伊丹系統
KT50	<1秒	<1秒	2秒
致死率(24h後)	100%	100%	100%

トコジラミ用エアゾールは、直撃噴霧試験において供試したいずれの系統のトコジラミに対しても速効性と高い殺虫効力を示した。

## II. 残留噴霧試験

(試験方法)

- ① デコラ板(20cm×20cm)に供試薬剤を2秒間噴霧処理する。
- ② 所定期間保管後、デコラ板上に円筒を設置し、供試虫を放つ。
- ③ 1時間暴露後に供試虫を回収し、72時間後に致死率を算出した。

(結果)

供試虫	感受性系統	ピレスロイド抵抗性系統	
	日環境系統	富山系統	伊丹系統
1日後	100%	100%	100%
1週間後	100%	100%	100%
2週間後	100%	100%	100%

トコジラミ用エアゾールは、残留噴霧において供試したいずれの系統のトコジラミに対しても2週間後まで残効性を確認できた。

#### 4. 基礎効力まとめ

有効成分の基礎評価において、ペルメトリン抵抗性比 50 倍程度のトコジラミについては、ピレスロイド系の薬剤であるイミプロトリンでも、処理量によっては高い駆除効果が確認できた。一方で、抵抗性比 1000 倍以上の抵抗性系統の虫に対しては、メトキサジアゾン等のピレスロイド以外の薬剤との組み合わせが有効と考えられた。

イミプロトリンとメトキサジアゾンの組み合わせを有効成分とするトコジラミ用エアゾールの基礎効力評価では、直撃噴霧試験において速効性と高い殺虫効果を有することが確認できた。また、残留噴霧試験においても、噴霧処理後 2 週間後まで、供試したトコジラミの薬剤抵抗性の程度にかかわらず高い駆除効果が確認できた。

トコジラミ用エアゾールは、トコジラミの発生場所への残留噴霧処理が比較的容易であり、他剤型では薬剤の届きにくいようなトコジラミが潜む狭い隙間にでも付属のノズルを用いることで処理が可能であることから、特に、発生の中心となる潜み場所まわりへの重点処理に適した製剤であると考えられる。また有効成分としてイミプロトリンとともにメトキサジアゾンを配合し、トコジラミ防除で問題となっているピレスロイド抵抗性虫の駆除にも対応可能な製剤となっている。他の防除方法とも組み合わせて、トコジラミ防除に活用いただきたい。

## (3) トコジラミ用エアゾールの特長と実地効力

延原 健二 (アース製薬株式会社)

## 1. はじめに

トコジラミによる被害は、2000年頃からアメリカ、ヨーロッパ等において大きな社会問題となっており、本邦においても2009年頃からトコジラミに関する相談件数が増加している(図1)。これらは海外からの渡航者の衣類や荷物に付着して日本に持ち込まれたものであり、往々にして簡易宿泊施設、旅館、ホテル、寮、福祉関連施設、個人宅等からの相談が寄せられている。トコジラミ被害は吸血による刺咬被害が直接的なものであるが、ホテル等の宿泊施設で被害にあうことが多いことから、利用者から宿泊施設側への損害賠償請求や風評被害による利用客の減少といった経済的なものが多いことも社会問題となっている理由である。

トコジラミの防除方法としては、スチーム、熱発生装置、乾燥車等による熱乾燥処理、ULV散布やマイクロカプセル剤散布等が挙げられるが、大掛かりな作業が多く、特に一般家庭においては実施が難しい。こういった状況においてエアゾール剤は非常に手軽で簡単に処理できることから、有効な防除手段となり得る。一方で、実際の現場に生息するトコジラミはピレスロイド抵抗性系統がほとんどであること、薬剤が届きにくいマットレス等の隙間を好んで潜伏場所とすること等の理由から、エアゾール剤による単純な直撃用法による駆除が困難な場合も多い。このような問題を解決すべく、トコジラミ防除に特化したエアゾール剤が各メーカーから発売されている。

本報告では、当社が開発したトコジラミ用エアゾールを用いて、実際に被害が発生している簡易宿泊施設において、防除効果を検証した内容について紹介する。

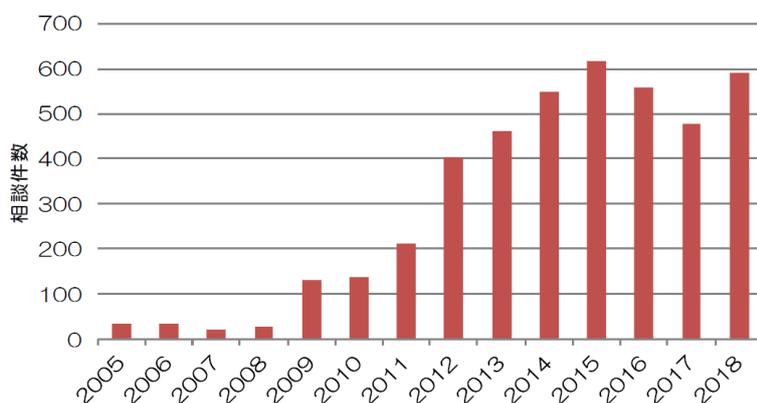


図1. 日本ペストコントロール協会集計によるトコジラミ相談件

2. 試験材料と試験場所

○試験検体：製品名「トコジラミゴキブリアース」

トコジラミゴキブリアースはトコジラミ、ゴキブリ等の駆除用途に用いる第2類医薬品のエアゾール剤である。有効成分はイミプロトリンとメトキサジアゾンであり、エアゾール組成中にマイクロパウダーが分散して配合されている。

トコジラミに対する用法用量は、直接噴霧であれば約1~2秒噴射、潜伏しているものに対しては潜伏場所や出現頻度の高い場所に、注入もしくは約20cmの距離から帯状に噴射する(1m<sup>2</sup>あたり45~60秒程度/幅10cm、長さ1mの塗布面に4.5~6秒程度)となっている。

