

平成 27 年 9 月 9 日

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 25 年 12 月 20 日付け厚生労働省発食安 1220 第 12 号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたフルメトリンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

フルメトリン

2015年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験（ラット①、吸収・分布・排泄）	8
(2) 薬物動態試験（ラット②、吸収・分布・排泄）	9
(3) 薬物動態試験（ラット③、吸収・排泄）	9
(4) 薬物動態試験（ラット④、分布）	9
(5) 代謝試験（ラット⑤）	10
(6) 代謝試験（ラット及び牛）	11
(7) 薬物動態試験（牛及び乳汁）	12
(8) 薬物動態試験（羊）	16
(9) 薬物動態試験（鶏及び鶏卵：分布及び卵中移行）	18
2. 残留試験	18
(1) 残留試験（牛）	18
(2) 残留試験（羊）	20
(3) 残留試験（鶏及び鶏卵）	21
(4) 残留試験（乳汁：牛、山羊及び羊）	25
(5) 残留試験（はちみつ及びミツロウ）	27
(6) 残留マーカーについて	29
3. 遺伝毒性試験	29
(1) 遺伝毒性試験（フルメトリン及び異性体）	29
(2) 遺伝毒性試験（代謝物 V）	30
4. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）	30

(2) 急性毒性試験 (溶媒の影響) <参考資料>	31
(3) 急性毒性試験 (異性体)	32
(4) 急性毒性試験 (代謝物 V)	32
5. 亜急性毒性試験	32
(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	32
(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	33
(3) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)	33
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	34
(5) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット)	35
(6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ①)	36
(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ②) <参考資料>	37
(8) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 V)	38
6. 慢性毒性及び発がん性試験	38
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット・低トランス-Z体)	38
(2) 106 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	39
(3) 79 週間発がん性試験 (マウス)	41
7. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	43
(2) 発生毒性試験 (ラット①)	44
(3) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	44
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
8. その他の試験	45
(1) 皮膚及び眼刺激性並びに皮膚感作性	45
(2) 神経毒性	46
(3) 薬物代謝酵素に対する影響	47
(4) 忍容性試験 (牛) <参考資料>	48
(5) 忍容性試験 (羊及び山羊) <参考資料>	48
10. ヒトにおける知見	48
11. 薬理学的影響	49
(1) 抗アレルギー及び偽アレルギー活性 (マウス)	49
(2) 気管支活性影響 (摘出モルモット気管)	49
(3) 血中のグルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響 (ラット)	49
(4) 胃腸管に対する影響 (ラット)	49
(5) 血液学的及び心臓血管に対する影響 (ラット及びイヌ)	49
(6) 利尿作用 (ラット)	50
III. 食品健康影響評価	51
1. 国際機関等における評価について	51
(1) JMPR における評価	51

(2) EMEA における評価	51
(3) 豪州における評価	51
2. 毒性学的影響について	52
(1) 遺伝毒性試験	52
(2) 急性毒性試験	52
(3) 亜急性毒性試験	52
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	52
(5) 生殖発生毒性試験	53
(6) 神経毒性について	53
3. 食品健康影響評価について	53
・表 45 Jmpr 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	55
・別紙 1：代謝物等略称	56
・別紙 2：検査値等略称	57
・参照	58

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2013年 12月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安1220第12号）、関係資料の接受
2014年 1月 7日 第499回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 1月 24日 第161回動物用医薬品専門調査会
2014年 9月 19日 第169回動物用医薬品専門調査会
2015年 8月 4日 第572回食品安全委員会（報告）
2015年 8月 5日から9月3日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 9月 9日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)		
山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

要 約

寄生虫駆除剤である「フルメトリン」(CAS No.69770-45-2)について、JMPR 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（ラット、牛、羊及び鶏）、残留（牛、羊、鶏等）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）等の試験成績である。

フルメトリンは、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験又は発がん性試験の結果から発がん性はみられていないことから、フルメトリンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）の設定が可能であると判断した。

フルメトリンの各種毒性試験の結果から得られた無毒性量（NOAEL）のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の皮膚病変及び体重増加抑制並びに児動物の生存率の低下及び体重増加抑制を指標とした 5 ppm（雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当）であった。この試験における最小毒性量（LOAEL）は 50 ppm で、公比は 10 であった。一方、マウスを用いた 79 週間発がん性試験では、皮膚病変等をエンドポイントとする NOAEL 3 ppm（雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日）が得られている。この試験における LOAEL は 15 ppm で、公比は 5 であった。前者の試験は公比が開いていること及び後者の試験はより長期の毒性試験であることから、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL 3 ppm（0.39 mg/kg 体重/日）を ADI の根拠とすることが適切と判断した。

以上のことから、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL 0.39 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、ADI を 0.0039 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルメトリン

英名：Flumethrin

3. 化学名

CAS (No. 69770-45-2)

英名：3-[2-Chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylic acid cyano(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl ester (参照 2)

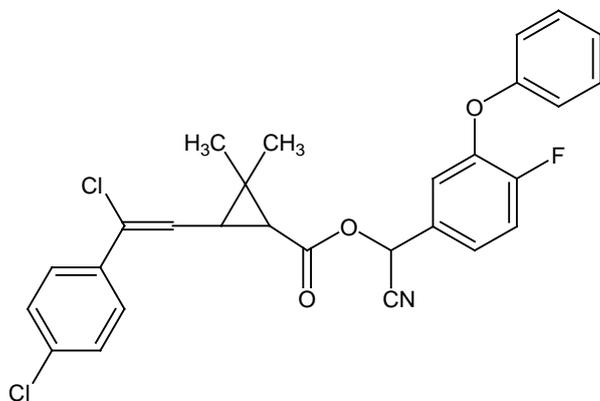
4. 分子式

$C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$ (参照 2)

5. 分子量

510.39 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

フルメトリンはII型合成ピレスロイドの外部寄生虫駆除剤である。神経の興奮期では通常、神経細胞膜のナトリウム透過性が一過性に亢進するが、フルメトリンはフェノキシフルオロベンジルアルコール構造中の α -シアノ基がナトリウムの透過性を持続的に亢進させる。これにより、駆虫効果が得られると考えられている。(参照 3)

フルメトリンは8種の異性体を有する。現在、生産・使用されているフルメトリンは、組成の90%以上がトランス-Z1異性体及びトランス-Z2異性体から成り、生産工程の副産物として、シス-Z異性体：2%未満及びトランス-E異性体：1%未満を含む。(参照 4、5) また、トランス-Z1異性体とトランス-Z2異性体の割合は、55対45と報告されている。(参照 3、6)

海外では、欧州等で動物用医薬品として、牛、羊、山羊等のダニ、シラミ等の防除を目的に、噴霧剤、ポアオン¹（滴下）剤又は薬浴剤が使用される。また、ミツバチのバロア病²の治療にフルメトリンを浸み込ませた板（strips）³が用いられる。（参照 3、4）

日本では、牛、鶏等の外部寄生虫駆除を目的とした、皮膚投与剤（塗布、散布、経皮等）が承認されている。（参照 7）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値⁴が設定されている。（参照 1） また、本剤を含む製剤の用法及び用量の追加の承認事項変更の承認申請に係る残留基準値の設定要請がなされている。

¹ pour-on：殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。（参照 8）

² ミツバチヘギイタダニの寄生により、みつばち特に養蜂用セイヨウミツバチに強い病原性を示す。幼虫は発育障害、死亡、成虫は腹部の萎縮、翅のねじれ・縮みなどの奇形、飛翔回数や時間の減少等の症状を呈する。（参照 9）

³ プラスチック製の短冊状のシート。巣箱内に懸垂して使用する。

⁴ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JMPR 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等を基に、フルメトリンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~16)

