

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

フルメトリン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、フルメトリンについて、国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下「JMPR」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月  
株式会社三菱化学テクニサーチ



## 目 次

### フルメトリン

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書和訳 .....	7
3.1 JMPR(1996年) .....	9



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## フルメトリン

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちフルメトリンの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

フルメトリンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JMPR	1996	917. Flumethrin (Pesticide residues in food: 1996 evaluations Part II Toxicological)

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## フルメトリン 評価書和訳と情報整理

**JMPR: 1996**

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr07.htm>  
917. Flumethrin (Pesticide residues in food: 1996 evaluations Part II Toxicological)



## フルメトリン 評価書和訳と情報整理 Jmpr (1996) 目次

説明 (原文 p.1) .....	15
一日摂取許容量に関する評価 (原文 p.1) .....	15
1. 生化学的特徴 (原文 p.1) .....	15
(a) 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1) .....	15
(b) 生体内変換 (原文 p.2) .....	16
(c) 酵素系への影響 (原文 p.2) .....	18
2. 毒性試験 (原文 p.3) .....	18
(a) 急性毒性 (原文 p.3) .....	18
(b) 短期毒性 (原文 p.4) .....	20
ラット (原文 p.4) .....	20
イヌ (原文 p.4) .....	21
牛 (原文 p.5) .....	22
(c) 長期毒性及び発がん性 (原文 p.5) .....	22
(d) 生殖毒性 (原文 p.6) .....	24
ラット (原文 p.6) .....	24
(e) 発生毒性 (原文 p.6) .....	25
ラット (原文 p.6) .....	25
ウサギ (原文 p.6) .....	25
(f) 遺伝毒性 (原文 p.6) .....	25
(g) 特殊試験 (原文 p.7) .....	26
(i) 皮膚及び眼刺激性及び皮膚感作性 (原文 p.7) .....	26
(ii) 神経毒性 (原文 p.8) .....	29
(iii) 抗アレルギー及び仮性アレルギー活性 (原文 p.8) .....	30
(iv) 気管支に対する活性 (原文 p.8) .....	30
(v) 血液中のグルコース及びトリグリセライド濃度への影響 (原文 p.8) .....	30
(vi) ラットの胃腸管への影響 (原文 p.8) .....	30
(vii) 血液学的及び心臓血管系への影響 (原文 p.8) .....	30
(viii) 利尿活性 (原文 p.8) .....	31
(ix) 代謝物の毒性: フルメトリン酸(Flumethrin acid) (原文 p.9) .....	31
3. ヒトにおける観察所見 (原文 p.9) .....	32
コメント (原文 p.9) .....	32
毒性学的評価 (原文 p.10) .....	34
引用文献 .....	35
フルメトリン及びフルメトリン製剤に関する毒性試験と結果の概要 (評価書: Jmpr 1996) .....	36
略称 .....	39

## 原文 目次

原文ページ

フルメトリン .....	1
説明 .....	1
一日摂取許容量に関する評価 .....	1
1. 生化学的特徴 .....	1
(a) 吸収、分布及び排泄 .....	1
(b) 生体内変換 .....	2
(c) 酵素系への影響 .....	2
2. 毒性試験 .....	3
(a) 急性毒性 .....	3
(b) 短期毒性 .....	4
ラット .....	4
イヌ .....	4
牛 .....	5
(c) 長期毒性及び発がん性 .....	5
(d) 生殖毒性 .....	6
ラット .....	6
(e) 発生毒性 .....	6
ラット .....	6
ウサギ .....	6
(f) 遺伝毒性 .....	6
(g) 特殊試験 .....	7
(i) 皮膚及び眼刺激性及び皮膚感作性 .....	7
(ii) 神経毒性 .....	8
(iii) 抗アレルギー及び仮性アレルギー活性 .....	8
(iv) 気管支に対する活性 .....	8
(v) 血液中のグルコース及びトリグリセライド濃度への影響 .....	8
(vi) ラットの胃腸管への影響 .....	8
(vii) 血液学的及び心臓血管系への影響 .....	8
(viii) 利尿活性 .....	8
(ix) 代謝物の毒性:フルメトリン酸(Flumethrin acid) .....	9
3. ヒトにおける観察所見 .....	9
コメント .....	9
毒性学的評価 .....	10
毒性影響を引き起こさないレベル .....	
ヒトに関する一日摂取許容量(ADI)の推定 .....	
引用文献 .....	

FLUMETHRIN .....	1
Explanation .....	1
Evaluation for acceptable daily intake .....	1
1. Biochemical aspects.....	1
(a) Absorption, distribution, and excretion .....	1
(b) Biotransformation.....	2
(c) Effects on enzymes .....	2
2. Toxicological studies.....	3
(a) Acute toxicity.....	3
(b) Short-term toxicity.....	4
Rats.....	4
Dogs .....	4
Cattle .....	5
(c) Long-term toxicity and carcinogenicity .....	5
(d) Reproductive toxicity .....	6
Rats.....	6
(e) Developmental toxicity .....	6
Rats .....	6
Rabbits.....	6
(f) Genotoxicity .....	6
(g) Special studies.....	7
(i) Dermal and ocular irritation and dermal sensitization .....	7
(ii) Neurotoxicity.....	8
(iii) Anti-allergic and pseudo-allergic activity.....	8
(iv) Bronchial activity.....	8
(v) Effect on concentration of glucose and triglycerides in blood .....	8
(vi) Effects on gastrointestinal tract of rats .....	8
(vii) Haematological and cardiovascular effects .....	8
(viii) Diuretic activity .....	8
(ix) Toxicity of metabolites: Flumethrin acid.....	9
3. Observations in humans .....	9
Comments .....	9
Toxicological evaluation.....	10
Levels that cause no toxic effect.....	
Estimate of acceptable daily intake for humans .....	
REFERENCES	

## フルメトリン

初稿は、D.B. McGregorにより作成された。

国際癌研究機構、リヨン、フランス

IARC: International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

### 説明

一日摂取許容量に関する評価

生化学的特徴

吸収、分布、及び排泄

生体内変換

酵素系への影響

毒性試験

急性毒性

短期毒性

長期毒性及び発がん性

生殖毒性

発生毒性

遺伝毒性

特殊試験

皮膚及び眼刺激性及び皮膚感作性

神経毒性

抗アレルギー及び**仮性アレルギー\***活性

気管支に対する作用

血液中のグルコース及びトリグリセライド濃度への影響

ラットの胃腸管への影響

血液学的及び心臓血管系への影響

利尿作用

代謝物の毒性:フルメトリン酸(Flumethrin acid)

ヒトの観察所見

コメント

毒性学的評価

引用文献

\* 原文はpseudi-allergicであるが pseudo-allergic の誤記として訳した。

## 説明（原文 p.1）

フルメトリンは、牛、ヒツジ、ヤギ、馬及びイヌの外部寄生虫を駆除するために使用されるアルファ-シアノ-3-フェノキシフェニルピレスロイド殺虫剤(alpha-cyano-3-phenoxyphenyl pyrethroid insecticide)の一つである。フルメトリンは、噴霧(spray)又は薬浴(dip)用として、6%溶液で、牛の滴下(プアオン)処置(the pour-on treatment)用として、1%溶液で製剤化されている。さらに、フルメトリンは、巣箱のミツバチヘギイタダニ(varroaosis)の診断及び駆除用として、短冊状ストリップ(strip)で販売されている。現在、生産、使用されているフルメトリンは、製造方法の最適化の結果であり、主成分として、90%を超えるトランス-Z-1(trans-Z-1)及びトランス-Z-2(trans-Z-2)異性体から構成され、副生物として、シス-Z 異性体(<2%)及びトランス-E 異性体(<1%)を含んでいる。

フルメトリンの開発では、当初、30-45%のトランス Z-1 及びトランス Z-2 異性体、及び 45-63%のトランス E-1 及びトランス E-2 異性体の混合物が生成した。また、該当するシス異性体は 6%未満であった。この物質は、低トランス Z 含有フルメトリンと称され、ラットを用いた長期毒性及び発がん性試験に用いられた。

フルメトリンは、この会議で、初めて評価された。

## 一日摂取許容量に関する評価（原文 p.1）

### 1. 生化学的特徴（原文 p.1）

#### (a) 吸収、分布及び排泄（原文 p.1）

ラットに、[F-フェニル-U-<sup>14</sup>C]-フルメトリン([F-phenyl-U-<sup>14</sup>C]-flumethrin)を単回経口投与すると、投与量の約30%が吸収された(Steinke et al., 1983)。

フルメトリンの体内動態及び代謝は、[Cl-フェニル-U-<sup>14</sup>C]-標識化合物を用いて、ラット(Wistar BOR: WISW)で、調べられた。標識化合物は、5% ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホール EL)(Cremophor EL) (Klein, 1993a)を含んでいる生理食塩水溶液で投与された(Klein, 1993a)。投与方法は、以下のとおりであった。すなわち、雄及び雌ラットに、1 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与、雄ラットに、5 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与、雄ラットに、1 mg/kg 体重の用量で 7 日間連続経口投与又は胆道瘻を処置(bile-fistulated)された雄ラットの十二指腸に、1 mg/kg 体重の用量で投与された。

フルメトリンの吸収は、迅速であったが、不完全であった。胆道瘻(fistulated bile duct)を処置されたラットでは、投与量の約 75%は吸収され、77-88%は糞中に排泄された。大部分は、吸収された後に胆汁中に排泄され、約 2%のみが尿中に排泄された。

これらの試験で認められた吸収率の違いは、標識化合物における標識位置に依存しているように考えられた。また、胃におけるエステル加水分解による可能性もある。血漿中濃度が、25%から最大値の75%に達する上昇時間は、2-3.5時間の間で変化し、最大値は約8時間で達成された。排泄に関する半減期は、130-160時間であった。このことは、血漿中から放射能標識が緩慢に放出されることを示しており、さらに、低いクリアランス(<12 mL/kg 体重/時間)及び非常に低い腎クリアランス(< 1.2 mL/kg 体重/時間)に反映された。投与48時間後に、調べてみると、組織に認められた標識放射能濃度は、3-50倍ほど、血漿中より低かった。

