

# ワルファリン抵抗性ネズミにも効く 第2世代の抗凝血剤ジフェチアロール

岩本 龍彦氏



1940年頃にアメリカのUISコンシン大学のK.P.リンクらは、貯蔵牧草中に含まれるある特定の草を食べた牛がかかる、ヒトの血友病に似た血液凝固障害による牛の病気（Hemorrhagic Sweet Clover Disease）を研究していた。この牧草は牧畜業者にスイートクローバー（シナガワハギ）として知られ、牛が食うとその植物が含む毒物のために、内出血死することが以前からわかつっていた。リンクらはこの毒物がその化学構造式にクマリン環を持つことから、ダイクマロール（Dicoumarol：日本名ジクマロール）と名づけた。その血液凝固阻害作用を利用して、外科や産婦人科での術後の肺塞栓予防や血栓症の治療に現在も使われているのがこの医薬品「ワルファリンカリウム」である。

リンクらはさらに研究を進め、クマリン環を持ついくつかの検体を合成してスクリーニング試験にかけた。その結果第42番目に合成された化合物が、ラットを使ったスクリーニングで、1回の大量投与には耐えても、少量ずつ5日間連用すると内出血死に至ることがわかった。この化合物は42番目に合成されたのでコンパウンド42と呼ばれたが、後にWisconsin Alumni Research Foundationの頭文字をとってワルファリンとなった。

この物質は無味無臭のため殺鼠剤

としてきわめて優れた性質であることが判明した。つまりそれまで使われていた急性毒餌ではベイト（毒餌）の摂食忌避が多く、毒餌の加工法や仕掛け方に熟練を要した。それに反して抗凝血という薬理作用を持ついわゆる慢性毒餌なら、症状の出現が緩和なので、ネズミに連日にわたって食い続けさせることができた。ベイトシャイインス（毒餌忌避現象）を最小限に抑えるというメリットがあったのである。ワルファリンを端緒としてクマクロール、フマリン、エンドロサイドなどの殺鼠剤が商品化された。

以上が抗凝血薬の殺鼠剤への応用例であるが、上述のように殺鼠剤としての優れた性質を持つ反面、駆除に時間がかかるという難点があった。

そこでもう少し短い時間で内出血死させる、もしくはできれば1回摂食で死に至らせることができるような、抗凝血剤の開発が進められることになった。また長年にわたって世界中で使われ続けてきたワルファリンに、抵抗性を発達させたネズミが出現したこと、開発を急がねばならない原因のひとつであった。

当時のイギリスのICI社、ドイツのバイエル社、それにフランスのリーファ社などがその開発競争に加わった。なかでもリーファ社はプロマジオロ

ンと今回ご紹介するジフェチアロールの開発で著名である。これら新しく開発されたグループの殺鼠剤では、抗凝血剤感受性系統のネズミには単回（1回）投与でも、また抵抗性獲得ネズミに対しても3～4日の連日投与で効果が得られるという、きわめて優れた効果が得られることがわかった。そこでこれらの抗凝血剤のグループをSecond Generation（第2世代）抗凝血剤と呼ぶことにし、先のワルファリンのグループをFirst Generation（第1世代）抗凝血剤と総称することとした。こうして誕生した第2世代の抗凝血剤のグループの中でも、95年に開発されたジフェチアロールは最も新規の抗凝血剤である。

昨年6月に札幌で開かれた第57回日本衛生動物学会大会で、このジフェチアロール製剤の有効性に関する2報が報告されたので以下に紹介したい。

ひとつはイカリ消毒の谷川さんによる「ワルファリン抵抗性クマネズミに対するジフェチアロン製剤の効力」で、0.0025%（25 ppm）ジエル剤を用いた試験成績の報告である。

使ったネズミは感受性系統がイカリ消毒の研究所で継代飼育中の小笠原系、ワルファリン抵抗性系統は東京・新宿で捕獲した個体をもとにしている。まずワルファリン感受性クマネズミでは24時間の摂取すべてが死亡し

た。これに対しワルファリン抵抗性ネズミでは24時間摂取で42%、2日間摂取で92%、3日間摂取では75%の死亡率であり、4日間の摂取で100%の死亡を観察した（薬剤を強制投与後は通常飼料で飼育）。この結果、感受性系統では1回投与（7g/100g；1.7mg/Kg）後観察期間7日間で全数が死亡するが、ワルファリンに抵抗性が明らかな場合は若干の連続投与が必要であろうと結論された。