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

各種代謝及び残留試験で用いられたフルメトリンの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。

略称	標識位置
[F-phenyl- ¹⁴ C]標識フルメトリン	フルオロフェニル環の 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[Cl-phenyl- ¹⁴ C]標識フルメトリン	クロロフェニル環の 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C 標識フルメトリン	標識位置不明のもの

薬物動態試験の一部及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ではトランス-Z 異性体の割合が低い、低トランス-Z 体フルメトリン (以下「低トランス-Z 体」という。) が用いられた。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット①、吸収・分布・排泄)

ラット (Wistar 系) に [Cl-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリン (溶媒: 5% Cremophor EL 含有生理食塩水溶液) を表 1 の投与計画のとおり投与して、薬物動態試験が実施された。(参照 4)

表 1 投与計画

計画	動物種	投与経路	投与量
a	ラット (雌雄)	単回経口投与	1 mg/kg 体重
b	ラット (雄)		5 mg/kg 体重
c		7 日間経口投与	1 mg/kg 体重/日
d	胆道挿管ラット (雄)	十二指腸内投与	1 mg/kg 体重

① 吸収及び排泄

十二指腸内投与時 (計画 d) では、投与量の約 75% が吸収され、77~88% は糞中に排泄された。吸収後は大部分が胆汁中に排泄され、約 2% のみが尿中に排泄された。(参照 4)

② 血中薬物動態

血漿中濃度は、投与 2~3.5 時間後に C_{max} の 25~75% に上昇し、投与 8 時間後に C_{max} に達した。 $T_{1/2}$ は 130~160 時間であり、血漿中からの放射活性の消失が緩慢で、クリアランス (12 hr·mL/kg 以下) 及び腎クリアランス (1.2 hr·mL/kg 以下) は低かった。

反復経口投与時 (計画 c) では、放射活性は血漿中に蓄積し、投与 7 日後には血漿中濃度が約 10 倍に上昇した。投与を中止すると、血漿中濃度は非常に緩やかに低下し、

$T_{1/2}$ は約 155 時間であった。(参照 4)

③ 分布

放射活性の最高濃度は血漿中でみられた。投与 48 時間後の組織中濃度は血漿中濃度の 1/50~1/3 で、特に、脾臓、脂肪、脳及び骨中で低かった。定常状態下の分布容積は、身体容積の 25~44%であったことから、血漿から末梢への分配は限定されていると考えられた。相対的に平均滞留時間が長く (190~235 時間)、胆汁排泄前の血漿中への再分配もまた緩慢であった。投与 7 日後においても、投与量の 9~20%が体内 (消化管を除く) に存在していた。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (ラット②、吸収・分布・排泄)

ラット (系統等不明) に[Cl-phenyl- 14 C]標識フルメトリン (溶媒: 5% Cremophor 水溶液) 又は[F-phenyl- 14 C]標識フルメトリンを経口投与 (フルメトリンとして 1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

[Cl-phenyl- 14 C]標識フルメトリン投与では、投与後 24 時間に 68%が糞中に、約 2%が尿中に排泄された。[F-phenyl- 14 C]標識フルメトリン投与では、投与量の 45%が尿中に、残りが糞中に排泄された。雄より雌で、高い割合のフルメトリンを吸収すると考えられた。[F-phenyl- 14 C]標識フルメトリンの血漿 $T_{1/2}$ は 8 時間であった。(参照 3)

ラット (雌雄) に 14 C 標識フルメトリンを経口投与 (1 mg/kg 体重) したところ、定常状態の分布容積は約 0.4 L/kg で、大部分の放射活性は投与 312 時間後まで胃に残留した。(参照 3)

ラット (8 匹) に[Cl-phenyl- 14 C]標識フルメトリンを反復経口投与 (1 mg/kg 体重/日) したところ、血漿中に放射活性の蓄積がみられた。(参照 3)

(3) 薬物動態試験 (ラット③、吸収・排泄)

ラット (系統等不明) に[F-phenyl- 14 C]標識フルメトリンを経口、静脈内及び十二指腸内投与 (用量不明) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与では、投与量の約 50%が吸収され、その 45%が尿中に、残りは糞中に排泄された。静脈内投与では、75%が腎排泄された。経口又は静脈内投与時では投与量の約 95%以上が投与 48 時間以内に排泄された。投与 10 日後には、投与量の僅か 1%のみの検出であった。十二指腸内投与では、吸収された放射活性の約 1/3 が胆汁排泄された。(参照 6)

(4) 薬物動態試験 (ラット④、分布)

ラット (系統等不明) に[Cl-phenyl- 14 C]標識フルメトリンを単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、分布が全身オートラジオグラフィにより調べられた。

分布パターンは投与 1 時間以内に確立し、その後、放射活性濃度は緩やかに減少した。組織中濃度は、肝臓中で最も高く、脾臓、腎臓、肺、副腎皮質、軟骨、骨髄、松果体、

下垂体及び皮下脂肪においても高濃度であった。最低濃度は中枢神経系で認められた。
(参照 4) 試験の後半では、排泄器官に最も高く分布していた。(参照 6)

(5) 代謝試験 (ラット⑤)

① 非標識フルメトリン

ラット (系統等不明) に非標識フルメトリンを単回経口投与 (1 g/kg 体重) し、排泄物中の代謝物が調べられた。

尿及び糞中の代謝物量を表 2 及び表 3 に示した。投与量の 33% が尿及び糞中に排泄され、糞中におけるフルメトリン並びに代謝物 I 及び V の排泄量は、投与後 3~5 日に最高となり、その後減少した。尿中では、フルメトリン及び抱合体は検出されず、代謝物 I 及び V の非抱合型の排泄量は投与後 1~2 日に最高となり、投与後 5 日以降に検出限界以下に減少した。

理論上の中間物質には、分子のアルコール部分から生成されるシアノヒドリン及びその酸化物である 4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒドが含まれるが、安定でないため検出されにくいと考えられた。(参照 6、10)

表 2 ラットにおける非標識フルメトリンの経口投与後の尿中代謝物量 (µg)

代謝物	投与後日数 (日)						合計
	1	2	3	4	5	6	
I	392	395	325	185	143	>5*	1,440
V	1,507	1,300	958	1,126	130	>1**	5,021

* : 検出限界 1.0 ppm \doteq 5 µg、** : 検出限界 0.2 ppm \doteq 1 µg

表 3 糞中のフルメトリン及び代謝物量 (µg)

代謝物		投与後日数 (日)						合計
		1	2	3	4	5	6	
フルメトリン		28	0	15	1,400	430	7	1,920
非抱合体	I	0	3,600	3,940	44	0	0	7,644
	V	125	3,100	4,859	2,180	2,570	190	13,015
抱合体	I	3,250	2,090	3,200	5,080	49,490	9,720	72,830
	V	4,640	2,040	4,570	7,570	61,550	12,860	93,230

② [Cl-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリン

[II. 1. (1)] の試験において、糞中の代謝物が調べられた。

検出された主な放射活性物質は、未変化のフルメトリンであり、雄及び雌でそれぞれ回収された放射活性の 50% 及び約 25% を占めていた。また、代謝物 V は、雄及び雌でそれぞれ回収された放射活性の 15~18% 及び 30% を占めていた。他の代謝物は糞中から検出されなかった。(参照 4)

③ [F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリン

ラット (系統等不明) に [F-phenyl-¹⁴C] 標識フルメトリン (低トランス-Z 体) を経口

投与（用量不明）し、排泄物中の代謝物が調べられた。

尿中から 2 種の主要代謝物が検出され、これらは代謝物 I 及び II であった。また、それらのグリシン抱合体（代謝物 III 及び IV）も主要代謝物として検出されたが、投与後 0～24 及び 24～48 時間の尿中放射活性のそれぞれ 4%及び 7.4%を超えることはなかった（表 4）。（参照 4、6）