特に、低い組織濃度が、脾臓、脂肪、脳及び骨で認められた。定常状態の下での分布容積は、身体容積の25-44%であったが、これは、中心コンパートメントと見なされている血漿から末梢コンパートメントに、緩慢に分配されるか又は制限を受けた状態で分配されることを示している。相対的に大きい平均滞留時間(190-235時間)によって示されたように、胆汁排泄される前の血漿への再分配もまた緩慢であった。反復投与された後、血漿中に蓄積した放射能標識体の血漿中の相対濃度は、7日間経過した後では、ほとんど10倍にも上昇した。投与が一旦停止されると、血漿中の放射能標識体の濃度は、非常にゆっくりと低下した。血漿からの除去の半減期は、投与7日後では約155時間であったが、消化管を除外すると、投与量の9-20%は、体の中にまだ存在していた。

ラットに、5 mg/kg体重の用量で単回経口投与した後、1-48時間の [Cl-フェニル-U-<sup>14</sup>C]-フルメトリン及びその代謝物の分布について、全身オートラジオグラフィーを用いて調べたところ、分布パターンは、投与後1時間以内に、確認され、その後、濃度はゆっくりと減少した。

最高濃度は、肝臓に認められたが、高濃度は、脾臓、腎臓、肺、副腎皮質、軟骨、骨髄、松果体、脳下垂体及び皮下脂肪組織に認められた。一方、最低濃度は、中枢神経系に認められた(Klein, 1993b)。

## (b) 生体内変換 (原文 p.2)

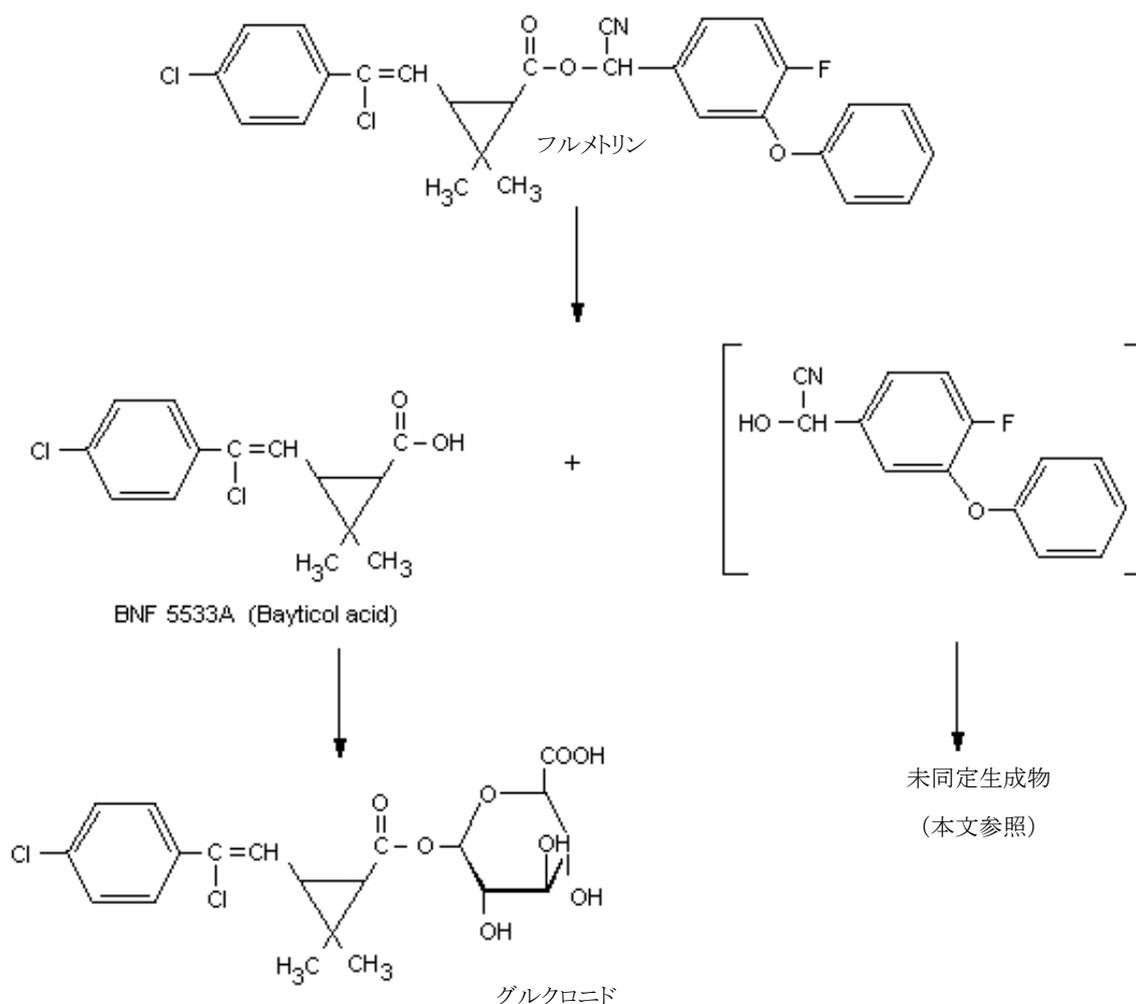
Klein (1993a)の実験では、糞中に認められた主な放射性化合物は、未変化のフルメトリンであり、雄ラット及び雌ラットから回収された放射能標識体のそれぞれ約50%及び約25%を占めていた。そして、その代謝物である3-[2-クロロ-2-(4-クロロフェニル)エチニル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(3-[2-chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid)、すなわち、フルメトリン酸(flumethrin acid) (BNF 5533A)は、雄ラット及び雌ラットから回収された放射能標識体のそれぞれ15-18%及び約30%を占めていた。それ以外、生体内で変化した生成物は糞中には認められなかった。ラットに、経口投与された [フルオロフェニル-U-<sup>14</sup>C]-フルメトリン([fluorophenyl-U-<sup>14</sup>C]-flumethrin) (低トランスZ体) に関しては、2種類の一次代謝産物が、尿中から同定された(Ecker, 1983)。これらの代謝物は、3-(4'-ヒドロキシフェノキシ)-4-フルオロ安息香酸(3-(4'-hydroxy-phenoxy)-4-fluorobenzoic acid)及び3-フェノキシ-4-フルオロ安息香酸(3-phenoxy-4-fluorobenzoic acid)であり、0-24時間、80時間及び24-48時間における尿中の放射性標識体のそれぞれ50%、35%及び10%を占めた。同様に、これらの一次代謝物のグリシン抱合体も同定されたが、尿中放射性標識体のそれぞれ4%及び7.4%未満であった。

アルファ-シアノ-3-フェノキシベンジル残基(alpha-cyano-3-phenoxybenzyl moiety)を含んでいるその他

の化合物(例えば、フェンバレレート)(fenvalerate) (Kaneko et al., 1981)の代謝においては、ベンゼン環は、水酸化される可能性があり、エステル結合の加水分解に引き続いて、シアノ基は、チオシアネートイオン(SCN<sup>-</sup>)及び炭酸ガスに変換され、3-フェノキシベンズアルデヒド(3-phenoxybenzaldehyd)は、カルボン酸に酸化される。その結果、生成した酸及びフェノール類は、その後、グルクロン酸、硫酸及び/又はアミノ酸と抱合体を生成することができる。フルメトリンの代謝経路を、図1に示す。

体内動態及び組織内残留物を調べるため、[F-フェニル-U-<sup>14</sup>C]-フルメトリン ([F-phenyl-U-<sup>14</sup>C]-flumethrin)を、530 kgの授乳中の牛の背中への皮膚に、1.77 mg/kg 体重の用量で適用した。全放射性標識体の血漿中濃度は、適用後23時間で最大6.3 ng/mLまで上昇した。乳汁中の最大濃度(3 ng/mL)は、適用の31 時間後に認められた。投与48 時間後までに、乳牛は屠殺された。その時点における放射性標識体に関するフルメトリン等量濃度は、胆嚢中の胆汁及び膀胱中の尿では、それぞれ70 ng/mL及び281 ng/mLであった。調べられた組織の中では、肝臓(9 ng/g 組織)及び腎臓(10 ng/g 組織)が、最大濃度の残留物を含有していた。また、適用した用量の71.7%は、適用部位に残留していた(Cameron, 1986)。

フルメトリンの代謝経路



From Klein (1993a)

[Cl-フェニル-U-14C]-フルメトリン([Cl-phenyl-U-14C]-flumethrin)を用いた試験では、1 mg/kg 体重の用量で、545 kg の乳牛 1 頭及び 340 kg の去勢牛 1 頭に静脈内投与された。両方の動物は、投与の 8 時間後に屠殺され、すべての排泄物及び肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁中に存在する放射性標識体量が測定された。最高濃度は、肝臓(乳牛: 13 ug/g、去勢牛: 3.5 ug/g)に認められ、それに続いて、腎臓(乳牛: 0.88 ug/g、去勢牛: 1.4 ug/g) に認められた。代謝物のフルメトリン酸(flumethrin acid)も、同様に、乳汁を除いた全てのサンプルに認められ、肝臓及び腎臓中ではグルクロニドとして存在していた。乳汁中では、それらに加えて、さらに分解生成物が見いだされ、乳汁中の総残留物の 11.5% を占めていたが、同定はされなかった。