続いて伊藤さん（日本環境衛生センター）と矢部さん（ラットコントロールコンサルティング）は「新規抗凝血性殺鼠剤difethiarolの室内およ

び野外効力評価」の演題で講演した。室内基礎効力試験ではジフェチアロールを（0.125%含有する中間原体を用いて）5、10、25、50 ppm含有する毒えさを調製し、マウスおよびラットに1日間投与した後の死亡の有無を観察した。供試動物数はそれぞれ10頭である。この試験では両種とも25 ppm毒えさでの死亡率が100%となり、ジフェチアロールの摂取量はそれぞれ4.7mgおよび1.9mg/Kgであった。25 ppm製剤の基礎効力試験（単独配置）ではマウスに1日間、ラットに1～2日間の投与で100%の死を観察した。

次に神奈川県内の2軒の一般住宅においてドブネズミとクマネズミに対する野外効力試験を行った。3～4日間の前餌（無毒餌）に続いて2日間の毒餌およびその後3～4日間の後餌（無毒餌）を配置した。最終的には後餌の消失量が0であったことから、本薬剤はわが国の家ネズミ防除に有効に使用できるものと期待される。

いよいよ我が国にも第2世代抗凝血剤が本格導入される。あとは“どう食わせるか”が問題だ。ベイトボックスの上手な使い方などPCOの腕が試されることになりそうだ。

ジフェチアロールを0.0025%含有する製剤はアース製薬が医薬部外品・販売名・デスマード2として承認を得ており、PMP向け商品は「スーパー・デスマード」の商標で販売する。医薬品一般名称データベースによれば、この殺鼠剤のJAN（日本一般名）はジフェチアロール。英文日本一般名表記はdifethiarolとする03年8月7日に通知されている。

ナカさんにおまかせ!

業務用

新有効成分ジフェチアロール配合。  
日本で40年ぶりの新しい殺鼠剤、満を持して登場!!

## 抵抗性ネズミにも効く強力殺鼠剤

医薬部外品

### 殺鼠剤をいかに食べさせるか?

殺鼠剤はネズミが食べないと効きません。ゴキブリやアリ,シロアリのベイト剤も全て同じですが、いかに食べさせるかがポイントになります。他に餌があれば、殺鼠剤より他の餌を食べてしまうこともあります。①原料や製品を出しつぱなしにせず、冷蔵庫やケースに入れる。②営業終了後は清掃して、生ゴミにはフタをして帰る。などが大切です。また殺鼠剤に興味をもつように、今まで被害のあったもの(ネズミが食べていたもの)と一緒に置いたりすることも有効です。



# スーパー デスマニア®

ひとつ  
食べれば効く!

新たに開発した殺鼠成分  
ジフェチアロールにより、1回食べる  
だけでよく効きます。

しぶとい  
スーパー ラット  
に効く!

薬剤抵抗性がついた  
クマネズミ(スーパー ラット)にも  
優れた効果を発揮します。

フルファリンより  
**300倍効く!**

新有効成分ジフェチアロールは、  
従来の殺鼠成分フルファリンに比べ  
300倍以上の効力があります。

販売名: デスマニアD2  
有効成分: ジフェチアロール 0.0025%  
効能・効果: ネズミの駆除

# 新規殺鼠成分開発の背景

お客様相談室に寄せられたお悩み  
「食べているのに効かない…。」

理由1  
40年間に渡って同じ成分を使い続けた結果…

0.05%のワルファリンを100日間食べさせても死ない、

薬剤抵抗性がついた  
スーパーラットが出現!

※出典：「スーパーラット」金丸弘美著

理由2  
今までの有効成分ワルファリンは継続して食べさせたときの蓄積毒によって効くため…

1回あたりの摂取量が少ないネズミに  
毎日食べさせることが難しい。

## 新有効成分 ジフェチアロール配合の 殺鼠剤新登場。

### [ジフェチアロール]

家庭用および防疫用殺鼠剤はワルファリンに代表されるクマリ系殺鼠成分が、その効果や使用上の安全性の面から主流をなしている。しかしこれらの成分は一度に要する用量が多く、連続した数日実用上の不便さをもっている。アース製薬が今回「スーパー ワルファリン」と同じ作用でありながらワルファリンのもつ欠点



間の摂取が必要というスモア」に導入するジフェチアロールは、解消する有効成分である。

スーパーラット  
(薬剤抵抗性クマネズミ)  
にもしっかりと効く!