表 4 ラットにおける[F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンの経口投与後の尿中代謝物の割合 (%)

代謝物	投与後時間（時間）	
	0～24	24～48
I	35	10
II	50	80
III 及び IV	<4	<7.4

ラット（3 匹）に[F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンを単回経口投与（10 mg/kg 体重）したところ、4 種の代謝物（4-フルオロ-3-フェノキシベンジルアルコール及び代謝物 II 並びにそれぞれのグリシン抱合体）が検出された。（参照 3）

(6) 代謝試験（ラット及び牛）

ラット及び牛におけるフルメトリンの代謝経路を図 1 に示した。（参照 6）

α -シアノ-3-フェノキシベンジル基を含む他の化合物（例：フェンバレーレート）の代謝では、フェニル環は、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、チオシアン酸イオン（SCN⁻）及び二酸化炭素に変換され、3-フェノキシベンズアルデヒドは、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形成することが可能となると考えられた。（参照 4）

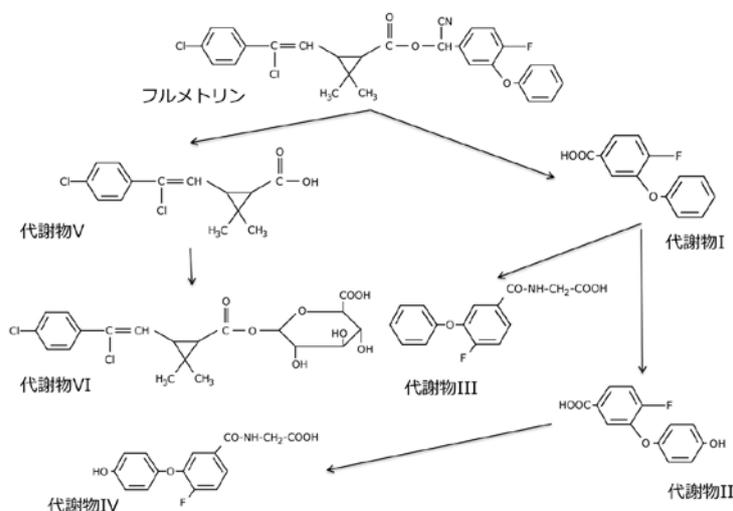


図 1 ラット及び牛におけるフルメトリンの代謝経路（参照 6 を一部改変）

(7) 薬物動態試験 (牛及び乳汁)

① 静脈内投与

a. 分布、排泄及び乳汁中移行 ([Cl-phenyl-¹⁴C] 標識フルメトリン)

泌乳牛 (体重 545 kg) 及び肉用牛 (去勢雄、体重 340 kg) に [Cl-phenyl-¹⁴C] 標識フルメトリンを単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) し、投与後 8 時間の尿、乳汁及び糞並びに投与 8 時間後の組織中の総放射活性濃度が LSC により測定された。

投与 8 時間後における回収率及び各組織中のフルメトリンの濃度をそれぞれ表 5 及び 6 に示した。(参照 6)

表 5 牛における [Cl-phenyl-¹⁴C] 標識フルメトリンの静脈内投与 8 時間後の放射活性回収率 (%)

試料		泌乳牛	去勢牛
尿		4	8
糞		0.03	0.35
組織	肝臓	21.13	4.4
	腎臓	0.22	0.28
	筋肉	7.13*	6*
	脂肪	3.1*	2.5*
	計	31.6	13.2
乳汁		0.32	
総計		35.9	21.5

*: 筋肉及び脂肪が体重のそれぞれ 30% 及び 20% を占めると仮定して算出

表 6 各組織中総放射活性濃度 (フルメトリンとして µg eq/g)

組織		泌乳牛	去勢牛
全血		1.5	1.8
血漿		2.2	2.8
肝臓		13	3.4
腎臓		0.9	1.4
筋肉	腰部	0.19	0.18
	横腹部	0.25	0.19
	round	0.30	0.23
脂肪	皮下	0.17	0.24
	大網	0.37	0.19
乳汁		0.3	

b. 代謝

上記試験の継続試験として、組織及び乳汁中の代謝物が高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー質量分析又は核磁気共鳴により測定された。(参照 6)

組織及び乳汁中のフルメトリン及び代謝物の割合及び濃度を表 7 に示した。(参照 6) 総放射活性濃度は、肝臓 (泌乳牛: 13 µg/g、去勢牛: 3.4 µg/g) で最も高く、続い

て腎臓（泌乳牛：0.88 µg/g、去勢牛：1.4 µg/g）で高かった。代謝物 V が乳汁を除く全試料から検出され、肝臓及び腎臓ではグルクロン酸抱合体（代謝物 VI）として存在していた。乳汁中では、総残留の 11.5% を占める分解産物が検出されたが、特定はされなかった。（参照 4）

表 7 組織及び乳汁中のフルメトリン及び代謝物の割合（%）及び濃度（µg/g）

試料		フルメトリン	代謝物 V	代謝物 VI	未同定代謝物	合計
肝臓	泌乳牛	%	87.1	7.0	1.0	95.1
		µg/g	11.31	0.91	0.13	12.4
	去勢牛	%	28.9	39.9	7.2	76
		µg/g	0.97	1.34	0.24	2.6
腎臓	泌乳牛	%	35.1	47.4	5.7	88.2
		µg/g	0.31	0.42	0.05	0.8
	去勢牛	%	15.5	46.5	24.8	86.8
		µg/g	0.22	0.66	0.35	1.2
筋肉	泌乳牛	%	29	57.5	/	86.5
		µg/g	0.07	0.14	/	0.2
	去勢牛	%	35.9	51.1	/	87
		µg/g	0.07	0.1	/	0.2
脂肪	泌乳牛	%	23.8	54.5	/	78.3
		µg/g	0.06	0.15	/	0.2
	去勢牛	%	27.8	59.8	/	87.6
		µg/g	0.06	0.13	/	0.2
乳汁	%	67.9	/	/	11.5	67.9
	µg/g	0.23	/	/	0.04	0.2

/：報告なし

フルオロフェニル基及び *p*-クロロフェニル基の両方を標識したフルメトリンを用いた試験は実施されていない。

牛にフルメトリン（5%含有、*N*-メチルピロリドン溶液⁵）を静脈内投与（用量不明）し、投与 4 又は 8 時間後の血清、乳汁及び組織中におけるフルメトリンの異性体（トランス-*Z*1 異性体及びトランス-*Z*2 異性体）の組成が HPLC により調べられた。

肝臓のみにおいて、トランス-*Z*2 異性体の割合が高くなると考えられた。（参照 3）

c. 乳汁中移行（非標識フルメトリン）

泌乳期の異なる乳牛 3 群（A 群：泌乳開始 1 週後、B 群：泌乳開始 4 週後、C 群：泌乳開始 8 週後）を用いて乳汁中へのフルメトリンの移行性が調べられた。各群投与牛にフルメトリン（0.5%溶液）を 1 週間隔で 6 回ポアオン投与（フルメトリンとして 1.2 mg/kg 体重/回）し、最終投与 8、19、30、42 及び 66 時間後の乳汁中のフルメト

⁵ 溶剤は、残留濃度を最大化するために用いられた。

リン濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.05 µg/mL 又は g）。
いずれの時点においても、全例で検出限界未満であった。（参照 10）