### (c) 酵素系への影響(原文 p.2)

ピレスロイドは、肝臓の薬物代謝酵素と相互作用することができる。しかし、アルファシアノ機能(alpha-cyano function)を有し、薬物代謝酵素を阻害する。例えば、デルタメトリン(deltamethrin)(Anadon et al., 1990)のようなある種のタイプ II 型ピレスロイドの間には差異があるように見える。そして、例えば、デルタメトリン(deltamethrin) (Anadon et al., 1990)及びこの機能を有していないタイプ I 型ピレスロイド、例えば、ペルメトリン(permethrin)は薬物代謝酵素を誘導できる(Carlson & Shoening, 1980; Anadón et al., 1988)。雄ラット(12 匹/群、Wistar)に、フルメトリンを 6 日間腹腔内投与された実験から、タイプ II 型ピレスロイド反応が証明された。すなわち、この実験では、チトクロム P450(cytochrome P450)蛋白質量 (36%)、NADPH-チトクロム c 還元酵素(NADPH-cytochrome c reductase)活性(36%)、アニリンヒドロキシラーゼ(aniline hydroxylase)活性(52%)、アミノピリン N-脱メチル化酵素(aminopyrine N-demethylase)活性(54%)及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UDP-glucuronosyl transferase)活性(34%)が、それぞれ減少した(Anadon et al., 1995)。

## 2. 毒性試験 (原文 p.3)

### (a) 急性毒性 (原文 p.3)

フルメトリンに関する急性毒性試験の結果を表 1 に纏めた。用いた媒体に依存して、雌ラットは雄ラットに比べると、わずかに強い急性毒性を示した。性差は、雌ラットにおけるより大きい代謝変換を反映している可能性がある。また、溶媒の極性は、胃腸管から吸収される投与量の割合を決定するので、用いられた溶媒の極性の差に基づいて、経口毒性における毒性量の違いを説明することができる。

吸収を高めることが知られているポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホル EL) (Cremophor EL)を含有する製剤を用いると、明らかに強い急性毒性を示した。しかし、この製剤は、毒性研究にのみ使用されている。その他の媒体を用いた場合、フルメトリンの急性毒性は、弱から中程度であった。

表 1. フルメトリン及び製剤の急性毒性

製剤	経路	動物種	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	引用文献
Flumethrin in water/Cremophor EL	経口	ラット	雄	> 100	Bomann (1994a)
			雌	≥ 100	
Flumethrin in arachis oil	経口	ラット	雄	56	Bomann (1992a)
			雌	41	
Flumethrin in miglyol	経口	ラット	雄	3849	Renhof (1983a)
			雌	2248	
Flumethrin in 1:10 acetone:arachis oil	経口	ラット	雄	302	Renhof (1983b)
			雌	138	
Flumethrin in corn oil 1% pour-on formulation	経皮	ラット	雄	> 2000	Bomann (1994b)
			雌	> 2000	
	経口	ラット	雄	> 20	Schmidt (1984a)
			雌	> 20	
	経口	マウス	雄	> 20	Schmidt (1984a)
			雌	> 20	
	経皮	ラット	雄	> 5	Schmidt (1984a)
			雌	> 5	
	経皮 <sup>a</sup>	ラット	雄	> 5	Schmidt (1984a)
			雌	> 5	
	腹腔内	マウス	雄	approx. 1	Schmidt (1984b)
			雌	approx. 5	
Bayticol EC 6% in Solvesso 200	経口	ラット	雄	> 500-< 2000	Bomann (1992b)
			雌	> 500-< 2000	
	経皮	ラット	雄	> 5000	Bomann (1992c)
			雌	> 5000	
Bayvarol strips (0.55 g Bayticol/100g)	経口	ラット	雄	> 2000	Bomann (1992d)
			雌	> 2000	
	経皮	ラット	雄	> 5000	Bomann (1992e)
			雌	> 5000	
Bayticol EC 7.5%	吸入 (4 h)	ラット	雄	approx. 3000	Thyssen (1982)
			雌	> 2934	

<sup>a</sup> 表面に傷をつけた皮膚

フルメトリンの急性毒性試験では、投与後、最も顕著な臨床所見は、自発運動量の減少、呼吸器疾患、歩行異常及び流涎のような中枢神経系に対する毒性発現であった。

フルメトリンの影響は、投与の 1-15 分後に始まり、作用は、比較的長く続いた。報告されている毒性発現の多くは、集合的に、流涎症候群を伴った舞踏病アテトーゼ(choreoathetosis)(くねくねと身をよじるような苦悶)(sinuous writhing)として知られているものと一致している。流涎症候群は、アルファ-シアノ-2-フェノキシベンジルアルコール基(alpha-cyano-2-phenoxybenzyl alcohol group)を含有することを基にして、II 型ピレスロイドとして分類されている他の殺虫性ピレスロイドによっても発現する(Vijversberg & van den Bercken, 1982)。

急性毒性試験では、中枢神経系に対する作用に特段の注意が払われた。傾斜面上の動作について調べられた動物では、フルメトリンは、毒性を高める媒体、例えば、水/クレモホール EL 乳剤(emulsion in water/Cremophor EL)を用いて経口投与された。また、比較のための媒体として、消費者との関連性から、乳汁が用いられた。両方の製剤においては、5 mg/kg 体重の用量では、わずかな影響が認められた。すなわち、投与された動物は、対照動物よりもよりゆるい勾配で傾斜面から滑り落ちた。水/クレモホール EL 乳剤を用いて投与された場合は、1 mg/kg 体重の用量では、同様に、ごくわずかな影響が認められた。しかし、0.3 mg/kg 体重及び乳汁を乳剤として用いた 1 mg/kg 体重の用量では、影響は認められなかった(Bomann, 1994c)。

皮膚に適用した場合の半数致死量(LD<sub>50</sub>)は、>2000 mg/kg 体重であった。臨床所見は、経口投与後に観察された所見と同様であった。すなわち、落屑、痂皮形成及びしばしば擦り傷のような皮膚に対する反応性の証拠が、適用部位で認められた(Bomann, 1994b)。

フルメトリン製剤(表 1)を用いた試験では、商業的に利用可能な製剤の他の成分による増強作用は示されなかった。得られた結果は、有効成分の毒性に基づいて、それぞれ計算された範囲内であった。滴下用製剤(pour-on formulation)を用いて、5 mL/kg 体重の用量で、皮膚に適用した場合は、全身又は局所作用は、認められなかった(Schmidt, 1984a)。また、マウスに、1%滴下用製剤(pour-on formulation)を腹腔内投与しても、同様に、ほとんど作用は認められなかった(Schmidt, 1984b)。

設定濃度が>10 000 mg/m<sup>3</sup>(表 1)の場合、フルメトリン EC7.5%製剤をラットに吸入暴露すると、動物は死亡した。しかし、設定濃度が 500 mg/m<sup>3</sup>では、吸入暴露しても、毒性影響は認められなかった(Thyssen, 1982)。

## **(b) 短期毒性 (原文 p.4)**

### **ラット (原文 p.4)**

ラット(雄雌各 15 匹/群、Wistar BOR: WISW)は、フルメトリン(純度、98.7%)を、0、10、50 又は 250/150 ppm (3 週間以降は 150 ppm) の用量で、13 週間、混餌投与された。これとは別に、同用量を混餌投与されたラット(雄雌各 10 匹/群)は、4 週間後に屠殺された。皮膚病変は、50 ppm を超える用量において、頭部、頸部、肩甲帯及び前肢に出現した。投与は継続されていたにも関わらず、これらの病変は、半数の動物において、試験の終了時までには治癒した。最初の 2 週間の試験期間では、250 ppm 群の摂餌量及び飲水量は、約 40%抑制された。これらの影響に伴って、雄雌の体重が減少した。投与用量を 150 ppm に変更すると、摂餌量及び飲水量は、対照群との差がなくなって、さらに、体重が減少することはなかった。試験期間中、最高投与群の体重は、わずかに減少したままであり、試験終了時の体重は、対照群と比較すると、雄及び雌について、それぞれ 9%及び 8%減少した。また、投与の最初の 2 週間には、250/150 ppm 群の動物においてのみ、予定外の死亡例があり、雌 4 例及び雄 1 例が死亡した。さらに、投与 5 週間では、同用量群の雄 1 例が死亡した。無毒性量 (NOAEL)は、10 ppm(雄: 0.7 mg/kg 体重/日相当、雌:0.8 mg/kg 体重/日相当)であった。

ラット(雄雌各 20 匹/群、Wistar BOR: WISW)は、フルメトリン(純度、94.6%)を、0、10、40 又は 160 ppm の用量で、15 週間、混餌投与された。最高投与群の 160 ppm 群では、摂餌量の減少及び、体重増加の遅延及び臨床所見が観察されたが、動物の死亡例はなかった。また、160 ppm 群では、雄及び雌の体重は、それぞれ対照群に比較すると、24%及び 8%減少したが、それ以外の投与群には、有意な差はなかった。同群における主な臨床所見は、立毛、自発運動量の増加又は低下及び痙攣性歩行又はよろめき歩行であった。さらに、同群では、投与の開始直後に、激しい被毛の身づくろいが、特に、しばしばひっ搔く動作が見られた。この動作により、皮膚病変が生じ、その幾つかは、直径数センチメートルに達した。ひっ搔いた後には、しばしば出血した。小規模な皮膚病変及び同様なものは、40 ppm 群でも認められたが、試験が進行するにつれて、治癒した。アルファ-シアノピレスロイド類(Alpha-cyano pyrethroids)は、感覚異常作用があることが知られているが、この作用が、皮膚病変の最も可能性が高い原因と考えられている。同群の特定のラットに関する皮膚病変に関連して、試験終了時では、赤血球数(約 16%)、ヘマトクリット(約 12%)及びヘモグロビン濃度(約 14%)の低下及び白血球数(約 50%)の増加が認められた。また、白血球百分率では、リンパ球(約 11%)の割合が減少し、これに対応して、炎症時に見られる通常の反応である好中球(約 145%)の割合が増加した。本化合物は、血液化学に影響するようには見えなかった。最高投与群における蛋白質(約 10%)及びアルブミン(約 18%)の減少など、観察された変化は、皮膚病変及びそれによる動物の状態不良による結果と考えられている。最高投与群の 160 ppm 群の雄では、コレステロール濃度(24%)及び尿蛋白量が低下したが、雌では、尿蛋白量が増加し、これに伴って、尿量が減少した。また、その結果として、尿比重は増加した。