ワルファリン製剤を26日間に渡って食べさせて生き残ったワルファリン抵抗性クマネズミ5匹。

ジフェチアロール製剤を  
2日間投与。

全数死亡!

※日本環境衛生センター実施(WHO標準試験に準拠)

新有効成分ジフェチアロールは、  
スーパーラットにもしっかりと効く!

従来の殺鼠成分ワルファリンが効かなかったスーパーラットにも、新有効成分ジフェチアロールがよく効きます。

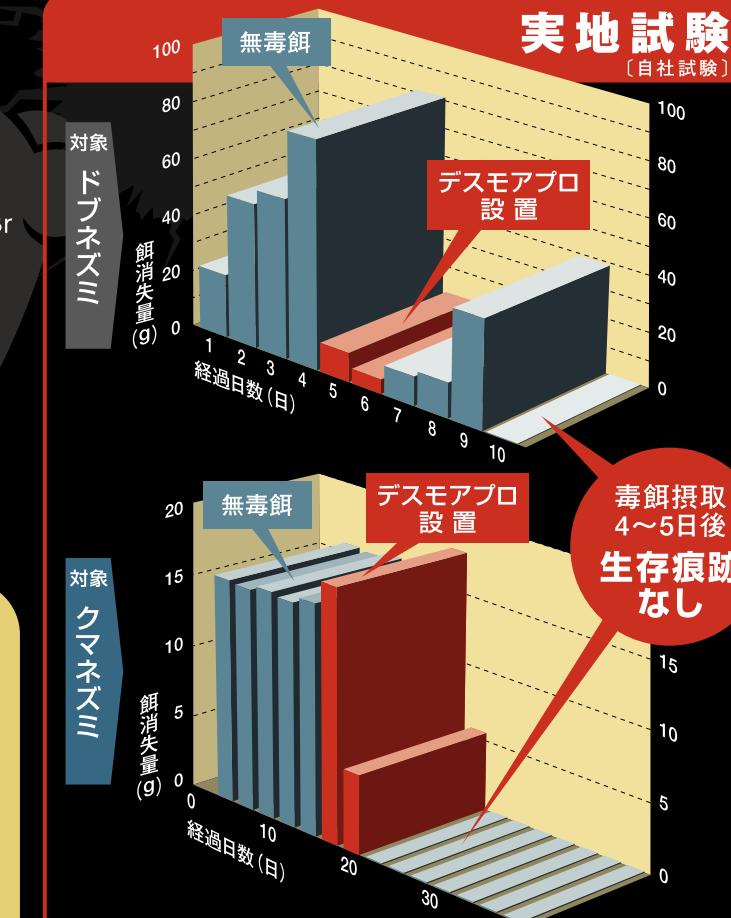
1回  
食べるだけで  
効く!

ジフェチアロールの効力は  
ワルファリンの300倍以上!

	急性経口毒性値(LD <sub>50</sub> ) マウス:mg/kg
ジフェチアロール	1.1~1.6 一回食べるだけの低濃度(0.0025%)で効く。
ワルファリン	374~750 一回で食べきれる量ではないので3~5日継続して食べさせる必要がある。

ジフェチアロールを  
配合しているのはアースだけ!