② ポアオン投与

a. 分布、排泄及び乳汁中移行（[F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリン）

泌乳牛の背部（60×15 cm²）に[F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンを単回ポアオン投与（1.77 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に採取した血液、投与 48 時間後まで 1 日 2 回搾乳した乳汁、投与 48 時間後の組織、胆嚢中胆汁及び膀胱尿中の総放射活性濃度を LSC により測定した（検出限界：脂肪 7.7 ng eq/g、骨格筋 3.9 ng eq/g）。

血漿中濃度は、投与 23 時間後に C_{max}（6.3 ng eq/mL）に達し、その後ゆっくりと減少した。乳汁中濃度は、血漿中濃度と相関しており、投与当日ではみられなかったが、投与 31 時間後に最高濃度（3 ng eq/mL）に達した。

投与 48 時間後における血液、血漿、各組織、胆汁及び尿中の総放射活性濃度を表 8 に示した。組織中濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。また、投与量の 71.6%が投与部位に残留していた。（参照 4、6、10）

表 8 牛における[F-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンの単回ポアオン投与 48 時間後の各試料中総放射活性濃度（ng eq/g 又は mL）

試料		放射活性濃度	試料		放射活性濃度
血液		2	骨格筋	前肢	—
血漿		4		臀部	—
肝臓		9		背部	—
腎臓		10		頰部	1
脂肪	腎臓	2	胆嚢中胆汁		70
	皮下（投与部位真下）	—	膀胱尿		281
	皮下（投与部位から離れた場所）	—			

a：表面を洗浄し可溶化した皮膚、—：検出限界未満

b. 分布（非標識フルメトリン）

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/kg 体重）し、投与 1、3、6、12、24、48、72、120、168 及び 336 時間後の血漿中フルメトリン濃度が HPLC により測定された（検出限界：0.03 µg/g）。

両投与群ともに、血漿中濃度は全時点において全例で検出限界未満であった。（参照 10）

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回又は 1 週間隔で 3 回ポアオン投与（いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/kg 体重/回）し、単回投与群では投与 1、8 及び 25 時間後、3 回投与群では第 1 及び 2 回投与 8 及び 152 時間後並びに第 3 回投与 1、8 及び 25 時

間後の血清中フルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界 : 0.03 µg/g)。

両投与群ともに、血清中濃度は全時点において全例が検出限界未満であった。(参照 10)

牛 [ヘレフォード種、2 歳未満、体重 235~360 kg、3 頭/時点/群 (雄 34 頭及び雌 3 頭)] にフルメトリン (0.5%又は 1%溶液) をポアオン投与 (フルメトリンとして 1、2 又は 4 mg/kg 体重) し、投与 24 又は 72 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

脂肪中濃度は、4 mg/kg 体重投与群で投与 24 時間後に最高値 (0.13 µg/g) を示し、2 mg/kg 体重投与群では、投与 72 時間後に最高値 (0.005 µg/g) を示した。(参照 11)

牛 (2 又は 3 頭/群) にフルメトリン (0.5%又は 1%溶液) を 7 日間隔で 6 回ポアオン投与 (いずれもフルメトリンとして 1.2 mg/kg 体重/回) し、最終投与 0.5 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

0.5%溶液投与群 (3 頭/時点) の脂肪の 1 例 (0.07 µg/g) を除き、全ての組織中で 0.05 µg/g 未満であった。(参照 6)

c. 代謝物 V の分布 (非標識フルメトリン)

牛 (6 頭) にフルメトリン (1%溶液) を 10 日間隔で 2 回ポアオン投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重/回) し、各組織中の代謝物 V の濃度が測定された (検出限界 : 肝臓及び脂肪 0.004 µg/g、腎臓及び筋肉 0.004 µg/g)。

結果を表 9 に示した。最高値は、最終投与 2 日後にみられ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中でそれぞれ 0.06、0.05、0.01 及び 0.04 µg/g であった。(参照 6)

表 9 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の組織中の代謝物 V 濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)					
	1	2	4	7	21	35
肝臓	<0.01、0.02、 0.03、0.04、0.05	0.02、0.03(2)、 0.04、0.05、 0.06	<0.002(2)、 <0.01、 0.01(2)、0.02	<0.004(4)、 0.01(2)	<0.004(6)	<0.004(6)
腎臓	<0.01(2)、0.02(2)、 0.03(2)	0.01(3)、0.02、 0.03、0.05	<0.01(5)、 0.03	<0.002(4)、 0.01、0.02	<0.002(6)	<0.002(6)
筋肉	<0.002、<0.01(4)、 0.01	<0.002(2)、 <0.01(3)、0.01	<0.002(2)、 <0.01(3)	<0.002(5)、 <0.01	<0.002(6)	<0.002(6)
脂肪*	<0.004、<0.01(2)、 0.02(2)、0.03	0.01、0.013、 0.02(3)、0.04	<0.004(6)	<0.004(4)、 <0.01、0.02	<0.004(6)	<0.004(6)

* : 腰部及び腎周囲

③ 薬浴 (分布)

牛 (3 頭/群) をフルメトリン溶液に薬浴 (フルメトリンとして 67 mg/L、1~4 mg/kg 体重に相当) し、薬浴 24 又は 72 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン

濃度が測定された。

投与 24 時間後の組織中濃度は 20 ng/g 未満（大部分が 5 ng/g 未満）であった。（参照 3）

④ 噴霧投与（分布）＜参考資料⁶＞

牛（3 頭/時点）にフルメトリン（7.5%溶液）を単回噴霧投与（フルメトリンとして 50、100 又は 200 mg/L）し、投与 1 及び 3 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの投与群においても、全例で 0.05 µg/g 未満であった。（参照 6）

⑤ 局所（皮膚）投与（代謝物 V の分布）

牛にフルメトリンを局所（皮膚）投与（2 mg/kg 体重）したところ、投与 1 日後の肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中代謝物 V 濃度（¹⁴C 標識フルメトリンとして）は、それぞれ 25.8、18.7、14.3 及び 8.7 ng/g であった。全組織中の代謝物 V の濃度は、投与 21 日後までに 10 ng/g 未満に低下した。（参照 3）

（8）薬物動態試験（羊）

① 静脈内投与（分布、排泄及び代謝）

羊（雌雄各 2 頭）に[Cl-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンを単回静脈内投与（1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与後 72 時間の尿及び糞、投与 24 及び 72 時間後の血漿及び組織中の放射活性濃度を測定した。

投与後 72 時間の糞及び尿からそれぞれ投与量の約 44%及び 30%の放射活性が回収された。投与 24 及び 72 時間後の血漿及び組織中放射活性濃度を表 10 に示した。（参照 12）

表 10 羊における ¹⁴C 標識フルメトリンの単回静脈内投与（1 mg/kg 体重）
24 及び 72 時間後の組織中放射活性濃度*（ng eq/g）

試料	投与後時間（時間）	
	24	72
肝臓	1,321	239
腎臓	392	91
血漿	302	86
脂肪	172	217
筋肉	61	41

*：投与 24 時間後は雌 1 例の値、投与 72 時間後の値は雌雄各 1 例の平均値

尿及び組織中の代謝物を 2 種の HPLC（方法 1 及び 2）により分析した。

尿中には 7 種の異なる代謝物がみられたが、フルメトリンは検出されなかった。尿中の主要成分は代謝物 V であり、分析方法 1 では投与量の 3.5～14.2%であったが、方法

⁶ 1 頭当たりの投与量が不明であることから参考資料とした。

2 では 4.5～16.3%であった。

肝臓及び脂肪中の総放射活性に対する抽出率及び代謝物の割合を表 11 に示した。腎臓及び筋肉中残留は非常に微量であったため、これらの組織における総残留に対するフルメトリンの比率を測定することができなかった。(参照 12)