剖検では、皮膚病変のみが認められた。最高投与群では、体重に顕著な差が見られた。この結果、幾つかの臓器重量が低下し、相対重量が増加した。同群の動物では、脾臓における骨髓造血充進の証拠が認められ、貯蔵されているヘモジデリンの減少が認められたが、これは、上述した血液損失の結果であると考えられた。最高投与群では、肝臓における中性脂肪含量及び精囊の大きさが低下したが、これらの変化は、動物の状態不良によるものであり、フルメトリンに直接関係しているものとは見なされなかった。従って、無毒性量(NOAEL)は、10 ppm(0.7 mg/kg 体重/日相当)であった(Bomann & Sander, 1995)。

イヌ (原文 p.4)

ビーグル犬(雄雌各 4 頭/群、約 8 ヶ月齢)は、フルメトリン(純度、98.7%)を、0、50、100 又は 200 ppm の用量で、13 週間、混餌投与された。投与用量が 50 ppm 以上の動物群では、薄毛又は脱毛が認められた。また、一部の動物例では、頸部、背部、**尾部\***、耳及び四肢に、滲出液及び潰瘍性痂皮の形成斑が認められた。

これらの病変は、試験終了までに治癒した。最高用量群の 200 ppm では、摂餌量及び体重増加の減少が見られた。用量群の 100 及び 200 ppm では、血中尿素値がわずかに上昇したが、200 ppm では、投与後 13 週間では、統計学的に有意(7.9 mmol/L、対照群:6.4)であった。しかしながら、肉眼的病理所見では、腎臓に変化の徴候は認められなかった(Hoffmann & Kaliner, 1984)。この試験からは、無毒性量(NOAEL)は決められなかった。

\*原文では、tallであるが、tailの誤記として訳した。

過去の試験では、皮膚病変のために、無作用量(no-effect level)を決めることが出来なかった。そこで、ビーグル犬(雄雌各 4 頭/群、約 6 ヶ月齢)は、フルメトリン(過去の試験で使用された同一バッチ)を、0、又は 25 ppm の用量で、13 週間、混餌投与された。その結果、2 用量群の動物には、差異が見られなかった。ただし、過去の試験において、組織学的変化が見られなかったことから、組織病理学的検査は行われなかった。特に、皮膚病変は、認められなかった。無毒性量(NOAEL)は、25 ppm(雄:0.88 mg/kg 体重/日相当、雌: 0.94 mg/kg 体重/日相当)であった(Hoffmann, 1985)。

## 牛 (原文 p.5)

子牛(2 頭、6 週齢)は、1%フルメトリン製剤を、50 mL の用量で、単回、強制経口投与された。また、子牛 1 頭には、擬似薬(placebo formulation)が投与された。投与された 3 頭の動物は、5 日間観察された。フルメトリン製剤を投与された 2 頭の動物は、投与後、最初の 24 時間以内に、短時間の間、水様性の糞を排泄した。また、投与後最初の 48 時間では、摂餌量は減少した。体重増加又は血液学的、臨床化学的、又は尿パラメータには、変化は見られなかった。また、擬似薬を投与された子牛にも変化はなかった。従って、もし、動物が製剤を皮膚から舐めとった場合は、軽度で可逆的な影響のみが起きる可能性がある(Iida et al., 1988)。

子牛 18 頭の背中に、フルメトリンを治療用量の 2 倍である 4 mg/kg 体重の用量で、経皮適用された。その後、2 時間及び 3 週間の間毎日観察された。処置の耐容性は良好であり、臨床所見及び皮膚の局所作用は、認められなかった(Dorn, 1989a)。同様な試験では、若齢牛 15 頭の背側正中線に、4 mg/kg 体重の用量で経皮適用された。適用の後 3 週間の間、毎日観察した結果、局所及び全身的作用の所見は、認められなかった(Dorn, 1989b)。妊娠した乳牛 13 頭の背中に、同一用量が経皮適用された場合、動物の行動及び全身状態に、処置の影響は認められなかった。同様に、陣痛に対する影響は見られなかった。また、分娩時及びその後 1 週間ごとの臨床検査でも、子牛に影響は認められなかった(Dorn, 1989c)。

## (c) 長期毒性及び発がん性 (原文 p.5)

フルメトリンに関する長期毒性試験及び発がん性試験は、実施されていない。しかしながら、ラット(雄雌各 50 匹/群、Wistar BOR-WISW、SPF Cpb)は、低トランス-Z 異性体含量のフルメトリン(純度:91.3%)を、0、2、10、50 又は 250 ppm の用量で、2 年間、混餌投与された。さらに、雄雌各 10 匹/群のラットが追加され、処置の 12 ヶ月後に屠殺された。投与用量が 50 ppm 以下では、成長、死亡率、摂餌量及び飲水量又は行動に有意な変化は見られなかった。最高用量の 250 ppm では、雄雌ともに成長遅延が見られ、平均体重は、投与後 50 週間では、対照群よりも低値(>10%)を示した。投与後 103 週間では死亡例が認められた。各投与群の死亡動物数は、0、2、10、50 及び 250 ppm 群では、雄では、それぞれ 7、5、8、7 及び 3 例及び雌では、10、11、7、9 及び 19 例であった。雌ラットの 250 ppm 群で見られた死亡例の増加の多くは、瀕死状態で屠殺されたり、又は複数の皮膚病変により致死に至ったり、それに関係した全身状態の不良で死亡した結果によるものであった。潰瘍性皮膚炎からなるこの病変は、処置の 2 週間後に発症し、用量依存的な発症率及び重篤度を示した。最大の発症率は、処置の 4 週間後に認められた。この病変は、雌の 250 ppm 群及び雄の 50 又は 250 ppm 群では、その後治癒した。また、一貫性はないが、幾つかの統計学的に有意な変化が、定期的な血液学的検査で観察された。すなわち、主として、雄の 250 ppm 群及びその他の用量群で、整合性のない多形核好中球数の増加が見られた。主として、雄の 50 及び 250 ppm 群では、投与 26、52 及び 78 週間後に、リンパ球数がわずかに減少したが、104 週間では、有意な変化ではなかった。これらは、皮膚の炎症性変化に対応する非特異的な反応である可能性があり、上述された 15 週間の混餌試験(Bomann & Sander, 1995)で報告された内容と同様であった。散発的な変化が、赤血球及びヘモグロビンパラメータで認められた。しかし、用量及び時間についての整合性がなく、投与に関連した変化とは見なされなかった。一方、投与群では、血液化学の検査において、統計学的に有意な変化が見られたが、用量に依存した整合性のある変化であるとは認められなかった。すなわち、アルブミン、ビリルビン、尿素、クレアチニン、コレステロール、グルコース又は血漿中の酵素活性、すなわち、アルカリフォスファターゼ、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、クレアチンキナーゼ及び乳酸脱水素酵素は、投与に関係する変化を示さなかった。生物学的に重要でない変化が、クロライドに見られた(対照から<4%の逸脱)。また、リン酸イオン濃度には、より大きな変化が見られたが、用量反応関係を示さなかった。ナトリウムイオン濃度には変化がなく、カリウムイオン濃度は、投与後、雄の 52 週間及び 104 週間でのみ、投与に関連する増加を示したが、26 週間又は 78 週間では増加しなかった。同様に、雄雌の 52 週間及び 104 週間では、カルシウムイオンは減少したが、26 週間又は 78 週間では減少しなかった。このような不規則なパターンから、観察された変化は、処置の結果を示すものではなかった。また、投与後 26、52、78 又は 104 週間の尿検査では、雄雌いずれの場合でも、処置に起因する変化は認められなかった。剖検では、上述された皮膚病変により、52 週間で屠殺された 250 ppm 群の雌を除き、処置に関係した変化は認められなかった。

試験終了時の肺及び腎臓の相対重量は、雄雌の 250 ppm 群で増加した。すなわち、250 ppm 群の場合、雄の肺では、対照群の 368 mg/100 g 体重に対して、407 mg/100 g 体重、及び雌の肺では、対照群の 426 mg/100 g 体重に対して、482 mg/100 g 体重であった。また、雄の腎臓では、対照群の 605 mg/100 g 体重に対して 658 mg/100 g 体重及び雌の腎臓では、対照群の 665 mg/100 g 体重に対して、717 mg/100 g 体重であった。これらの臓器の絶対重量に変化はなかった。脳重量は測定されなかったことから、脳の相対重量は、得られなかった。観察された影響の大部分は、250 ppm 群における総体重の減少によるものと考えられた。

組織学的検査は、0 及び 250 ppm 群に限定して実施された。非腫瘍性の組織病理学的所見は、投与に関連した変化とは見なされなかった。雄 2 例及び雌 5 例のラットは、皮膚の潰瘍を有したが、その病因は確定しなかった。雄ラットの胆管はわずかに増殖した。投与 104 週間後の発生率は、対照群の 12/50 に対して、2、10、50 又は 250 ppm 群では、それぞれ 17/50、12/50、16/50 及び 23/50 であった。腫瘍性病変の発生率は、処置によって影響されなかった。各群 50 匹あたりの担がんラットの数は、0(対照群)、2、10、50 及び 250 ppm 群では、雄では、それぞれ 25 匹(対照群)、11 匹、5 匹、8 匹及び 15 匹であり、雌では、31 匹(対照群)、18 匹、19 匹、23 匹及び 23 匹であった。特異的でより頻繁に見られる腫瘍の発生率は、対照群と 250 ppm 群では同様であった。雌の乳癌(mammary carcinomas)に関しては、0(対照群)、2、10、50 及び 250 ppm 群では、それぞれ 6/44(対照群)、2/49、0/47、5/47 及び 0/45 であった。また、乳腺線維腺腫(mammary fibroadenomas)に関しては、2/44(対照群)、5/49、3/47、4/47、4/45 であった。同様に、下垂体腺腫(pituitary adenomas)に関しては、0(対照群)、2、10、50 及び 250 ppm 群では、それぞれ 14/39(対照群)、4/39(4/4 組織学的に検査された腫瘍)、12/43(12/12 腫瘍)、11/41(11/11 腫瘍)、6/30 であった。無毒性量(NOEL)は、10 ppm(雄: 0.5 mg/kg 体重/日相当、雌:0.6 mg/kg 体重/日相当) であった(Bomhard et al., 1987, 1991)。