また、専用のアンテナノズルを備えており、トコジラミが潜みやすい狭い場所や手の届かない高所への処理における利便性を高めている。

製品名	トコジラミゴキブリアース
製品外観	
有効成分	イミプロトリン (ピレスロイド系) メトキサジアゾン (オキサジアゾール系)
用途	トコジラミ、ゴキブリ、ノミ、イダニの駆除

図2. トコジラミゴキブリアースの仕様

○実地試験場所

神奈川県川崎市川崎区内の簡易宿泊施設にて実施した。建物の概要としては、1階が食堂、厨房、浴室、管理人の事務室、2階と3階が居住区となっている。居住区は各階に2エリアずつ、合計4エリアがある。

居住者1名あたりの生活空間は、2段ベッド1台に加え概ね1m×2m程度のスペースが割り当てられておりこれを1区画とした(図3左)。今回の試験は2回実施し、1回目は2階の1エリアで13区画がある部屋、2回目は2階の別の1エリアで5区画がある部屋にて行った。

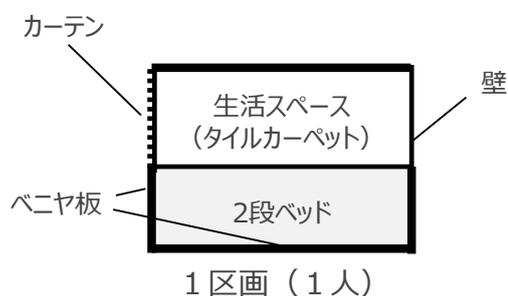


図3. 試験場所の生活空間 (1区画) の模式図 (左) と写真 (右)

○試験方法

試験は、①トラップ等による事前の指数調査、②既定の用法での薬剤処理、③トラップ等による事後の指数調査、の3ステップにて実施し、薬剤処理前後のトコジラミの指数を比較することで効力を評価した。指数調査の方法に関しては以下のとおり実施した。その他、詳細な試験条件等に関しては各実地試験の項目で記載する。

・指数調査方法（トラップでの捕獲）

試験場所のトコジラミの生息数を調べるため、特性の異なる4種の捕獲器を用いた（表1）。各捕獲器は2段ベッドのはしごの脚、2段ベッド下段の天井部分、布団の下、ベッドの下にそれぞれ設置した。捕獲数から以下の式により捕獲指数と駆除率を算出した。

$$\text{捕獲指数} = 4 \text{種のトラップでの捕獲数合計} / (\text{設置日数} \times \text{区画数})$$

$$\text{駆除率} (\%) = \{ (\text{処理前の捕獲指数} - \text{処理後の捕獲指数}) / \text{処理前の捕獲指数} \} \times 100$$

表1. 試験に用いたトラップとそれぞれの特徴、設置場所および設置個数

製品名	ブラックアウト	Bedbug Detection System™
写真		
特徴	這い上がり阻止型トラップ	折りたたみ式粘着トラップ
設置場所 および 設置個数	2段ベッドのはしごの脚に触れさせて1個配置	2段ベッド下段の天井部分に4か所貼付
製品名	SLIDER™ BEDBUG MONITORS	ゴキブリホイホイ®
写真		
特徴	厚みのある置き型粘着トラップ	立体型ゴキブリ用粘着トラップ
設置場所 および 設置個数	布団の下に4か所配置	2段ベッドの下に2個配置

・指数調査方法 (目視での確認)

トコジラミの潜伏場所を確認し、活動している虫体数を2分間調べた (図4)。

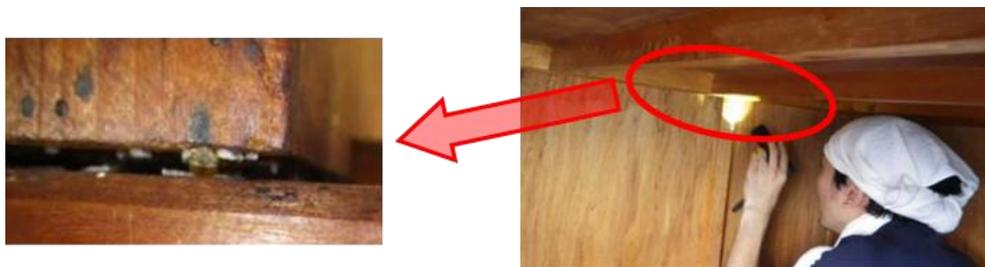


図4. 目視確認中の写真

3. 実地試験①

○試験条件

試験は2013年5月30日から11月13日にかけて実施した。試験場所は11m×5.3mの広さで13区画が存在していた (図5左)。薬剤の散布量は試験検体の用法用量下限付近の約40秒/m<sup>2</sup> (幅10cm、長さ1mの塗布面に約4秒) とした。