表 11 肝臓及び脂肪中の総放射活性に対する抽出率及び代謝物の割合 (%)

組織	分析対象	投与後時間 (時間)	
		24	72
肝臓	放射活性抽出率*	87	50
	フルメトリン	7.2 (95 ng/g)	8.2 (20 ng/g)
	代謝物 V	63	29
脂肪	放射活性抽出率	—	
	フルメトリン	43.9 (76 ng/g)	62.9 (137 ng/g)
	代謝物 V	約 3	

*: 溶媒はアセトニトリル及び水、—: 報告なし

② 局所 (皮膚) 投与 (吸収、分布及び排泄)

羊 (雄 2 頭) の剃毛した背部に、[Cl-phenyl-¹⁴C]標識フルメトリンを局所 (皮膚に 1 時間接触) 投与 (3.3 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与後 24 及び 72 時間の尿及び糞中放射活性濃度を測定した。

吸収率は非常に低く、投与 24 及び 72 時間後でそれぞれ 1.7%及び 3%と推定された。血漿中濃度の最高値 (9 ng eq/g) は投与 72 時間後の個体から得られた。この個体の尿及び糞からは、投与量のそれぞれ 0.4%及び 1.6%が回収された。(参照 12)

③ 薬浴 (分布)

毛刈り 3 週前の羊 (メリノ種、2 頭/群) を 2 種の異なるフルメトリン製剤を用いて薬浴 (フルメトリンとして 60 及び 90 mg/L) し、薬浴 24 及び 72 時間後の組織中のフルメトリン濃度が HPLC により測定 (検出限界: 5 ng/g) された。

フルメトリンは脂肪のみで検出可能 (~40 ng/g) であり、フルメトリンの吸収率が低いことが確認された。(参照 12)

羊 (各 2 頭/時点) をフルメトリン (7.5%溶液) に 1 分間単回薬浴 (フルメトリンとして 60 又は 90 mg/L) し、薬浴 1 及び 3 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表 12 に示した。肝臓、腎臓及び筋肉中濃度は、いずれの投与群においても、全例で 0.005 µg/g であった。(参照 6)

表 12 羊におけるフルメトリンの薬浴後の脂肪中フルメトリン濃度 (µg/g)

溶液 (%)	薬浴濃度	投与後日数 (日)	
		1	3
7.5%	60 mg/L	0.005、0.02	<0.005(2)

	90 mg/L	<0.005、0.04	<0.005(2)
--	---------	-------------	-----------

(9) 薬物動態試験（鶏及び鶏卵：分布及び卵中移行）

産卵鶏の背部にフルメトリン製剤をポアオン投与（フルメトリンとして1.0 mg/羽、A群：製剤を0.1 mL投与、B群：製剤を流動パラフィンで10倍希釈し1.0 mL投与）し、投与12、24、36及び48時間後の血液、投与1、2、3、5、7及び14日後の鶏卵（卵黄及び卵白）並びに投与28日後の皮膚中フルメトリン濃度がHPLC（定量限界：0.03 µg/g）により測定された。なお、血漿は各群において各時点、個体番号順に3試料を、卵黄、卵白及び皮膚は各群において個体番号順に3試料を分析した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点において、全例で定量限界未満であった。

卵白及び卵黄中濃度は、A群では全時点において全例で定量限界未満であったが、B群では投与5日後の卵黄に1例で検出（0.03 µg/g）された。

皮膚中濃度を表13に示した。フルメトリンはA群で2例から、B群では1例から検出された。（参照13）

表13 鶏におけるフルメトリン製剤のポアオン投与28日後の皮膚中フルメトリン濃度（µg/g）

投与群	試料番号		
	1	2	3
A（非希釈）	0.04	0.06	<0.03
B（10倍希釈）	<0.03	<0.03	0.10

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① ポアオン投与

牛（87頭）にフルメトリンをポアオン投与（1.9又は3.8 mg/kg体重）し、残留試験が実施された。投与21、35、49、63、91、119及び147日後の投与部位の皮下脂肪及び腎臓周囲脂肪中のフルメトリン濃度がHPLC（UV）により測定された。

試験期間中（投与21～147日後）における平均濃度は、腎臓周囲脂肪中で0.026～0.048 µg/g、皮下脂肪中で0.004～0.01 µg/gの範囲であった。（参照11）

② ポアオン投与

牛（3～6頭/時点）にフルメトリン（1%溶液）をポアオン投与（フルメトリンとして1.5～3.6 mg/kg体重/回）し、残留試験が実施された。投与は単回又は2回（3～21日間隔）投与で実施された。脂肪（腰部及び腎周囲）中のフルメトリン濃度を測定した。

結果を表14に示した。（参照6）

表 14 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の脂肪中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与方法	試料	最終投与後日数 (日)						
		2	4	7	10	15	21	30
単回	腰部	<0.005(3)	0.023、 <0.005、 0.029	0.013、 0.011、 0.008	<0.005、 0.014、 0.009	0.011(2)、 0.007	0.006、0.008、 0.040、0.017、 0.010、0.029	0.020、 0.008(2)
	腎周囲	<0.005(3)	0.032、 <0.005、 0.026	0.015(2)、 0.020	<0.005、 0.019、 0.014	0.012、 0.014、 0.034	0.014(2)、0.021、 0.11、0.024、 0.042	0.027、 0.029、 0.011
7日 間隔 ・ 2回 ^a	腰部	0.015、 0.014、 0.013	0.028、 0.025、 0.023	0.031、 0.018、 0.019	0.022(2)、 0.029	0.052、 0.020(2)	0.017、0.011、 0.016、0.015、 0.022、0.019	0.014、 0.017、 0.020
	腎周囲	0.04、 0.034、 0.023	0.058、 0.022、 0.035	0.037、 0.036、 0.022	0.044、 0.038、 0.097	0.14、 0.038、 0.035	0.036、0.026(2)、 0.049、0.054、 0.033	0.027、 0.030、 0.027

() 内は例数

a: この試験群では、豪州で定められている2回目の投与までの休薬期間(10~21日)が設定されたが、実際の日数については不明。

③ 薬浴

牛(3頭/時点)をフルメトリンに14日間隔で4回薬浴(フルメトリンとして75 mg/L)し、薬浴3、7及び14日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの時点においても、全例で0.1 µg/g未満であった。(参照6)

④ 噴霧投与 <参考資料⁷⁾>

牛(2頭/時点)にフルメトリンを14日間隔で4回噴霧(フルメトリンとして30 mg/L)投与し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの時点においても、全例で0.05 µg/g未満であった。(参照6)

⑤ 噴霧及び局所(皮膚)投与 <参考資料⁸⁾>

牛(頭数不明)に表15に示す試験設定で噴霧又は局所(皮膚)投与し、組織(詳細不明)中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの試験においても、50 ng/g未満であった。(参照3)

表 15 試験設定

試験	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/回)	投与間隔 (日)	投与回数 (回)	休薬
A	噴霧	1.2	14	3	3日間
B	局所(皮膚)	1.2	7	5	12時間

⁷⁾ 1頭当たりの投与量が不明であることから、参考資料とした。

⁸⁾ 被験動物数及び測定対象試料が不明であることから、参考資料とした。

C	噴霧	1.5	—	5	—
---	----	-----	---	---	---

—：56日間にわたり試験を実施。投与間隔及び休薬期間は不明。

⑥ 局所（皮膚）投与

牛（2頭/群）にフルメトリン（1%溶液）を14日間隔で局所（皮膚）投与（フルメトリンとして2 mg/kg 体重）し、最終投与1～28日後までの組織中のフルメトリン濃度が測定された。