ジフェチアロールはワルファリンの300倍以上の効力をもち、低濃度で効果を発揮するので、一度食べただけでよく効きます。



### 作用機序

有効成分が体内に取り込まれる。

ビタミンK1拮抗物質として働き、プロトロンビンの合成を阻害する。

血液凝固因子であるトロンビンが生成されなくなる。

内出血を引き起こし死亡。

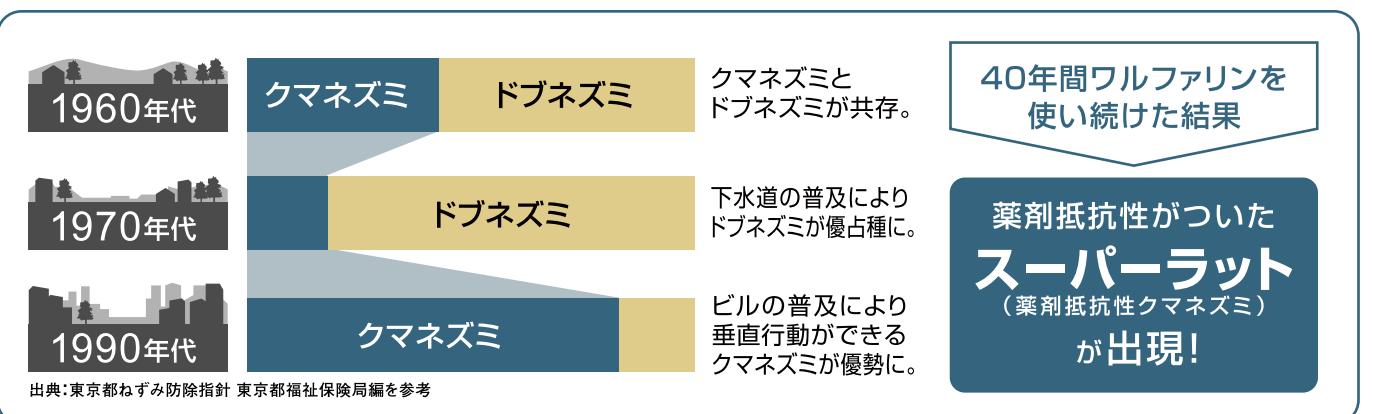
### 安全性情報

急性経口毒性値	LD <sub>50</sub> : 5000mg/kg以上(ラット)
感作性	皮膚感作性は認められない(モルモット)
局所刺激性	皮膚一次刺激性 認められない(ウサギ) 眼粘膜一次刺激性 極く軽度の刺激性(ウサギ)
二次毒性	本品で死亡したネズミをネコが食したと想定した試験において、一般状態及び体重になんら変化なく、二次毒性は認められなかった。

## ネズミの生態

	クマネズミ	ドブネズミ	ハツカネズミ
形態			
体長	17~26cm	22~26cm	6~10cm
体重	100~200g	200~300g	15~20g
尾長	17~26cm	18~22cm	5~10cm
形態上の特長	尾が頭胴長より長い スリムな体型	尾が頭胴長より短い 腹部は灰色	尾が頭胴長より短い 小 型
性格	警戒心が強い	どう猛	身 軽
食性	雑食(穀類を好む)	雑食(肉・魚を好む)	雑食(穀類を好む)
運動特性	高い	低い	高い

## ネズミ種の変遷



## 使用方法

- ネズミのよく出る場所数箇所に、適量(約10g~30g)を設置する。
- 本品のなくなったところは補充し、食べなくなるまで続ける。

## 喫食性の悪い場合の対処法

ネズミは警戒心が強く、使用環境によっては初めてのエサをなかなか食べない場合があります。そのような場合には下記の使用例を参考に工夫してご使用いただくことをおすすめします。

### ① 殺鼠剤を使用する際の工夫

- 被害の出た所や姿をよく見かける所に**数多く設置**する。
- 被害のあった**食べ物**を粉にして振りかける。
- コーン油、ソース、食用酢、牛乳等**を少々振りかける。

### ② 食べ物を出したままにしない

## 商品情報

剤型	φ5mm赤紫色顆粒	外装	1ケース 8袋入り
個装	チャック式アルミセット包装		寸法巾293×高さ225×奥行き164mm
	寸法チャック下250×袋巾150mm		重量4,350g
	重量500g入り		

## レストランにおけるIPMプログラム

ラリー・ピント氏



レストランのインスペクションは、施設の規模に応じて30分~2時間ほどを要します。ある現場を始めてインスペクションするときは、施工場面の状況を知るために、インスペクション実施の2~3日前に、現場をざっと見ておくようにします。その際、害虫が飯場にしているところや隠れ場と思われる場所の、人が気付いたり触ったりしない箇所を選んで粘着トラップを仕掛けおきます。そして実際にインスペクションをするときに、そのトラップをチェックするのです。次に、害虫の食物・水供給源や、害虫を引き寄せその生存を可能にする特定の環境がないか探します。レストランの従業員、特に清掃スタッフは害虫に関する貴重な情報源です。どこで害虫を見なかったか、また、最も清掃に手間取る場所について聞いてみましょう。このような場所がたいてい害虫問題の発生場所になるからです。そしてレストランのフロア図に基づいた施工計画を練ります。害虫を示す痕跡を見た場合、最も害虫問題が深刻であると考えられる場所、処理に際して慎重を期す必要のある場所などを記入します。この図は、あとでネズミ用ペイストレーションや粘着トラップなどの仕掛け場所をマークするのに役立ちます。