1つの区画内において、2段ベッドの上段は物置、下段は寝床として利用されていたため、2段ベッド下段のトコジラミの潜伏場所を中心に製剤を処理した (図5右)。

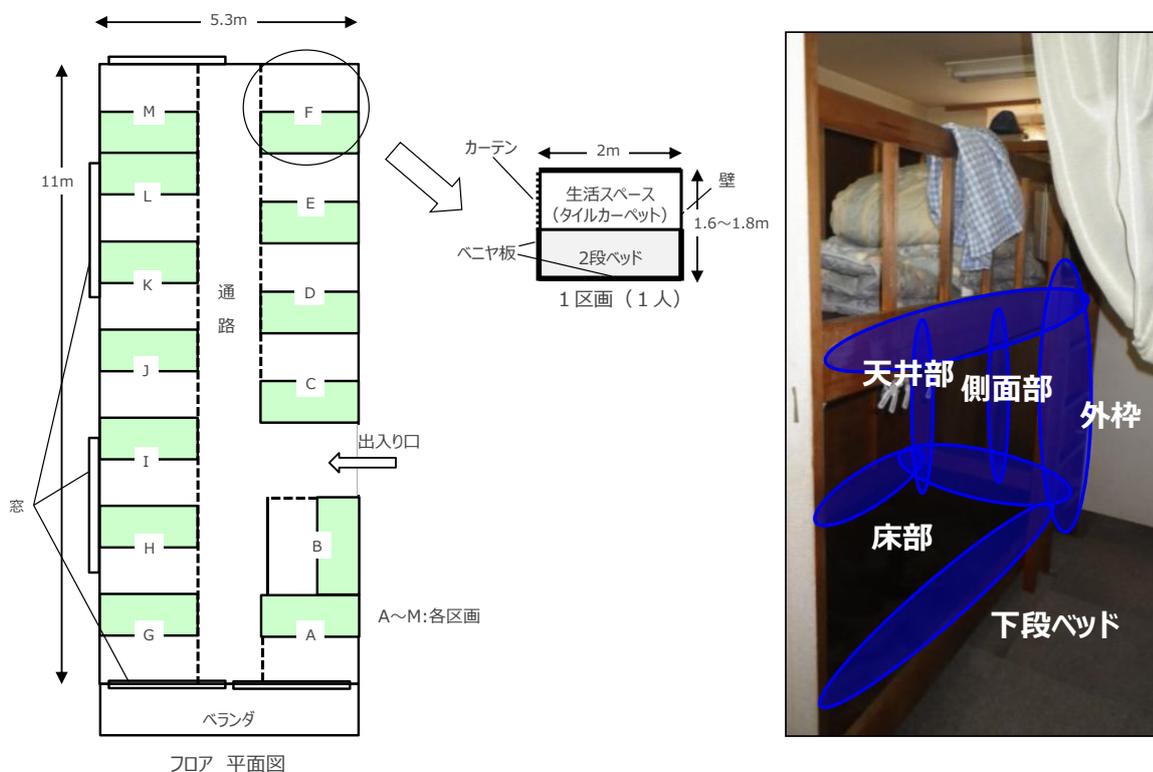


図5. 実地試験①の試験場所概略図 (左) と薬剤処理場所 (右)

○試験結果

トラップを用いた捕獲指数の経時的な推移を表2および図6に示す。捕獲指数に関しては、処理前の1.32から処理1週間後で0.41にまで、約2か月後には0.06にまでそれぞれ低下した。このように顕著な捕獲指数の低下がみられたが、一方で指数が0になるまでには5か月以上を要した。

表2. 4種のトラップによる捕獲数合計および捕獲指数・駆除率の推移 (実地試験①)

	処理前	処理後週数											
	0W	1W	2W	3W	4W	6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	22W
設置日数	6	6	8	6	7	14	12	18	12	14	14	15	29
捕獲数合計	103	32	23	19	8	19	10	6	5	3	12	4	0
捕獲指数	1.32	0.41	0.22	0.24	0.09	0.10	0.06	0.03	0.03	0.02	0.07	0.02	0
駆除率 (%)	0	68.9	83.3	81.8	93.2	92.4	95.5	97.7	97.7	98.5	94.7	98.5	100



図6. 捕獲指数と駆除率の推移 (実地試験①)

次に、目視による指数の経時的な推移を表3に示す。目視での確認においても処理1週間後で個体数は明らかに減少し、効果の発現がみられている。しかし、完全に0になるには2か月以上を要した。

トコジラミに関しては、その被害の性質上、完全に駆除することが重要となってくる。下段付近の処理のみでも時間の経過に伴い捕獲指数は低下し、指数を0にまで低減することはできたが、早期の完全駆除については、トコジラミの潜伏場所となっている床下や荷物の多いベッド上段等も含めた部屋全体への処理が必要と考えられる。

表3. 目視確認による指数の推移 (実地試験①)

観察週数	処理前	処理後週数											
	0W	1W	2W	3W	4W	6W	8W	10W	12W	14W	16W	18W	22W
目視数合計	66	3	3	2	1	1	0	2	0	2	0	0	0
成虫数	32	1	0	2	1	1	0	1	0	2	0	0	0
幼虫数	34	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

4. 実地試験②

○試験条件

試験は2013年8月28日から2014年2月13日にかけて実施した。試験場所は10.7m×4.3mの広さで5区画が存在していた(図7左)。薬剤の散布量は試験検体の用法用量上限付近の約60秒/m<sup>2</sup>(幅10cm、長さ1mの塗布面に約6秒)とした。

実地試験①の結果を受けて、1つの区画内における処理場所は前回のように2段ベッドの下段だけでなく上段も含めてトコジラミの潜伏場所を中心に製剤を処理した(図7右)。その際に物置となっている上段に置いてあった荷物はすべて室外へ搬出した。さらには部屋の床面への薬剤処理も行った。