フルメトリンは脂肪中に最も長期間残留し、最終投与1～28日後において約60 ng/gの一定の濃度を維持した。肝臓、筋肉及び腎臓中濃度は、最終投与7日後には検出されなかった（10 ng/g 未満）。（参照 3）

（2）残留試験（羊）

① 薬浴

羊（交雑種、雌4頭/時点）をフルメトリン製剤（浸漬剤）で薬浴（フルメトリンとして70 mg/L）し、薬浴12、24及び48時間後並びに4及び7日後の組織中のフルメトリン濃度がHPLCにより測定された（定量限界：20 ng/g、検出限界：10 ng/g）。羊毛の長さに関する詳細な情報は得られていない。

腎臓、筋肉及び大網脂肪中濃度は、全例で検出限界未満であった。肝臓中では、薬浴24時間後の1例（20 ng/g）及び薬浴4日後の1例（20 ng/g）のみで検出可能であった。皮下脂肪中では、薬浴12時間後（30 ng/g）、24時間後（10 ng/g）及び4日後（20 ng/g）のそれぞれ1例で検出された。（参照 12）

② ポアオン投与

羊（品種不明、雌及び去勢雄、毛の長さ3～3.5 cm、3頭/時点）にフルメトリンをポアオン投与（2 mg/kg 体重）し、投与12、14、24、48及び72時間後の組織中のフルメトリン濃度がHPLCにより測定された（検出限界：50 ng/g）。

投与14時間後の脂肪1例で60 ng/gが検出された。他の組織中濃度は全例で検出限界未満であった。（参照 12）

羊（品種、性別及び毛の長さ不明、2頭/時点）にフルメトリンをポアオン投与（1 mg/kg 体重）し、投与1、3、5、7及び10日後の組織中のフルメトリン濃度がHPLCにより測定された。

腎臓中濃度は全例で定量限界（2 ng/g）未満であった。組織中濃度の最高値は投与5及び7日後にみられ、脂肪中で2.9～54.4 ng/g、筋肉中で2.0～9.4 ng/g及び肝臓中で2 ng/g 未満～10.1 ng/gの範囲であった。（参照 12）

羊（品種、性別及び毛の長さ不明、2又は3頭/時点）にフルメトリン（1%溶液）を単回ポアオン投与（フルメトリンとして1又は2 mg/kg 体重）し、組織中のフルメトリン濃度が測定された。

結果を表16に示した。（参照 6）

表 16 羊におけるフルメトリンのポアオン投与後の組織中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与量	組織	投与後日数 (日)				
		1	3	5	7	10
1 mg/kg 体重 (n=2)	肝臓	0.002、0.003	<0.002、 0.004	<0.002、 0.008	0.002、0.01	<0.002、 0.005
	腎臓	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)
	筋肉	<0.002(2)	<0.002(2)	0.004、0.009	0.002、0.007	<0.002、 0.004
	脂肪*	0.003、0.007	<0.002(2)	0.01、0.06	0.003、0.02	0.004、0.008
投与量	組織	投与後日数 (日)				
		5 時間	14 時間	1	2	3
2 mg/kg 体重 (n=3)	肝臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪*	<0.05(3)	<0.05(2)、 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

() は例数、* : 不特定

③ 局所 (皮膚) 投与

羊 (品種、性別及び頭数不明) にフルメトリンを局所 (皮膚) 投与 (1 mg/kg 体重) したところ、投与 120 時間後の脂肪 (1 例) で 33 ng/g のフルメトリンが認められたが、他は全例で定量限界 (10 ng/g) 未満であった。(参照 3)

(3) 残留試験 (鶏及び鶏卵)

① 鶏及び鶏卵①

産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (原液又は 10 倍希釈液、いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/羽を投与) し、残留試験が実施された。投与 0.5、1、2、3、6、24、48、72 及び 120 時間後の血液、投与 1~14 日後の鶏卵及び投与 14~42 日後の組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、筋胃及び皮膚) 中のフルメトリン濃度を LC/MS/MS (定量限界 : 0.01 µg/g) により測定した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点の全例で定量限界未満であった。

鶏卵中濃度を表 17 に示した。卵白中からは、投与 1 日後の希釈液投与群の 2 例で定量限界値に近い値 (いずれも 0.02 µg/g) が検出された以外、全時点の全例で定量限界未満であった。卵黄中からは、投与 3、5 及び 7 日後の両投与群で、投与 14 日後の原液投与群で定量限界値に近い値 (0.01~0.02 µg/g) が検出された。

皮膚中濃度を表 18 に示した。フルメトリンは、両投与群の各時点で検出され、両投与群ともに経時的な減衰が認められた。皮膚を除いた組織中濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。(参照 13)

表 17 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の
鶏卵中フルメトリン濃度① (µg/g)

試料	群	投与後日数 (日)					
		1	2	3	5	7	14
卵黄	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.02	0.01	<0.01~0.02
	希釈液投与群	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.02	<0.01~0.01	<0.01
卵白	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01			
	希釈液投与群	<0.01~0.02	<0.01	<0.01			

表 18 皮膚中フルメトリン濃度① (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.11~0.73	<0.01~0.07	0.03~0.05	<0.01~0.04	<0.01~0.02
希釈液投与群	0.12~0.59	0.07~0.29	0.04~0.11	0.02~0.03	<0.01~0.02

② 鶏及び鶏卵②

産卵鶏を用いて上記 [II. 2(3)①] と同様の残留試験が実施された。なお、卵試料の採取に逸脱が認められたため、鶏を用いて再度同様の試験を実施した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点の全例で定量限界未満であった。

鶏卵中濃度を表 19 に示した。卵白中濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。卵黄中からは、投与 5 及び 7 日後の原液投与群のいずれも 3 例で定量限界相当が検出された以外、全時点の全例で定量限界未満であった。

皮膚中濃度を表 20 に示した。フルメトリンは、両投与群の各時点で検出され、経時的な減衰は認められなかった。皮膚を除いた組織中濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。(参照 13)

表 19 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の
鶏卵中フルメトリン濃度② (µg/g)

試料	群	投与後日数 (日)					
		1	2	3	5	7	14
卵黄	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.01	<0.01
	希釈液投与群	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
卵白	原液投与群	<0.01	<0.01				
	希釈液投与群	<0.01	<0.01				

定量限界 : 0.01 µg/g

表 20 皮膚中フルメトリン濃度② (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.02~0.12	0.02~0.35	0.06~0.09	0.02~0.08	0.01~0.05
希釈液投与群	<0.01~0.04	0.01~0.06	0.03~0.05	0.01~0.04	0.01~0.02

定量限界 : 0.01 µg/g

③ 鶏 (皮膚)

上記 [II. 2 (3) ①及び②] の両試験において、皮膚中の残留濃度の個体差が大きく、[II. 2 (3) ②] では経時的な減衰が認められなかったため、再度、産卵鶏を用いて [II. 2 (3) ①] と同様の試験条件で皮膚における残留試験が実施された。

結果を表 21 に示した。フルメトリンは投与 42 日後の原液投与群の 2 例で定量限界未満であったのを除き、全時点の全例で検出されたが、両投与群ともに経時的な減衰がみられた。(参照 13)

表 21 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度*③ (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.34 (0.23~0.67)	0.13 (0.08~0.20)	0.05 (0.02~0.13)	0.04 (0.02~0.05)	— (<0.01~0.04)
希釈液投与群	0.44 (0.27~0.60)	0.33 (0.22~0.54)	0.14 (0.06~0.21)	0.09 (0.03~0.17)	0.02 (0.01~0.03)