#### (d) 生殖毒性 (原文 p.6)

##### ラット (原文 p.6)

ラット(雄雌各 30 匹/群、Wistar/HAN:[strain:Kfm:WIST (SPF)])を用いて、フルメトリン(エーロシル (Aerosil)200 中の濃度:45.6%)を、0、1、5 又は 50 ppm の用量で、混餌投与による 2 世代生殖毒性試験が実施された。F<sub>0</sub> 世代は、交配の前の 84 日間、及び交配期間中、妊娠中及び分娩の後 21 日までの授乳期間中、混餌投与された。F<sub>1</sub> 世代は、4-7 週齢から交配の前の 105 日間、その後は、F<sub>0</sub> 世代と同一の期間、混餌投与された。その結果、1 又は 5 ppm 群においては、どの世代においても、処置による影響は、認められなかった。一方、最高用量の 50 ppm 群においては、F<sub>0</sub> 世代では、雄雌各 1 匹に、F<sub>1</sub> 世代では、雌 1 匹に皮膚病変が認められた。また、50 ppm 群の雄ラットでは、F<sub>0</sub> 世代では、交配の前に、F<sub>1</sub> 世代では、すべてのフェーズで、摂餌量の減少が見られた。同用量群の雌ラットでは、F<sub>0</sub> 世代では、すべてのフェーズで、F<sub>1</sub> 世代では、2 授乳フェーズの間、摂餌量の減少が見られた。F<sub>0</sub> 世代の雄及び F<sub>1</sub> 世代の雄及び雌の体重増加は、すべてのフェーズで抑制された。交配前の投与第 1 週間には、早くも、摂餌量及び体重増加の減少が見られた。

F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代において、分娩の後の最初の 4 日間の間、生存率はすべて低値を示した。しかし、F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代では、分娩後 21 日までに、死亡は最大に達した。その上、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代における児の体重増加が、抑制された。児には、痙攣又はうずまり姿勢(cramped or bent posture)、後部姿勢でのこぼった肢(stiff limbs in caudal posture)、及び又は鳩胸(pectus carinatum)が、高い頻度で見られ、低体温(hypothermia)及び発声(vocalization)はさらに頻発して観察された。これらの所見は、おそらく、親動物への毒性作用に対する二次的な影響と考えられた。催奇形性は、認められなかった。F<sub>1</sub> 親動物における血液学的パラメータを調べてみると、投与に関係した変化の兆候は認められなかった。無毒性量(NOEL)は、5 ppm(雄: 0.36 mg/kg 体重/日相当、雌:0.40 mg/kg 体重/日相当)であった(Dotti et al., 1992)。

## (e) 発生毒性 (原文 p.6)

### ラット (原文 p.6)

妊娠 6-15 日のラット(雌 28 匹/群、交配時 11 週齢、Charles River Crl:CD Br)は、フルメトリン(純度: 93.5%)の 0.4 mg/mL 水溶液(5% Emulphor EL-719 及び 5%エタノールを含む蒸留水に溶解)を、0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日の用量で、経口投与された。妊娠 0 日(Day 0)は、膈内に精子が見いだされた日として定義された。ラットは、0.5 mg/kg 体重/日の用量では、投与による影響は見られなかったが、1 mg/kg 体重/日を超える用量では、母動物に毒性を示し、毒性影響としては、流涎及び流涙、活動低下、活性の減少、運動失調及び眼瞼下垂の増加が見られた。また、投与量の 2 mg/kg 体重/日では、摂餌量及び体重増加の減少が見られた。どの投与量においても、催奇形性の証拠はなく、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日の用量では、胚・胎児毒性は認められなかった。一方、2 mg/kg 体重/日では、有意な胎盤重量(処置群:0.53 g、対照群:0.48 g)及び胎児重量(処置群:3.8 g、対照群:3.4 g、雄雌の合計)の低下が見られた。さらに、頭蓋骨(skull bones)(処置群:42%、対照群:67%)及び頸椎椎弓(cervical vertebral arches)(処置群:1%、対照群:16%)の骨化減少をもった胎児数が増加した。

無毒性量(NOEL)は、母動物に関しては、0.5 mg/kg 体重/日及び発生毒性に関しては、1 mg/kg 体重/日であった(Kowalski et al., 1987)。

### ウサギ (原文 p.6)

妊娠 7-19 日のウサギ(雌 17 匹/群、American-Dutch、少なくとも 4.5 ヶ月齢で、実績のある雄の精液で人口受精された)は、フルメトリン(純度、93.5%)の 0.4 mg/mL 水溶液(5% Emulphor EL-719 及び 5%エタノールを含む蒸留水に溶解)を、0、0.5、1.7 又は 6 mg/kg 体重/日の用量で、経口投与された。最高投与量は、用量設定試験(原報は未確認)の結果に基づいて、設定された。投与量が 0.5 又は 1.7 mg/kg 体重/日の場合、毒性影響は見られなかった。また、投与量が 6 mg/kg 体重/日では、処置の期間を通じて、摂餌量の減少及び体重減少が見られたが、生殖機能に影響は認められなかった。一方、投与量が 6 mg/kg 体重/日では、胎児体重のわずかな減少が認められ、この傾向は、雌で顕著であったが、有意な変化ではなかった。催奇形性の可能性に関する兆候はなかった。無毒性量(NOEL)は、1.7 mg/kg 体重/日(Clemens & Hartnagel, 1987)であった。

## (f) 遺伝毒性 (原文 p.6)

フルメトリンの点突然変異、DNA 損傷及び染色体異常に関する誘発能については、適切に試験が実施されている(表 2)。ネズミチフス菌の 4 株を用いた初期の細菌を用いる変異原性試験では、数種の菌株で、あいまいな結果が得られた。一方、TA98 株では、弱い陽性の結果であったが、その後の試験では、確認されなかった。分離された trans-Z-1 及び trans-Z-2 異性体に関しては、ネズミチフス菌を用いた試験では、陰性の結果であ

った。また、チャイニーズハムスターV79細胞(Chinese hamster V79 cells)を用いた染色体異常試験では、フルメトリン処理の18時間後では、代謝活性化の存在下で、わずかに染色体異常の増加が認められた。しかし、この作用(染色体異常誘発性)については、ヒトリンパ球を用いた初期の実験では、観察されなかった。さらに、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験の結果から示されることができるよう、*in vivo*では、染色体異常誘発性の兆候はないことが示された。これらの試験及びその他の試験において、フルメトリンは、明確に陰性の結果であった。従って、本会議は、フルメトリンは遺伝毒性を有しないと結論した。

#### (g) 特殊試験 (原文 p.7)

#### (i) 皮膚及び眼刺激性及び皮膚感作性 (原文 p.7)

ウサギ(New Zealand White)に、フルメトリンの1%滴下(プアオン)製剤を適用した眼及び皮膚刺激性試験(閉塞パッチ)において、フルメトリンは、処置後48時間までの間、結膜に軽度の発赤及び処置後24時間までの間、軽度の浮腫を生じた。また、皮膚に適用した場合は、処置後24時間では、顕著な発赤及びある程度の浮腫を生じた。これらの影響は、適用後72時間までに大部分消失した(Schmidt, 1984a)。

ウサギ(New Zealand White)は、フルメトリンの2種類の滴下(プアオン)製剤を、4時間、経皮暴露された。1種類の製剤に、刺激性はなかったが、もう一方の製剤には、軽度の皮膚刺激性が見られた。また、24時間暴露すると、2種類の製剤とも、皮膚刺激性を示した(Pauluhn, 1985a)。

ウサギ(New Zealand White)を用いて、フルメトリンの10%オリーブ油製剤を、皮膚及び眼の粘膜に適用して、刺激性試験が実施された。その結果、皮膚(4時間暴露)及び眼(24時間暴露)のいずれにも刺激性は認められなかった(Krotlinger, 1994)。

フルメトリン(純度, 88.3%)の皮膚感作性について、モルモット(雄、Bor:DHPW)を用いた Magnusson and Kligman マキシマイゼーション法(maximization test)により、試験された。皮内感作に関しては、フルメトリンをPEG 400に溶解した5%溶液として投与された。局所感作及び惹起に関しては、フルメトリンをPEG 400に溶解した50%溶液として投与された。惹起した後の皮膚反応は観察されなかった(Diesing, 1991)。さらに、フルメトリンの別のバッチ(純度:94.6%\*)を用いて、既述と同一の方法で調製され、同一濃度を用いて、マキシマイゼーション試験の繰り返し試験が実施された。ただし、惹起には、25%濃度が追加された。この繰り返し試験では、フルメトリンが皮膚感作性を誘発する可能性について、証拠は得られなかった(Vohr, 1994)。