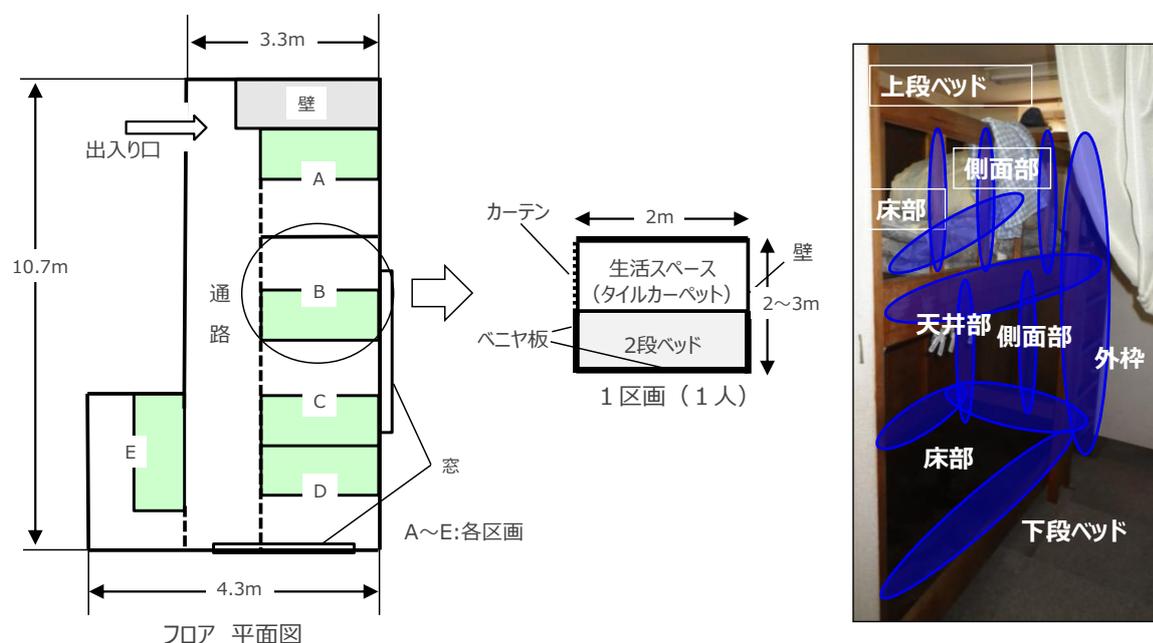


図7. 実地試験②の試験場所概略図 (左) と薬剤処理場所 (右)

○試験結果

トラップを用いた捕獲指数の経時的な推移を表4および図8に示す。捕獲指数に関して、処理前の3.36から処理1週間後で0.35にまで低下した。さらに3週間後には捕獲指数は0となり、その後も低い指数で推移しながら、14週間後以降は0が続いたことから、完全に駆除されたことを確認した。

表4. 4種のトラップによる捕獲数合計および捕獲指数・駆除率の推移 (実地試験)

	処理前	処理後週数									
	0W	1W	2W	3W	4W	6W	8W	12W	14W	18W	22W
設置日数	14	8	6	6	7	14	15	27	14	29	27
捕獲数合計	235	14	3	0	2	2	0	1	0	0	0
捕獲指数	3.36	0.35	0.10	0	0.06	0.03	0	0.01	0	0	0
駆除率 (%)	-	89.3	97.0	100	98.2	99.4	100	99.8	100	100	100



図8. 捕獲指数と駆除率の推移 (実地試験②)

次に、目視による指数の経時的な推移を表5に示す。目視での確認においても処理1週間後で0となり、明らかな効果の発現が確認された。

これらの結果から、本エアゾール剤は侵入経路および生息場所等の広範囲に用法用量に従って処理することで、トコジラミの完全駆除が可能であると考えられる。

表5. 目視確認による指数の推移 (実地試験②)

観察週数	処理前	処理後週数									
	0W	1W	2W	3W	4W	6W	8W	12W	14W	18W	22W
目視数合計	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
成虫数	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幼虫数	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 5. まとめ

今回評価したエアゾール剤は、イミプロトリンに加え、メトキサジアゾンとマイクロパウダーを配合したことによるピレスロイド抵抗性トコジラミへの効力増強と、専用アンテナノズル採用による実使用での利便性を特長とする製品である。

本エアゾール剤を使用してトコジラミ防除を行った結果、2段ベッドの下段付近のみに処理した実地試験①、2段ベッドの上下段と一部床面も処理した実地試験②のいずれにおいても処理1～2週間後で明らかな捕獲指数の低下がみられ、実地試験①では22週間後、実地試験②では処理3週間後でそれぞれ100%の駆除率が得られた。さらには、実地試験①、実地試験②のいずれにおいても処理後22週間の効果の持続が確認された。

以上の結果より、トコジラミの生息場所付近へ専用アンテナノズル等を用いて本エアゾール剤を適切に処理することで、トコジラミの駆除、根絶が可能であり、エアゾールの部分処理の有用性が確認された。また、駆除速度は、広範囲に処理することで早まることが確認された。

## 謝辞

本試験を実施するにあたりご協力頂きました、一般財団法人 日本環境衛生センターの皆川恵子氏、数間亨氏、佐藤英毅氏に深く感謝申し上げます。

## (4) トコジラミにおける作用点変異による有機リン系およびカーバメート系殺虫剤抵抗性

駒形 修 (国立感染症研究所)

## 1. はじめに

トコジラミ (*Cimex lectularius* Linnaeus: Common bedbug)は、第二次大戦後、公衆衛生の向上に伴いその被害は減少していた。2000年前後に海外での被害の増加が報告されるようになると2005年頃から日本でも被害の増加が言われるようになった。この経過に関しては、衛生動物61巻3号(2010年)「トコジラミの再興」特集における平尾(2010)の総説等を参照願いたい。トコジラミの再興において状況を深刻にした要因の一つは、強力なピレスロイドに対する抵抗性個体が世界中に蔓延したことである。防除をピレスロイドに大きく頼っていた国における影響は特に大きかった(富田2010)。一方、日本では、トコジラミの防除にはピレスロイド以外にも、有機リンやカーバメート系の殺虫剤が使用されている。そうした中で、有機リン剤の防除効果が疑われる事例が出現した。本稿で紹介するトコジラミの防府系統は、防除現場の一つでPCOの防除担当者が採集した個体を、日本環境衛生センターで継代飼育し系統化したものである(数間2013)。

## 2. 有機リン剤抵抗性とアセチルコリンエステラーゼの変異

日本環境衛生センターでは、各種殺虫剤感受性を、各地の防除現場等において採集されたトコジラミと、長年累代飼育している殺虫剤感受性系統である帝京大系統との比較を行った。その中で、フェニトロチオン乳剤に関するベニヤ板を用いた残渣接触試験において、防府系統以外の全ての系統における3日後の致死率は100%であったが、防府系統だけが15%であった(数間2013)。防府系統が抵抗性である可能性が示されたため、生物検定と並行して殺虫剤抵抗性遺伝子の解析を行った。

殺虫剤抵抗性の作用機作は作用点の変異や解毒代謝など、いくつか考えられる。その中で有機リン・カーバメート剤の作用点、すなわちアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase; AChE, EC3.1.1.7) を対象として遺伝子解析を行った。多くの昆虫では、2つのAChE遺伝子(本稿では遺伝子をAce、タンパク質(酵素)をAChEと表記する)が存在している。キイロショウジョウバエ(昆虫種の中では例外的にハエ目は1種しかAceが存在しない)のAceにorthologousな遺伝子(o-Ace, キイロショウジョウバエの遺伝子と相同配列)と、paralogousな遺伝子(p-Ace, キイロショウジョウバエとの種分化後に新たに生じた相同配列)である。有機リン、カーバメート剤抵抗性の主因の一