**イエバエ** ハエはレストランでよく見られる害虫で厨芥に集まります。イエバエはほとんどの場合(しかし例外もあります)屋外に生息し、網戸のない窓、不完全なエーカーテン、開け放たれたドアなどから侵入します。生ごみ収集容器がこれらハエの繁殖場所になることがあります。生ごみのクズや液体が底に付着した収集容器や、辺りにこぼれている生ごみがないか探してみましょう。生ごみ収集の際の飛まつが残っている場所にも注意が必要です。ハエの繁殖場所としてこの他に挙げるならば、ゴミ箱の底で腐った生ごみ、荷積み台やその他奥まった場所で忘れて腐ってしまった果物や野菜、廃油溜、壁の隙間で死んで腐ったネズミの死骸などです。レストラン内部では、天井の電灯に付着したハエの染みや、床や壁の角にあるハエのさなぎ及びその抜け殻を探してみましょう。窓枠にハエがないかどうかもチェックします。

**ショウジョウバエ** ショウジョウバエの一群が生息するのに必要な有機物は非常に少量であるため、レストランのあちこちでこの種のハエが繁殖していることがあります。熟しそぎたか腐ってしまった果物や野菜、冷蔵庫の下にある汚れたしづく受けのトレー、ゴミの缶底から漏れる汚水、ソーダ水やビール・サーバーの漏れ、床の隙間に入り込んだ食物クズ、排水口や生ごみディスポーザーの詰まりなどを探しよいででしょう。隙間にへらを差し込んで食物クズを取り出したとしましょう。これだけで何百というショウジョウバエの幼虫が充分に生息することが可能なのです。

**ゴキブリ** チャバネゴキブリを探す場合、キーワードは「トロピカル・熱帯」です。この害虫は、食器洗浄機やスチームテーブル(料理保温器)などに高温と多湿のコンビネーションを好み、多く生息します。ゴキブリは、放置されている飛び散った食品、汚れたゴミ箱、多量の油が重にも染み付いた表面、器具の下の食物クズ、裏口や荷積み台にある口のゆるい生ごみ袋などから食物を供給します。隠れ場としては、壁の割れ目、テーブルの足のくぼみ、食器棚、水道管や電気のパネルボックス、機械類(特に古くて使われていないもの)の隙間、壁や天井の隙間、仕切り席のクッション下の隙間、ダンボール箱の中(特に床の上に直接置かれている場合)が挙げられます。

**アリ** レストランのアリ被害が増えています。脂や甘いものが飛び散る場所ならどこにでもアリを見つけることができますが、なかでも深型揚げ鍋のラードの飛まつや、ソフトドリンクのサーバー周辺で頻繁に見られます。レストランの場合、たいていは屋外に巣を作ったアリが食物を探して屋内に入っています。これらのアリは電気、ガス、ケーブルなどのパイプを伝うか、建物に接触している木の枝を伝って、あるいは劣化した窓枠から屋内に侵入しているようです。アリの列を辿って屋外の巣を突き止めるとよいでしょう。また、壁の中や壁面下部の幅木の裏側などに巣作ることもあります。

**ネズミ** ネズミが食物を得、水を飲み、巣を作り、隠れいる場所を正確に突き止めましょう。巣穴(特にドブネズミ)、死骸や生きた個体の目撃例、糞、通り道、かじり痕、こすり跡などを探します。生ごみ収集容器の周辺は必ず調査しなければなりません。この他にネズミの繁殖を招くような環境が存在すればこれを特定する必要があります。例えば、劣悪なゴミ処理習慣、積もった食物クズ、特にフェンスやごみ収集容器の周辺に存在する雑草やゴミ、低木が生い茂っていたり、植物が植えられていることによって散乱したゴミやネズミの巣が隠れてしまうような状況、配管工事やその他処理のため水道管周辺に作られた隙間、ネット処理されていない屋根や壁の通気口、床の排水口カバーが壊れている所、隙間ふさぎの付いていないドア、荷物の受け入れ取り出し口のドアがきちんと閉められていない状況などには注意が必要でしょう。