\*原文には94.6となっているが、94.6%とした

表2. フルメトリンに関する遺伝毒性試験の結果

フルメトリン

評価項目	試験系	濃度	純度(%)	結果		引用文献
				-S9	+ S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	15625 ug/plate	97.6	結論付けられない	陰性	Herbold (1984)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1535	15625 ug/plate	97.6	陰性	結論付けられない	Herbold (1984)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1537	15625 ug/plate	97.6	結論付けられない	陰性	Herbold (1984)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	15625 ug/plate	97.6	結論付けられない	弱い陽性	Herbold (1984)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	5000 ug/plate	94.6	陰性	陰性 <sup>a</sup>	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1535	5000 ug/plate	94.6	陰性	陰性 <sup>a</sup>	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1537	5000 ug/plate	94.6	陰性	陰性 <sup>a</sup>	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	5000 ug/plate	94.6	陰性	陰性 <sup>a</sup>	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	15000 ug/plate	94.6	陰性	陰性	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1535	15000 ug/plate	94.6	陰性	陰性	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA1537	15000 ug/plate	94.6	陰性	陰性	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	15000 ug/plate	94.6	陰性	陰性	Gahlmann (1993a)
復帰突然変異	酵母 D7	10000 ug/mL	92.7	陰性	陰性	Herbold (1985a)
細胞突然変異(tk 遺伝子座)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y 細胞	1000 ug/mL	92.7	陰性	陰性	Cifone & Myhr(1985)
細胞突然変異(hprt 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	100 ug/mL	95.1	結論付けられない	陰性	Brendler-Schwaab(1995)

不定期DNA合成	ラット肝臓 初代培養細胞	300 ug/mL	94.6	陰性	試験されていない	Brendler-Schwaab(1994)
染色体異常	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞(18-及び30-時間サンプリング)	125 ug/mL	95.1	陰性	陰性	Herbold (1995a)
染色体異常	ヒトリンパ球 初代培養 (24-時間サンプリング)	1000 ug/mL	92.7	陰性	陰性	Herbold (1985b)
小核誘発	マウス骨髄 (in vivo・経口) (24-, 48-, 72-時間サンプリング)	50 mg/kg 体重 x1	93.5	陰性		Herbold (1986)
小核誘発	マウス骨髄 (in vivo・腹腔内) (16-, 24-, 48-時間サンプリング)	1000 mg/kg 体重 x 1 95.1	95.1	陰性		Herbold (1995b)

#### フルメリン-trans-Z-1 異性体

評価項目	試験系	濃度	純度(%)	結果		引用文献
				-S9	+ S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	15000 µg/plate	98.3	陰性	陰性	Herbold (1990a)

### フルメトリン-trans-Z-2-異性体

評価項目	試験系	濃度	純度(%)	結果		引用文献
				-S9	+ S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98	15000 μg/plate	95.4	陰性	陰性	Herbold (1990b)

S9：外来性代謝活性化系として、9000 × g 肝臓マイクロゾーム上清が使用された。

a:30% S9存在下での追加試験;再現実験を含めたすべての細菌を用いた試験は、10% S9存在下で試験された。

S9:外来性代謝活性化系として、9000 × g 肝臓マイクロゾーム上清が使用された。

a:30% S9 存在下での追加試験;再現実験を含めたすべての細菌を用いた試験は、10% S9 存在下で試験された。

#### (ii) 神経毒性 (原文 p.8)

ラット(雄雌、Wistar Bor: WISW)は、14 日間、フルメトリンを、強制経口投与された。投与の最初の 4 日間は、雄の場合、20 mg/kg 体重で、雌の場合、10 mg/kg 体重の各用量で、投与されたが、重篤な毒性徴候のために、1 例が死亡した。そのため、その後の試験においては、雄の場合、10 mg/kg 体重で、雌の場合、5 mg/kg 体重に用量を減らして投与された。処置後の観察期間は、31 日であった。また、以下のような理由で、この試験は実施された。すなわち、他のピレスロイド、例えば、シペルメトリン(cypermethrin)、フェンバレレート(fenvalerate)及びペルメトリン(permethrin)は、ラットに強い毒性を示す用量で、主として末梢神経に軽度の軸索変性(axonal degeneration)を引き起こすことであった(WHO、1989 及び 1990a, b)。最初の投与の後 2-3 時間では、ラットには、無関心(apathy)、運動性の減少(reduced motility)、頻呼吸(accelerated breathing)、流涎(salivation)及び頭部の痙攣(head twitching)が見られた。この試験の後半では、痙攣歩行(spastic gait)が見られ、頭部の痙攣(head twitch)に代わって、穴を掘る動作(digging movements)及び頭部の反転動作(shaking movements)が観察された。これらの所見は、24 時間までは、ほんのわずかに減少した。用量を減らすと、一部のラットの所見は緩和された。また、ある種の所見は、投与 14 日間の後、2 日間まで、持続したが、生存ラットでは、観察期間の終了までに、完全に回復した。従って、高用量では、神経系の機能障害を引き起こしたが、観察可能であった影響は、完全に可逆的であった。中枢及び末梢神経系の組織病理学的検査では、神経毒性に関係した形態的障害の証拠は認められなかった(Flucke & Schilde, 1988)。

ラット(雄: Bor: WISW)及びマウス(雄: Bor: CF1)は、フルメトリンを、0、10、31.5 又は 100 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与された。その結果、標準的な薬理学試験を用いて調べた場合、ラット及びマウスのいずれの用量においても、筋弛緩(muscle-relaxant)、鎮痛(analgesic)、抗痙攣(anticonvulsant)又は強硬症(カタレプシー)作用(cataleptic effects)は、観察されなかった。また、ラットにおける中枢性協調(central coordination)、機能(function)、反射(reflexes)又は神経筋伝達(neuromuscular transmission)の機能性障害に関する証拠は認められなかった。マウスでは、いずれの用量においても、フルメトリンは、自発運動活性(spontaneous motor activity)の中度興奮を引き起こした。用量が 31.5 及び 100 mg/kg 体重の場合、興奮の程度は、統計学的に有意であった。また、これらの動物では、定位行動の活性(ohhorientational activity)は

阻害された。一方、用量が 100 mg/kg 体重の場合、ヘキソバルビタールで誘発された麻酔作用 (hexobarbital-induced anaesthesia) の深さと時間に、軽度の増強が見られた (Starke, 1985)。

### (iii) 抗アレルギー及び仮性アレルギー活性 (原文 p.8)

マウス血清の免疫グロブリン E によって、受動的に感作されたラットの場合、フルメトリン濃度が 0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$  又は  $10^{-5}$  g/mL では、腹腔内マスト細胞からのヒスタミン遊離は、影響されなかった (Gardiner et al., 1985)。

### (iv) 気管支に対する活性 (原文 p.8)

フルメトリン濃度が  $10^{-9}$ - $10^{-5}$  g/mL では、摘出モルモット気管において、リューコトリエン-D4 (leukotriene D4) 又はヒスタミン誘発による収縮 (histamine-induced contraction) に対する作用は認められなかった (Gardiner et al., 1985)。

### (v) 血液中のグルコース及びトリグリセライド濃度への影響 (原文 p.8)

絶食及び摂餌ラットは、フルメトリンを、0、10、32 又は 100 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与された。摂餌ラットでは、すべての用量群で、及び絶食ラットでは、最高及び最低用量群で血液中のグルコース濃度は、投与後 60-240 分の間、用量に関係して、わずかではあるが統計学的に有意に上昇 (24-64%) した。トリグリセライド濃度に対する影響は、見られなかった。生理的条件下においても、血液中のグルコース濃度は著しく変動することから、観察されたこれらのグルコース濃度の上昇は、フルメトリン投与に、特に、関連した変化とは見なされなかった (Puls & Bischoff, 1985)。

### (vi) ラットの胃腸管への影響 (原文 p.8)

ラットは、フルメトリンを、0、10、30 又は 100 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与された。最高用量群では、活性炭を用いた輸送能試験 (charcoal propulsion test) において、統計学的に有意に、腸内通過時間の延長が見られた。剖検では、胃腸に病変所見は見られなかった。ラットの十二指腸に、10、30 又は 100 mg/kg の用量で投与すると、灌流胃 (perfused stomach) では、投与用量に関連しない、統計学的に有意でないわずかな胃酸分泌抑制 (acid secretion) (対照群に対して、79、58 及び 75%) が認められた (Bonabello et al., 1987)。

### (vii) 血液学的及び心臓血管系への影響 (原文 p.8)

ラットは、フルメトリンを、0、10、32 又は 100 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与された。血液サンプルは、投与の 90 分後に、採血された。血液凝固 (coagulation)、血小板凝集 (platelet aggregation) 又は線維素溶解 (fibrinolysis) のいずれに対しても、フルメトリンは影響しなかった (Seuter et al., 1985)。

麻酔されたイヌ(3頭/群)に、フルメトリンを、10、32 又は 100 mg/kg 体重の用量で、経口投与すると、投与した用量に関係なく、10 及び 100 mg/kg 体重群(それぞれ各 1 頭/群)で、わずかに心拍数が増加した。この心拍数の増加は、処置に関連した変化とは見なされなかった(Knorr, 1986)。

#### (viii) 利尿活性 (原文 p.8)

ラットは、フルメトリンを、0、10、32 又は 100 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与された。尿中のナトリウム及びカリウム濃度を測定するために、投与後 6 時間にわたって、尿は集められた。少数のラットに、流涎の増加及び自発運動量の減少などの臨床所見が認められた。投与により、尿量又はナトリウム濃度に影響はなかった。一方、カリウム濃度は、10 及び 100 mg/kg 体重群で、有意に増加したが、32 mg/kg 体重群では、増加しなかった。この変化は、投与に関連したものであるとは見なされなかった(Hirth, 1985)。

#### (ix) 代謝物の毒性: フルメトリン酸(Flumethrin acid) (原文 p.9)

フルメトリン酸(flumethrin acid)は、ラット及び牛における主要な代謝物である。絶食させたラットにおけるフルメトリン酸の経口半数致死量(LD50)は、雄では、935 mg/kg 体重(95%信頼区間[CI]、549-1594)、雌では、620 mg/kg 体重(95%信頼区間[CI]、500-771)であった。主な臨床所見は、立毛(piloerection)、嗜眠(lethargy)、自発運動量の抑制(reduced motor activity)、よろめき歩行(staggering gait)、腹臥位(lying prone)又は横臥位(lying on their side)又は筋弛緩(tonia)、及び緩徐呼吸(slow breathing)及び呼吸困難(labored breathing)であった。皮膚に、5000 mg/kg 体重を適用しても、動物の死亡例はなかった。唯一観察された臨床所見は、嗜眠及び自発運動量の抑制であった。適用局所において、小さな病変及びわずかな充血が観察された。雄及び雌ラットに、技術的に発生可能な最大濃度の 338 mg/m<sup>3</sup> で、吸入暴露させると、4 時間では、良好な忍容性が認められ、毒性兆候は、観察されなかった(Pauluhn, 1985b)。