フェニトロチオン乳剤に関する24時間残渣接触試験

コロニー	KT <sub>50</sub> (分)	KT <sub>90</sub> (分)	3日後の致死率 (%)
帝京大	79.6	109	100
富山	73.7	90.3	100
千葉	130	168	100
滋賀	196	359	100
成田	83.4	117	100
大阪	184	259	100
大分	80.6	139	100
京都*	348	>480	100
浜名湖	375	>480	100
防府*	>480	>480	15.0

フェニトロチオン乳剤(10%)の10倍希釈液を50ml/m<sup>2</sup>の濃度となるようベニヤ板に残留噴霧し、1日風乾後、トコジラミをベニヤ板に24時間強制接触(日本環境衛生センター)

つは、作用点である AChE の変異による殺虫剤もしくはその活性体への感受性低下であることが、多くの昆虫で報告されている。そのほとんどは、p-Ace 上での変異である。変異が起きる部位も種を超えて共通しており、基質であるアセチルコリンの結合する部位の周辺である。有機リン、カーバメート剤は、基質の結合部位に結合することで、基質の分解を妨げる。抵抗性個体の AChE における基質結合部位での変異は、殺虫剤あるいはその活性体 (有機リン剤におけるオクソン体) への結合親和性を下げる効果がある。

防府系統の p-Ace、o-Ace の配列を感受性系統の帝京系統と比較した。Ace のアミノ酸配列は各々約 600 である。その結果、唯一、348 座位のフェニルアラニン (F もしくは Phe と略す) がチロシン (Y もしくは Tyr) に変異 (F348Y) していたことがわかった。ちなみに DNA の変異も 1 塩基のみであった。348 位は、上記の基質結合部位に相当し、Mutations at acyl binding sites と呼ばれている。そして、ツマグロヨコバイ、アブラムシ、ハダニなどの多くの抵抗性害虫から相当する位置での変異が報告されている。そのため、アミノ酸の座位としては F348Y が抵抗性に関与している可能性は高かったが、ここで変異したアミノ酸がチロシンであることが問題となった。アミノ酸の変異のすべてが殺虫剤抵抗性と関連しているとは限らない。

AChE のアミノ酸配列は昆虫種によって異なるが、基質結合部位などの酵素の機能上重要な部位は、昆虫種を越えて保存されている。また、変異アミノ酸も共通であることが多い。例えば、今回みつかった 348 座位に相当する座位 (トコジラミの 348 は、シビレエイを基準とした共通番号の 331 に相当) は、右に示すようにコガタアカイエカやナミハダニでも F であり、種を超えて同じトリプトファン (W) に変異している。Kwon ら (2010) が有機リン、カーバメート剤抵抗性ナミハダニを圃場で採集してきて、p-Ace の遺伝子を確認したところ、ほとんどの抵抗性個体から F331W が見つかったため、この F331W を抵抗性の主原因と報告した。採集し

Teikyo	1	MRWLLVATVVLGAGASPLDDDDPLIIETDKGRVIRGITIAASTGKLVDAWLGIPYAQKPIG	60
Houfu	1	.....	60
Teikyo	61	KLRFHRPRLDKWNHILNATRLPNTCVQIITVFGDFPGAIINWPNPTQLSEDCLYLNVVV	120
Houfu	61	.....	120
Teikyo	121	PKPRPTNAAVMVWIFGGGFYSGSATLDVYDHKTLVSEENVILVSMQYRVASLGFLLYLDTA	180
Houfu	121	.....	180
Teikyo	181	DVPGNAGLYDQRMALQWHDNIHLFGGDPQKVTLFGESAGAVSVSLHLLSPLSHKLFNQA	240
Houfu	181	.....	240
Teikyo	241	IMESGSVAVPWAIISREESMLRGLRLAEAVGCPHSHKHELRAVIDCLRNATDLVSNWEG	300
Houfu	241	.....	300
Teikyo	301	TLGICEFPFVPIVDGTFVDDHPRNLAARNFKKTNILMGSNTEEGYVYIYYLTELFRKE	360
Houfu	301	.....	360
Teikyo	361	ENVYINREEFLRAVVELNPVYVNNIARQAIIFEYTDWQNPEDPIKNRDALDKMVGDIYQFTC	420
Houfu	361	.....	420
Teikyo	421	TVNEFAHTYAESGNVVMYMLFESHRSIGNPWPSPWTGVMHGDEINVFGEPLNPTKNYLPSE	480
Houfu	421	.....	480
Teikyo	481	AELSRMMNYWANFAKTGNPNLKGNSWTSTYWPQHTAYGREFLTGINQSSSTTGRGPR	540
Houfu	481	.....	540
Teikyo	541	VKQCAFWKYLPQLIASTETRTNPFVQECTNGVNSLSLSKELLPAVAFFAALTVYV	596
Houfu	541	.....	596

帝京大系統 (感受性) と防府系統 (抵抗性) の AChE 配列比較  
F348 座位に変異があった: Phe(TTC) → Tyr(TAC)

## 有機リン剤抵抗性に関わる AChE の変異

### 変異が頻出している 2 つの機能部位 (3 座位)

#### ■ Mutations at oxyanion hole

- G119D イエバエ (*Musca domestica*)
- G119S トビイロイエカ (*Culex pipiens*)
- G119S ハマダラカ属蚊 (*Anopheles gambiae*)
- G119S ハマダラカ属蚊 (*Anopheles albimanus*)
- G119S ナミハダニ (*Tetranychus urticae*)

#### ■ Mutations at acyl binding sites

- F290V ツマグロヨコバイ (*Nephotettix cincticeps*)