* : 平均値、() 内には範囲を示した。定量限界 : 0.01 µg/g

産卵鶏を用いて上記 [II. 2 (3) ①] の試験と同様の試験条件で皮膚における残留試験が実施された。

結果を表 22 に示した。フルメトリンは全時点の全例で検出され、両投与群ともに経時的な減衰がみられた。(参照 13)

表 22 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度*④ (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.19 (0.04~0.36)	0.14 (0.05~0.22)	0.10 (0.03~0.13)	0.07 (0.04~0.13)	0.03 (0.02~0.05)
希釈液投与群	0.22 (0.06~0.43)	0.14 (0.03~0.41)	0.12 (0.03~0.31)	0.04 (0.02~0.07)	0.02 (0.02~0.03)

* : 平均値、() 内には範囲を示した。定量限界 : 0.01 µg/g

④ 鶏及び鶏卵③

産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/羽）し、残留試験が実施された。投与 12、24、36 及び 48 時間並びに 3、5、7、14、21 及び 28 日後の血液及び皮膚、投与前、投与 1、2、3、5、7、14、21 及び 28 日後の鶏卵中のフルメトリン濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.03 µg/g）。

血液、卵黄及び卵白中濃度は、全群ともに全時点の全例で検出限界（0.03 µg/g）未満であった。

皮膚中濃度を表 23 に示した。フルメトリンは、1.0 mg/羽投与群では、投与 24 時間後の 1 例（0.04 µg/g）及び投与 48 時間後の 2 例（0.04 及び 0.03 µg/g）で検出された以外、検出限界未満であった。2.0 mg/羽投与群では、残留濃度の個体差が大きかった（0.03～0.17 µg/g）が、緩徐に減衰し、投与 2 日後には 2 例で検出限界未満となった。（参照 10、13）

表 23 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度⑤（µg/g）

投与群	投与後時間（時間）				投与後日数（日）					
	12	24	36	48	3	5	7	14	21	28
1.0 mg/羽	<0.03	<0.03～ 0.04	<0.03	<0.03～ 0.17	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
2.0 mg/羽	0.03～ 0.50	0.05～ 0.14	<0.03～ 0.12	0.06～ 0.14	0.05～ 1.4	0.03～ 0.13	<0.03～ 0.10	0.03～ 0.08	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.04

⑤ 鶏及び鶏卵④

鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/羽）し、残留試験が実施された。投与 12、24、36 及び 48 時間並びに 3、5、7、14、21 及び 28 日後の血液、皮膚及び鶏卵中のフルメトリン濃度を測定した（検出限界：0.03 µg/g）。

血液、卵黄及び卵白中濃度は、全群ともに全時点の全例で検出限界以下であった。

皮膚中濃度を表 24 に示した。フルメトリンは投与 14 日後までの各時点で 1.0 mg/羽投与群（0.03～0.06 µg/g）及び 2.0 mg/羽投与群（0.03～0.74 µg/g）の一部で検出されたが、投与 21 日後以降では検出されなかった。（参照 10、13）

表 24 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度⑥（µg/g）

投与群	投与後時間（時間）				投与後日数（日）					
	12	24	36	2	3	5	7	14	21	28
1.0 mg/羽	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.04	<0.03	<0.03～ 0.06	<0.03～ 0.03	<0.03	<0.03～ 0.04	<0.03	<0.03
2.0 mg/羽	<0.03～ 0.74	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.21	0.04～ 0.10	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.17	<0.03～ 0.04	<0.03	<0.03

(4) 残留試験 (乳汁：牛、山羊及び羊)

① 牛 (ポアオン投与)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/kg 体重) し、投与 1、10、24、34、48、58、72、120、168 及び 226 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界：0.03 µg/g)。

乳汁中濃度は、両投与群ともに、全時点の全例で検出限界未満であった。(参照 10)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回又は 1 週間隔で 3 回ポアオン投与 (いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/kg 体重) し、単回投与群では投与 1、8 及び 25 時間後、3 回投与群では第 1 及び 2 回投与 8 及び 152 時間後並びに第 3 回投与 1、8 及び 25 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界：0.03 µg/g)。

乳汁中濃度は、両投与群ともに、全時点の全例で検出限界未満であった。(参照 10)

泌乳牛 (泌乳前期：高泌乳及び後期：低泌乳、3 頭/群) にフルメトリン (1%溶液) を 14 日間隔で 2 回ポアオン投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重/回) し、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間の乳汁中のフルメトリン及び代謝物 V 濃度が測定された。

乳汁中の代謝物 V 濃度は検出限界 (5 ng/mL) 未満であった。治療用量の投与が臀部から尾部の背線部に限定されていた場合、検出されるフルメトリン濃度は、半量以上となった。

追加試験が 2 試験実施され、投与後の乳汁を経時的に採取し、フルメトリン濃度が HPLC により測定された (定量限界：5 ng/mL)。泌乳牛 (頭数不明) にフルメトリン (2%溶液) を 2 回ポアオン投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) した試験では、乳汁中のフルメトリン濃度の最高値は最終投与 2 日後の 135 ng/mL (1 例の値) であった。(参照 3)

牛 (3~5 頭) にフルメトリン (1%溶液) を反復ポアオン投与 (フルメトリンとして 1~2 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果を表 25 に示した。(参照 6)

表 25 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の乳汁中フルメトリン濃度 (ng/g)

投与量	投与方法	最終投与後時間 (時間)						
		1	8	19	25	30	42	66
1 mg/kg 体重 (n=3)	7 日間隔 3 回投与	<0.03(3)	<0.03(3)	/	<0.03(3)	/	/	/
1.2 mg/kg 体重 (n=3)	7 日間隔 6 回投与	/	<0.05(3)	<0.05(3)	/	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
2 mg/kg 体重 (n=3)	3 日間隔 2 回投与	/	<0.01*、 0.01(2)*	スキムミルク：>0.01**、乳脂肪：0.14**			/	/

投与量	投与方法	最終投与後日数 (日)				
		4 時間	2	4	7	10
2 mg/kg 体重 (n=5)	14 日間隔	<0.005	0.06	0.04	0.01	0.006
	2 回投与	<0.005	0.04	0.02	0.01	0.006

() 内は例数、* : 9 時間後、** : 蓄積乳汁中濃度

② 牛 (噴霧投与)

泌乳牛 (20 頭/群) にフルメトリンを単回噴霧投与 (0、75 及び 150 ppm) し、残留試験が実施された。投与前、投与 9 及び 22 時間後のバルク乳における乳汁中のフルメトリン濃度を測定した (検出限界 : 0.1 µg/g 又は mL)。

結果を表 26 に示した。(参照 11)

表 26 牛におけるフルメトリンの単回噴霧投与後の
乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g 又は mL)

噴霧投与量	投与後時間 (時間)	
	9	22
75 ppm	0.1	0.1
150 ppm	0.6	0.2

泌乳牛 (泌乳初期、中期及び後期、3 頭/群) にフルメトリンを 14 日間隔で 4 回噴霧投与 (75 ppm) し、最終投与 6、18、24 及び 48 時間後の乳汁中のフルメトリン残留濃度が HPLC により測定された (検出限界 : 0.01 µg/g)。

乳汁中濃度は、全時点において、検出限界未満であった。(参照 11)

③ 山羊 (ポアオン投与)

山羊 (3 頭/群) にフルメトリン (0.5%又は 1%溶液) を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして 4.6~6 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果は表 27 に示した。(参照 6)

表 27 山羊におけるフルメトリンの単回ポアオン投与後の
乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与量	溶液 (%)	投与後時間 (時間)	
		12	24
4.6~6 mg/kg 体重	0.5	<0.01(3)	<0.01(3)
6 mg/kg 体重	1	0.01(2)、0.02	0.01、0.02、0.04

() 内は例数 (1 例のみの場合は省略)