ラットの中枢神経系に対する影響の可能性について、フルメトリンを 0、1、3 又は 10 mg/kg 体重の用量で、処置した後、平板からの滑落する角度を測定することによって調べた。処置前及び処置後 1-24 時間までの様々な時間で測定したところ、フルメトリンの投与に関係した平板角度の減少は、観察されなかった(Bomann, 1995a)。ウサギを用いた皮膚刺激性及び眼刺激性試験では、フルメトリン酸の影響は認められなかった(Pauluhn, 1985b)。

ネズミチフス菌(*S. typhimurium* TA98)を用いた復帰変異試験では、フルメトリン酸の変異原性は認められなかった (Herbold, 1984a)。

ラット(Wistar)は、フルメトリン酸を、0、30、100 又は 300 ppm の用量で、4 週間、混餌投与された。毒性に関する臨床所見又は、摂餌量又は体重増加に関する影響は、見られなかった。また、血液学、臨床化学又は剖検による肉眼所見においては、投与に関係した変化は認められなかった。さらに、投与に関係した組織学的変化も、認められなかった。無毒性量(NOEL)は、最高用量の 300 ppm(27 mg/kg 体重相当)であった (Bomann, 1995b)。

### 3. ヒトにおける観察所見（原文 p.9）

ヒトにおけるフルメトリンによる全身中毒の症例報告については、本会議では入手できなかった。しかし、他のピレスロイドによる中毒症例の報告がある。他のアルファ-シアノピレスロイド類(alpha-cyano pyrethroids) (デルタメトリン:deltamethrin\*、フェンバレレート:fenvalerate、シペルメトリン:cypermethrin)に関する573件の中毒症例を調べてみると、職業的に不適切に製剤を使用した場合や、自殺未遂、又は事故による中毒であった。製剤を皮膚に接触させた症例では、中毒症状は、顔面の灼熱感、刺痛、丘疹及び皮膚炎であった。また、軽度の中毒症例では、めまい、頭痛、悪心、食欲不振及び脱力感であった。中度の中毒症例では、徴候及び症状は、より重症化して、意識消失及び四肢の筋攣縮の状態が観察された。死亡例としては、7例が記載されているが、2例は誤診及び不適切な治療に起因するものである。ほとんどの患者は、6日以内に回復した。より重症化した症例では、回復するまでに55日を必要とした。治療は、対症療法及び支持療法からなるものであった。遅発性合併症は認められなかった(He et al., 1989)。フルメトリンは、これまでに調べられた化合物とは異なった作用を有すること検討するための根拠は、得られていない。

\*原文では、delamethrin であるが deltamethrin として訳した。

### コメント（原文 p.9）

フルメトリンは、調べられたすべての動物種において、経口投与された場合、完全ではないが、迅速に吸収された。投与の2日後では、ラットの組織中濃度は、3-50倍、血液中濃度よりも低かった。肺は、他の組織より高い濃度を示し、中枢神経系は、最も低い濃度であった。主たる排泄は、糞中であった。主要な代謝物は、フルメトリン酸(flumethrin acid)であった。フルメトリン酸は、ラットにおける急性毒性試験及び4週間混餌投与試験において、親物質に比較すると、明白に、毒性が減弱された。また、フルメトリン酸は、細菌に復帰突然変異を誘発しなかった。

フルメトリンの実験動物における急性経口毒性は低い。報告されている毒性発現の多くは、集合的に、流涎症候群を伴った舞蹈病アテトーゼ(choreoathetosis)として知られており、アルファ-シアノ-2-フェノキシベンジルアルコール基(alpha-cyano-2-phenoxybenzyl alcohol group)を含有する他の殺虫性ピレスロイドによっても発症する。急性皮膚適用の場合、フルメトリンの毒性は低く、臨床所見は経口投与の後に見られたものと同一であった。

フルメトリンの1%滴下用製剤(pour-on formulation)を、5 mL/kg 体重の用量で、皮膚に適用した場合、急性毒性の兆候は、認められなかった。皮膚及び眼刺激性試験においては、活性物質は、刺激性を有しないことが分かった。フルメトリンの1%滴下用製剤(pour-on formulation)を用いた局所刺激性試験において、一過性に、軽度な皮膚変化(主として、かろうじて認めることができる紅斑及び/又は腫脹)が見られたが、眼の粘膜には変化が認められなかった。WHO は、急性毒性に関して、フルメトリンを分類していない。

フルメトリンを、ラットに、0、10、40 又は 160 ppm の用量で、3ヶ月間、及びイヌに、0、25、50、100 又は 200 ppm の用量で、混餌投与した場合、無毒性量(NOAEL)は、ラットでは、10 ppm(0.7 mg/kg 体重/日相当)及びイヌでは、25 ppm(0.88 mg/kg 体重/日相当)であった。両方の動物種において、最も明白な所見は、皮膚変性であったが、これは、フルメトリンによって引き起こされた原発性皮膚炎によるものではなく、頻繁にひっ掻いたことによって付随的に生じた出血によるものであり、ある症例では炎症によるものであった。アルファ-シアノピレスロイド類(alpha-cyano pyrethroids)は、感覚異常(paraesthesia)を引き起こすことが知られているので、これがもっとも可能性の高い皮膚病変の原因であると見なされている。毒性試験からは、フルメトリンの免疫毒性、例えば、白血球数又は、その他の関連する組織(胸腺及び脾臓)への影響を証明することは出来なかった。

妊娠 6-15 日のラット及び妊娠 7-19 日のウサギを用いて、それぞれ 0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日及び 0、0.5、1.7 又は 6 mg/kg 体重/日の用量で、発生毒性試験が行われた。その結果、母動物に毒性が出現する用量まで拡大しても、フルメトリンが催奇形性を有する証拠は得られなかった。両方の動物種では、同様に、母体毒性を誘発する用量で、ある種の胎児毒性が観察された。無毒性量(NOAEL)は、ラット及びウサギでは、それぞれ 0.5 mg/kg 体重/日及びウサギでは 1.7 mg/kg 体重/日であった。

ラットに、フルメトリンを、0、1、5 又は 50 ppm の用量で、混餌投与した 2 世代生殖毒性試験の結果からは、フルメトリンの一次生殖毒性を示唆する結果は得られなかった。最高用量における児の生存率の減少及び体重増加抑制、ある種の姿勢及び行動の変化は、母体毒性に付随した毒性の可能性があった。無毒性量(NOAEL)は、5 ppm(0.36 mg/kg 体重/日相当)であった。

現在使用されているフルメトリンの異性体混合物を用いた長期毒性試験又は発がん性試験は、実施されていない。しかしながら、ラットを用いて、低トランス-Z 含量のフルメトリンを 0、2、10、50 又は 250 ppm の用量で、混餌投与した 2 年間の試験については、入手可能であった。ラットには、50 及び 250 ppm で、皮膚病変が発生し、250 ppm では、雄ラットに胆管の軽度増殖が見られた。担がんラット数の増加はなく、また、具体的に、腫瘍の発生頻度も増加しなかった。

本会議では、以下の毒性所見について検討した。

- (i) 低トランス-Z 含量のフルメトリンについては、がん原性の可能性はない。
- (ii) 同様に、他のピレスロイド類、例えば、シハロトリン(cyhalothrin) (WHO, 1990a)、シペルメトリン(cypermethrin) (WHO, 1989a)、フェンバレレート(fenvalerate) (WHO, 1990d)及び関連するレスメトリン類(resmethrins) (WHO, 1989b)についても、がん原性の可能性はない。
- (iii) ペルメトリン(permethrin) (WHO, 1990b)を用いた処置により、3 試験において、雌マウスでは、肺腫瘍の発生頻度が微増したが、ラット又は雄のマウスでは、肺腫瘍の発生頻度は増加しなかった。
- (iv) デルタメトリン(deltamethrin) を用いた処置により、1 試験において、ラットに、詳細不明であるが、甲状腺

腺腫(thyroid adenomas)との関連性が報告されたが、他の試験では、マウス又はいずれの動物種においても、腫瘍は誘発されなかった(WHO, 1990c)。

(v) フルメトリンの遺伝毒性に関しては、多岐の評価項目にわたって調べられた多数の良く管理された試験がある。その結果、フルメトリンは、遺伝毒性の可能性を有さない。

(vi) フルメトリンは、感作性の可能性を有さない。

(vii) 投与期間が 13 週間までの試験においては、前がん性変化は認められていない。本会議では、現在使用されているフルメトリンの異性体混合物中に存在するトランス-Z 異性体のがん原性の可能性が、低トランス-Z 含量の製品を用いて、評価されたことを考慮した。

フルメトリンの中毒用量をラットに経口投与すると、神経系の機能障害を引き起こす。しかし、影響は、速やかで、可逆的であり、中枢又は末梢神経系への形態的障害を伴わない。

実験動物を用いた薬理学的試験では、生体機能に障害を与える可能性について、証拠は得られなかった。子牛及び牛におけるフルメトリンの耐容性を確立する試験では、動物が適用部位を舐めた場合でさえも、有意な影響を示さなかった。

2 世代生殖毒性試験における無毒性量(NOEL)の 0.36 mg/kg 体重/日に基づいて、100 倍の安全係数を用いて、一日摂取許容量(ADI)として、0-0.004 mg/kg 体重/日が割り当てられた。

## 毒性学的評価 (原文 p.10)

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット:10 ppm(0.7 mg/kg 体重/日相当) (13 週間及び 15 週間毒性試験)