#### F331(348)Y トコジラミ (*Cimex lecturarius*)

- F331W/Y/C ナミハダニ (*Tetranychus urticae*)
- F331W コガタアカイエカ (*Culex tritaeniorhynchus*)
- F331W カンザワハダニ (*Tetranychus kanzawai*)
- F331H ヒメトビウカ (*Laodelphax striatellus*)
- S331F モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*)
- S331F ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*)

た中からは F331Y など他の変異も見つかったが、いずれもごく少数だったため、抵抗性への貢献は F331W ほど大きくないと推察している。

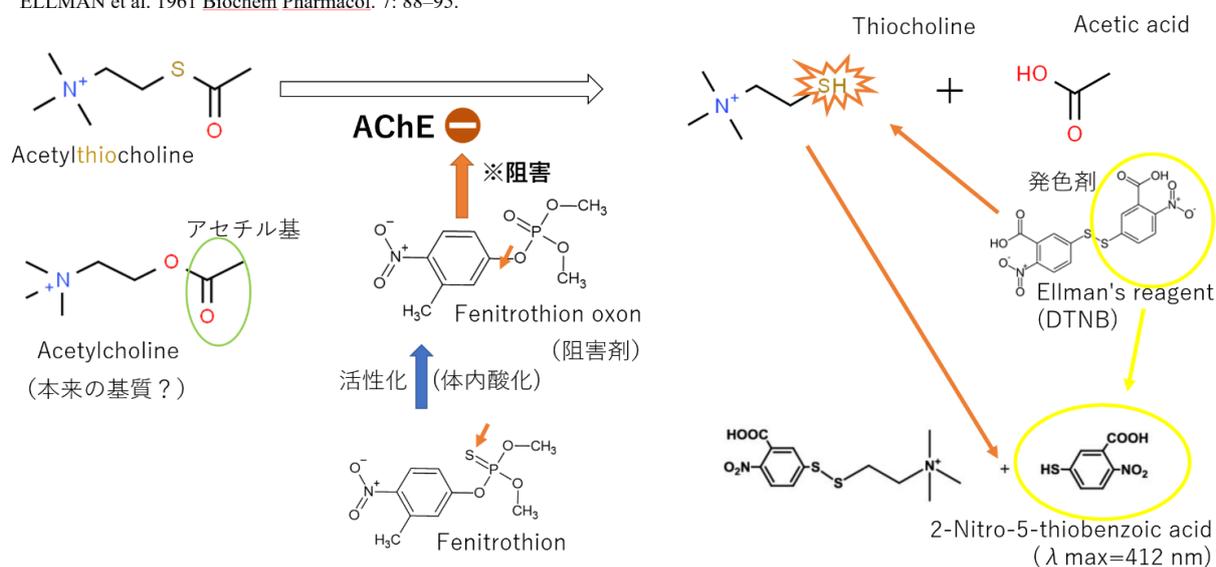
### 3. F348Y 変異酵素の生化学的解析

今回、防府系トコジラミから見つかった変異は F348Y の 1 種類のみであり、これが抵抗性の要因である可能性は高いと考えた。そこでバキュロウイルス発現系により人工的に合成した AChE を用いて、F348Y による殺虫剤（もしくはその活性体）による阻害度の低下を生化学的に解析した。AChE は昆虫の虫体から抽出することも可能である。しかし、虫体からの粗抽出物には、タンパク質をはじめ各種の生体成分が含まれており、中には各種化学反応を妨害する成分が含まれている。そのため目的の酵素を解析するためには、単一標品となるように精製する必要がある。精製作業は途中でのロスも大きく大量の虫体が必要となり、時間も労力もかかる。その点、バキュロウイルス発現系では、目的の酵素のみを得ることができる。今回はバキュロウイルスを用いて 2 種の AChE（感受性型 F348 および抵抗性型 Y348）を合成した。この合成された 2 種の酵素は 348 座位のアミノ酸が F と Y で異なる他は全く同じである。AChE の活性の測定は常法である Ellman 法(1961)を用いて行った。ここに殺虫剤もしくはその活性体（P=S 型の有機リン剤の場合におけるオクソン体）を阻害剤として添加することで、その阻害度を F348 と Y348 で比較した。その阻害反応の概略を下図に示す。阻害度の比較は、阻害剤を複数の濃度で添加することで、IC<sub>50</sub>（50%阻害濃度）を求めることにより行った。

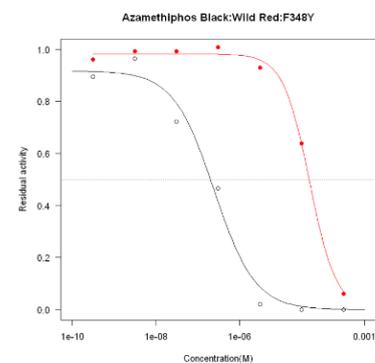
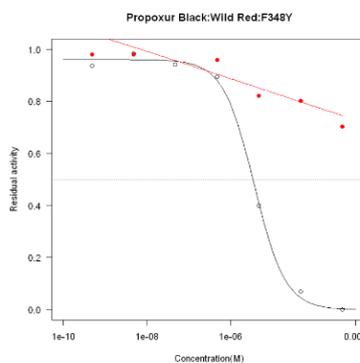
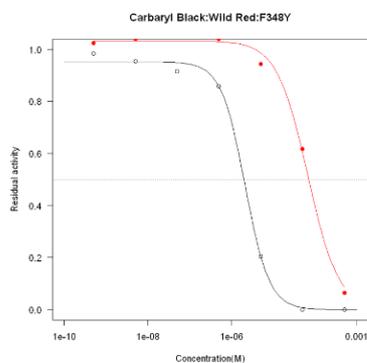
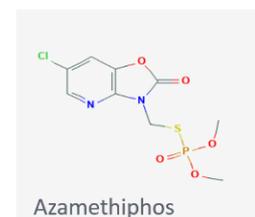
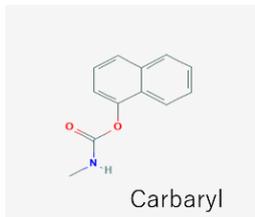
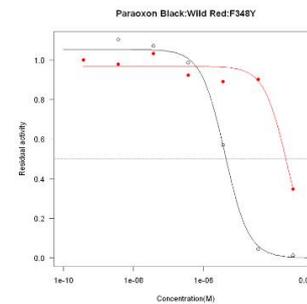
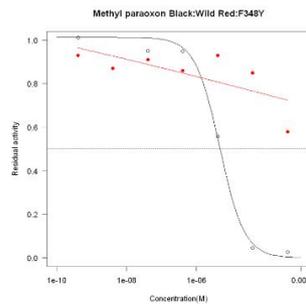
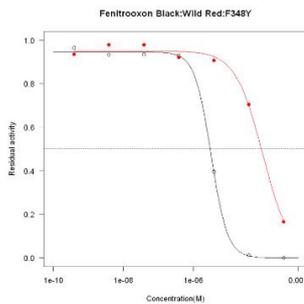
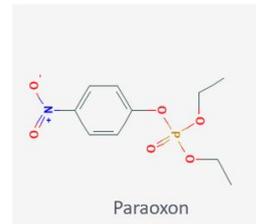
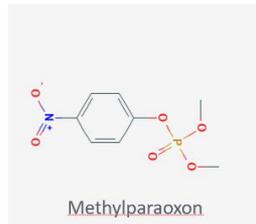
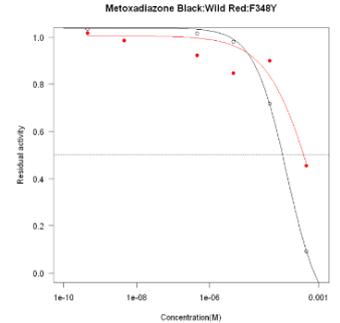
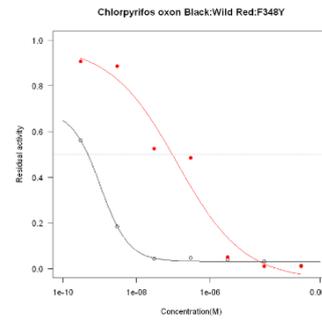
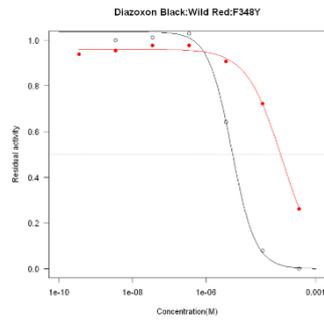
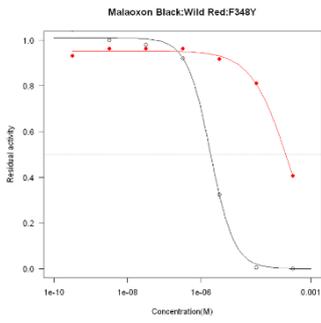
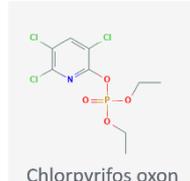
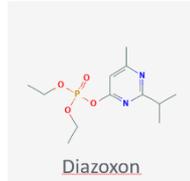
実験の結果、F348Y 変異によって、供試したいずれの殺虫剤もしくはその活性体における阻害度は 1/4~1/200 以上に大幅に低下した（次頁）。これは、F348Y 変異酵素を阻害するために必要な薬量が 4~200 倍以上になったことを示している。したがって、F348Y が作用点における薬剤感受性の低下をもたらし、それが結果的に殺虫剤抵抗性の一因になっていると考えられた。F348Y による阻害度の低下と、阻害剤の化学構造との関連については、本研究ではあきらかにできなかった。例えばパラオクソン、メチルパラオクソン、フェニトロチオン（次頁中段）の化学構造は似ているが、相関は見いだせなかった。F348Y の効果に関しては化合物毎にかなり違

## ATCh 分解活性、AChE 阻害度 *in vitro* 測定方法(概略)

ELLMAN et al. 1961 *Biochem Pharmacol.* 7: 88-95.



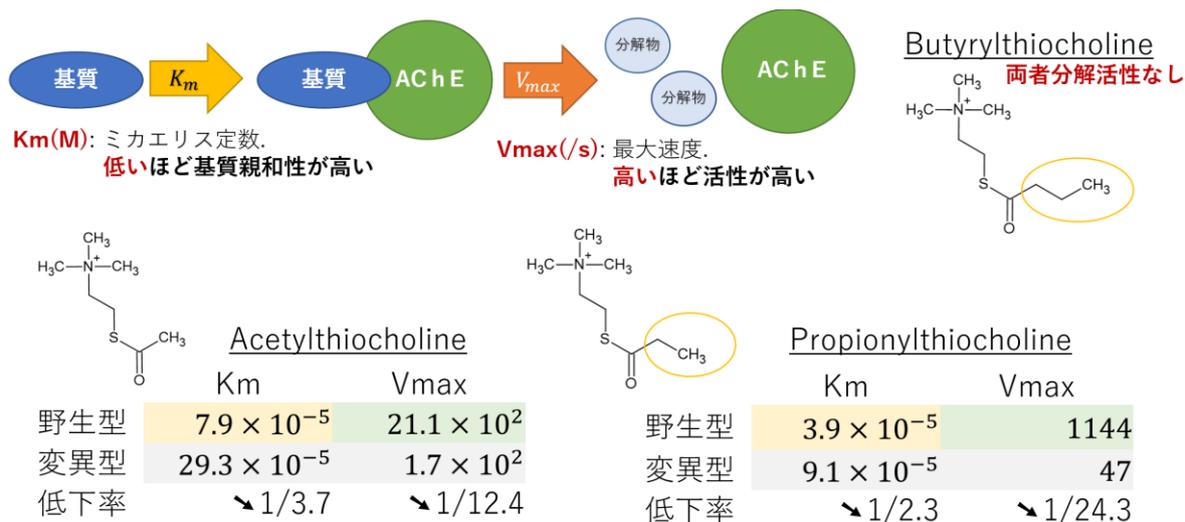
いがある。メチルパラオクソン（中段中）やプロポクスル（下段中）は F348Y により、感受性は大きく低下した。逆にメトキサジアゾン（次頁上段右端）では F348Y による感受性の低下はほとんどみられなかった。ただし、メトキサジアゾンは F348 における  $IC_{50}$  が他の阻害剤と比較して高い。このことを直接反映しているかは検討の余地があるが、岡本ら（2010）は家庭防除用殺虫剤の有効成分として用いられている 8 種の成分を感受性系統に対する殺虫試験（局所施用および濾紙接触法）により比較したところ、メトキサジアゾンの致死率は低く、更にもう一つ、 $IC_{50}$  が高くなかったプロポクスルの致死率も低かった。この 2 つのみが致死率が低かったのだが、AChE に対する阻害度は異なるため、その他に両者に共通する要因があるのか、おのおの別に理由により致死率が低かったのかは今後の検討が必要である。