5 ppm(0.36 mg/kg 体重/日相当) (2 世代生殖毒性試験)

0.5 mg/kg 体重/日(発生毒性試験における母体毒性)

ウサギ:1.7 mg/kg 体重/日(発生毒性試験における母体毒性及び胎児毒性)

イヌ:25 ppm(0.88 mg/kg 体重/日相当)(13 週間毒性試験)

ヒトに関する一日摂取許容量の推定

0-0.004mg/kg 体重

本化合物に関して、継続的に評価をするために、有用な情報を提供できることが予想される試験

げっ歯類、イヌ又は暴露を受けたヒト被験者における計画中又は進行中の試験結果

フルメリンの食物経路又は非食物経路の暴露に関するガイダンス値を推定するための毒性学的基準

## 暴露

### 関連投与経路、試験系、動物種、結果、特記事項

短期 (1-7 日)	経口、毒性、ラット	LD50 = 41-3849 mg/kg 体重、媒体に依
存	経皮、毒性、ラット	LD50 > 2000 mg/kg 体重
	吸入、毒性、ラット	LC50 = 225 mg/m <sup>3</sup>
	経皮、刺激性、ウサギ	刺激性なし
	点眼、刺激性、ウサギ	刺激性なし
	経皮、感作性、モルモット	感作性なし
中期 (1-26 週間)	反復経口、15 週間、毒性、ラット	NOAEL = 0.7 mg/kg 体重/日
	反復経口、13 週間、毒性、イヌ	NOAEL = 0.88 mg/kg 体重/日
	反復経口、生殖毒性、ラット	NOAEL = 0.36 mg/kg 体重/日、体重増
加抑制		(成熟動物)
	反復経口、発生毒性、ラット	NOAEL = 1 mg/kg 体重/日、発生毒性
	反復経口、発生毒性、ウサギ	NOAEL = 1.7 mg/kg 体重/日、母体毒性、
発生		毒性
長期 (> 1 年)		
	反復経口、2 年、毒性、発がん性、ラット	NOAEL = 0.5 mg/kg 体重/日、
皮膚病変、発が		
ん性なし		

## 引用文献

フルメトリン及びフルメトリン製剤に関する毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果（媒体/製剤）
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 100 (in water/Cremophor EL) 雌 ≥ 100
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 56 (in water/Cremophor EL) 雌 41
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 911 (in arachis oil) 雌 662
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 3849 (in miglyol) 雌 2248
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 302 (in 1:10 acetone:arachis oil) 雌 138
急性毒性(経皮)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 2000 (in corn oil) 雌 > 2000
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 20 (1% pour-on formulation) 雌 > 20
急性毒性(経口)	マウス	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 20 (1% pour-on formulation) 雌 > 20
急性毒性(経皮)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 5 (1% pour-on formulation) 雌 > 5
急性毒性(経皮) <sup>a</sup>	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 5 (1% pour-on formulation) 雌 > 5
急性毒性(腹腔内)	マウス	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 approx. 1 (1% pour-on formulation) 雌 approx. 5
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 500-< 2000 (Bayticol EC 6% in Solvesso 200) 雌 > 500-< 2000
急性毒性(経皮)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 5000 (Bayticol EC 6% in Solvesso 200) 雌 > 5000
急性毒性(経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 2000 (Bayvarol strips: 0.55 g Bayticol/100g) 雌 > 2000
急性毒性(経皮)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 > 5000 (Bayvarol strips: 0.55 g Bayticol/100g) 雌 > 5000
急性毒性(吸入・4時間)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 雄 approx. 3000 (Bayticol EC 7.5%) 雌 > 2934

試験の種類	供試動物等	投与量	結果 (媒体/製剤)
短期毒性(混餌・13週間)	ラット (雄/雌)	0, 10, 50, 250/150 ppm (3週間以降は150 ppm)	250:(雄/雌)死亡,体重減少, 摂餌量, 飲水量減少 >50:皮膚病変 NOAEL=10 ppm(雄: 0.7 mg/kg 体重/日相当, 雌: 0.8 mg/kg 体重/日相当)
短期毒性(混餌・15週間)	ラット (雄/雌)	0, 10, 40, 160 ppm	160:(雄/雌)体重減少, 立毛, 自発運動量の増加/低下, 痙性歩行/よろめき歩行, 皮膚病変, 赤血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン濃度の低下, 白血球数増加. リンパ球減少, 好中球増加, 蛋白質, アルブミンの減少, 脾臓の骨髓造血亢進 (雄)コレステロール濃度, 尿蛋白量の低下, (雌)尿蛋白量増加, 尿量減少, 尿比重増加 NOAEL=10 ppm(0.7 mg/kg 体重/日相当)
短期毒性(混餌・13週間)	イヌ (雄/雌)	0, 25, 50, 100, 200 ppm	200:摂餌量, 体重増加の減少, 血中尿素上昇 >=50:薄毛, 脱毛, 頸部, 背部, 尾部, 耳, 四肢に滲出液, 潰瘍性痂皮 NOAEL=25 ppm(雄:0.88 mg/kg 体重/日, 雌: 0.94 mg/kg 体重/日相当)
短期毒性(強制経口・単回)	子牛	1%フルメトリン製剤:50 mL	毒性影響なし
短期毒性(経皮・単回)	子牛	4 mg/kg 体重	毒性影響なし
短期毒性(経皮・単回)	若齢牛	4 mg/kg 体重	毒性影響なし
短期毒性(経皮・単回)	妊娠した乳牛	4 mg/kg 体重	(母/児)影響なし
長期毒性(混餌・2年間)	ラット (雄/雌)	0, 2, 10, 50, 250 ppm(低トランス-Z異性体含量)	250:(雄雌)成長遅延, 体重減少, 皮膚病変, 腎臓の相対重量増加, 潰瘍性皮膚炎 50:(雄雌) 潰瘍性皮膚炎 NOAEL=10 ppm(雄:0.5 mg/kg 体重/日, 雌:0.6 mg/kg 体重/日)
2世代生殖毒性(混餌)	ラット (雄/雌)	0, 1, 5, 50 ppm	50:(雄雌)(親動物)皮膚病変,摂餌量の減少, 体重増加の減少 (児動物) 生存率低下, 体重増加抑制, 痙攣, うずくまり姿勢, 後部姿勢のこわばった肢, 鳩胸, 低体温 NOAEL=(親動物・児動物) 5 ppm(雄:0.36 mg/kg 体重/日, 雌:0.40 mg/kg 体重/日)
発生毒性(経口)	ラット(妊娠6-15日)	0, 0.5, 1, 2 mg/kg 体重/日	2:(母動物) 摂餌量, 体重増加の減少 (児動物) 胎盤重量, 胎児重量の低下, 頭蓋骨の骨化減少 >=1:(母動物) 流涎, 流涙, 活動低下, 活性の減少, 運動失調, 眼瞼下垂 NOAEL=(親動物) 0.5 mg/kg 体重/日 NOAEL=(児動物) 1 mg/kg 体重/日 催奇形性なし
発生毒性(経口)	ウサギ(妊娠7-19日)	0, 0.5, 1.7, 6 mg/kg 体重/日	6:(母動物) 摂餌量の減少及び体重減少 (児動物) 胎児体重の低下 NOAEL=1.7 mg/kg 体重/日催奇形性なし
発がん性			該当する試験なし

試験の種類	供試動物等	投与量	結果 (媒体/製剤)
変異原性(復帰突然変異, in vitro)	ネズミチフス菌 (TA98,100, 1535, 1537)	5000-15625 ug/plate (誘発濃度)	陰性(+/-S9) 結論付けられない(-S9) 弱い陽性(+S9) (表 2 参照)
変異原性(復帰突然変異, in vitro)	酵母 (D7)	10000 ug/mL (誘発濃度)	陰性(+/-S9) (表 2 参照)
変異原性(細胞突然変異, in vitro, tk 遺伝子座)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞)	1000 ug/mL (誘発濃度)	陰性(+/-S9) (表 2 参照)
変異原性(細胞突然変異, in vitro, hprt 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺(V79 細胞)	100 ug/mL (誘発濃度)	陰性(+S9) 結論付けられない(-S9) (表 2 参照)
変異原性(染色体異常, in vitro)	チャイニーズハムスター肺(V79 細胞)	125 ug/mL (誘発濃度)	陰性(+/-S9) (18-, 30-時間サンプリング) (表 2 参照)
変異原性(不定期 DNA 合成, in vitro)	ラット肝臓細胞	300 ug/mL (誘発濃度)	陰性(-S9) 試験されていない(+S9) (表 2 参照)
変異原性(染色体異常, in vitro)	ヒトリンパ球 (初代培養)	1000 ug/mL (誘発濃度)	陰性(+/-S9) (24-時間サンプリング) (表 2 参照)
変異原性(小核試験, 経口, in vivo)	マウス	1000 mg/ kg 体重 × 1	陰性 (24, 48-, 72-時間サンプリング) (表 2 参照)
変異原性(小核試験, 腹腔内, in vivo)	マウス	1000 mg/ kg 体重 × 1	陰性 (16-, 24-, 48-時間サンプリング) (表 2 参照)
変異原性(復帰突然変異, in vitro)	ネズミチフス菌(TA98)	15000 µg/plate (誘発濃度)	フルメトリン-trans-Z-1 異性体 陰性(+/-S9) (表 2 参照)
変異原性(復帰突然変異, in vitro)	ネズミチフス菌(TA98)	15000 µg/plate (誘発濃度)	フルメトリン-trans-Z-2 異性体 陰性(+/-S9) (表 2 参照)
その他			該当する試験なし
一日摂取許容量 (ADI)			0-0.004mg/kg 体重

a 表面に傷をつけられた皮膚

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CI	confidence interval	信頼区間
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際癌研究機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
LC <sub>50</sub>	50% Lethal Concentration	半数致死濃度
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
WHO	World Health Organization	世界保健機関