X軸：阻害剤濃度 (対数) Y軸：残存活性 (阻害剤を入れても、尚残った活性)  
阻害剤の濃度が濃くなると、酵素の阻害度が高くなり活性が右肩下がりになることを示す。

殺虫剤もしくはその活性体 (oxon 体) による AChE 阻害曲線

(黒: F348(野生型・感受性), 赤: Y348 (変異型・抵抗性))



### 3種の基質に対するKmとVmax

▼ F348Y変異により、酵素の性能の低下したことを示す

F348Y は阻害剤に対する低感受性をもたらすが、同時に基質の分解活性が低下していることがわかった。Ellman法で用いられる基質、アセチルコリンの代替であるアセチルチオコリンに加え、プロピオニルチオコリン、ブチリルチオコリンを基質として活性を測定し、ミカエリス・メンテン式を用いて生化学的パラメータであるミカエリス定数 (Km) と最大速度 (Vmax) を測定した。その結果、F348Yにより Km、Vmaxの両者ともに低下が見られたことから、の基質分解活能は大きく低下していた。

#### 4. 考察

国内で採集されたトコジラミの有機リン、カーバメート剤抵抗性の一因は作用点であるAChE上のアミノ酸変異F348Yであることが示唆された。これは酵素上のアミノ酸配列の座位に関しては、他の抵抗性害虫と共通していた一方、置換したアミノ酸の種類はチロシン(Y)であり、他の害虫からは見つかっていない珍しい置換であった。チロシンへの変異は、メトキサジアゾン以外のすべての供試した殺虫剤もしくは活性体に対するAChEの感受性を低下させた。ただし、感受性の低下は阻害剤によってかなりの差が見られた。

F348Y変異により、殺虫剤もしくはその活性体に対する低感受性を獲得する一方で、基質の分解速度が低下していた。つまり、F348Yによる基質分解速度の低下は、殺虫剤抵抗性獲得に対するフィットネスクスト(Fitness cost)である可能性がある。AChEによって神経伝達物質であるアセチルコリンが分解されることにより神経シナプスにおける化学伝達は終了する。AChEによる分解活性が低下することは、神経伝達の終了が遅れることとなり、神経の反応を鈍くする可能性があることから、トコジラミの生存には不利に働くかもしれない。推測であるが、トコジラミのように都市環境のような一定の環境に生息する場合は、野外で生活する場合と比較して臨機応変に動かなくてはならない機会が少ないため分解活性低下の影響が少ない(=フィッ

トネスコストが低い) のかもしれない。逆に、F348Yのようなアミノ酸置換が、野外に生息している農業害虫でほとんどみつからない理由なのかもしれない。

トコジラミの有機リン、カーバメート剤抵抗性は、ピレスロイド抵抗性や他の薬剤の抵抗性と共に今後も監視を続けていくことが必要である。

## 5. 引用文献

- Ellman, G. L., K. D. Courtney, V. A. jr., and R. M. Featherstone. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*. 7: 89–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- Kwon, D., J. Im, J. Ahn, J.-H. Lee, M. J. Clark, and S. Lee. 2010. Acetylcholinesterase point mutations putatively associated with monocrotophos resistance in the two-spotted spider mite. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 96: 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2009.08.013>
- Nabeshima, T., A. Mori, T. Kozaki, Y. Iwata, O. Hidoh, S. Harada, S. Kasai, D. W. Severson, Y. Kono, and T. Tomita. 2004. An amino acid substitution attributable to insecticide-insensitivity of acetylcholinesterase in a Japanese encephalitis vector mosquito, *Culex tritaeniorhynchus*. *Biochem Bioph Res Co*. 313: 794–801. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.141>
- 平尾素一 2010 トコジラミの再興と防除の現況、*衛生動物* 61(3) p. 211-221、<https://doi.org/10.7601/mez.61.211>
- 数間 亨 2013 国内で発生した現場から採集したトコジラミの感受性試験・有機リン剤抵抗性について *衛生動物学会殺虫剤研究班のしおり*、p. 54-57、[https://server51.joeswebhosting.net/~js4308/insecticide/proc/2013\\_84.pdf](https://server51.joeswebhosting.net/~js4308/insecticide/proc/2013_84.pdf)
- 岡本 央, 千保 聡, 石渡 多賀男, 宮口 純一 2010 家庭防疫用殺虫剤8種のトコジラミに対する効力、*衛生動物* 61(3) p. 245-250、<https://doi.org/10.7601/mez.61.245>
- 富田 隆史 2010 トコジラミの殺虫剤抵抗性 トコジラミの殺虫剤抵抗性、*衛生動物* 61(3) p. 223-229、<https://doi.org/10.7601/mez.61.223>
- *衛生動物* 61 巻3号「特集 トコジラミの再興」  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/mez/61/3/contents/-char/ja>
- 殺虫剤研究班のしおり シンポジウム「トコジラミおよび侵入害虫の生態と防除」  
[https://server51.joeswebhosting.net/~js4308/insecticide/proc/2013\\_84.pdf](https://server51.joeswebhosting.net/~js4308/insecticide/proc/2013_84.pdf)