④ 山羊 (局所(皮膚)投与)

山羊 (3 頭/群) にフルメトリンを局所 (皮膚) 投与 (6 mg/kg 体重) し、投与 12 及び 24 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

投与 12 及び 24 時間後の乳汁中濃度は、それぞれ 11.6 及び 16.7 ng/mL であった。

(参照 3)

⑤ 羊 (ポアオン及び噴霧投与)

羊 (5~6 頭/群) にフルメトリン (ポアオン剤 : 1%溶液、噴霧剤 : 6%溶液) を単回ポアオン又は噴霧投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果は表 28 に示した。(参照 6)

表 28 羊におけるフルメトリンの単回ポアオン又は噴霧投与後の乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与方法	試験群	投与後時間 (時間)							
		8	12	18	24	36	48	60	72
ポアオン	A	<0.01(3)	/	<0.01(3)*	<0.01(3)	/	/	/	<0.01(3)
	B	<0.01(3)	/	<0.01(3)	<0.01(3)	/	/	/	<0.02(3)
	C	/	<0.01(5)	/	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)
噴霧	D	/	<0.01(5)	/	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)

() 内は例数、/ : 報告なし、* : 18 時間の乳汁採取のため異なる 3 頭を用いた。

⑥ 羊 (局所 (皮膚) 投与)

羊にフルメトリン (ポアオン剤 : 6%溶液) を局所 (皮膚) 投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) 又は薬浴 (2 mg/kg 体重を 2 L で) したところ、投与 2 か月後までの乳汁中のフルメトリン濃度は検出限界 (10 ng/g) 未満であった。(参照 3)

(5) 残留試験 (はちみつ及びミツロウ)

① はちみつ及びミツロウ

スイス、イギリス及びドイツにおいて、ダニの抑制を目的に、みつばちの巣箱にフルメトリンの板を懸垂し、はちみつ及びミツロウ中のフルメトリンの残留性が調べられた (表 29 及び 30)。試験期間は 4~56 週間で、冬季前の保存期間並びに流蜜の前及びその期間を含むはちみつ生産の様々な期間をカバーしていた。

イギリスで承認されている推奨用量 [8~10 枚の巣枠当たり 4 枚 (3.6 mg/枚)] では、34 例のはちみつ試料中において、いずれも残留はみられなかった (分析方法により 0.001 µg/g 未満又は 0.002 µg/g 未満)。(参照 6、11)

表 29 みつばち巣箱におけるフルメトリンの懸垂 (4 枚/巣枠 : 3.6 mg/枚) 後のはちみつ中のフルメトリン濃度 (µg/g)

国 (年)	コロニー数 (試料数)	適用		試料採取時期	残留濃度 (µg/g)
		期間 (週)	時期		
ドイツ (1987~88)	6 (3)	6	9 月初旬~10 月中旬 (冬季前)	1988 年 6 月 (早期流蜜後)	<0.002(3)

	6 (6)	18	10月下旬～3月中旬	1988年6月 (早期流蜜後)	<0.002(6)
ドイツ (1986)	7 (15)	—	5月上旬～4月中旬	—	<0.002(15)
ドイツ (1988)	4 (4)	20	5月～9月 (流蜜期間)	1988年8月	<0.002(4)
ドイツ (1992～93)	24 (1)	23	10月～3月	1993年6月	<0.001
ドイツ (1991～92)	12 (4)	56	9月上旬～10月中旬	1993年 (タンポポの咲く時期)	<0.001(4)
イギリス (—)	— (1)	—	—	1993年春	<0.001

—：報告なし

表 30 みつばち巣箱におけるフルメトリンの懸垂（4枚/巣枠：3.6 mg/枚）後の
ミツロウ中のフルメトリン濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

国 (年)	コロニー数 (試料数)	適用		試料採取時期	残留濃度 ($\mu\text{g/g}$)
		期間 (週)	時期		
ドイツ (1986)	2 (4)	6	3月上旬～4月中旬 (流蜜前)	1986年4月	<0.015、0.017、 0.015、0.04
ドイツ (1987)	6 (3)	6	9月初旬～10月中旬	1988年6月 (早期流蜜後)	<0.02、0.04、0.05
ドイツ (1988)	4 (4)	20	5月～9月	1988年7月	0.03、0.1(2)、 0.13
ドイツ (1991)	4 (4)	4	6月～7月	1991年8月	0.07、0.1(2)、 0.15
スイス (—)	- (13)	-	-	1993年	<0.03(4)、 0.03(2)、0.04、 0.05(2)、0.06、 0.07(2)、0.2

—：報告なし

② はちみつ及びミツロウ

みつばちの巣箱にフルメトリンの板を春、冬季前及び蜜を集める期間に置いたところ、巣内のロウ中のフルメトリン残留濃度は、それぞれ 30、40 及び 90 ng/g であった。ミツロウから検出されたフルメトリンの最高濃度は 130 ng/g で、蜜を集める期間に設置された巣箱から得られた試料中から検出された。これらの全試験ではちみつについても検討したが、はちみつ中のフルメトリン濃度は検出限界（1～2 ng/g ）未満であった。

ミツロウからはちみつへのフルメトリンの移動は無視できるが、仮にミツロウが数年間にわたって再利用されるのであれば、ミツロウ中のフルメトリンの残留は蓄積する可能性がある。約 10 年間毎年板が設置された巣箱のミツロウから 61 ng/g までのフルメトリンが検出された。残留サーベイランスでは、数か国の異なるヨーロッパ諸国由来の

はちみつ試料からフルメトリンは検出されなかったが、ミツロウからは3,000 ng/gまでが検出された。(参照 3)

(6) 残留マーカーについて

牛を用いた静脈内投与による薬物動態試験において、投与 8 時間後に代謝物 V が組織中のフルメトリン濃度の 1~1.5 倍の濃度で検出されたが、乳汁中からは検出されなかった。JMPR では、フルメトリンの方が代謝物より毒性学的懸念が大きいと考えられること、乳汁中にはフルメトリンそのものしか検出されず、フルメトリンは組織（特に脂肪）中から検出された主要物質であることに注目し、フルメトリンを残留の指標とすることが望ましいと結論付けた。

食品中における総残留（又はフルメトリン）は、筋肉中と脂肪中で同様であるか又は脂肪中で僅かに高いことが示唆されたが、管理された試験において、フルメトリンの残留は筋肉中より脂肪中で高かった。組織中のフルメトリン及び代謝物 V の総残留量は最大でもフルメトリン残留の約 3 倍であると考えられた。(参照 6)

3. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験（フルメトリン及び異性体）

フルメトリンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 31 及び 32 に示した。(参照 3、4、14)

表 31 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
フルメトリン			
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	15,625 µg/plate (±S9)	陰性 ^a (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	5,000、15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	10,000 µg/mL (±S9)	陰性 (参照 3、4)
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 (<i>tk</i> 座位)	1,000 µg/mL (±S9)	陰性 (参照 3、4)
	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 (<i>hprt</i> 座位)	100 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 3、4)
		100 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、14)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	125 µg/mL (±S9) (18~30 時間)	陰性 (参照 3、4)

検査項目	試験対象	用量	結果
	ヒトリンパ球初代培養細胞	1,000 µg/mL (±S9) (24 時間)	陰性 (参照 3、4)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	300 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 3、4)
フルメトリントランス-Z1 異性体			
復帰突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i> TA98	15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
フルメトリントランス-Z2 異性体			
復帰突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i> TA98	15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)

a : S9 非存在下における TA98、TA100 及び TA1537 株並びに S9 存在下における TA1535 株で不明瞭な結果が、S9 存在下における TA98 株で弱い陽性結果が得られた。

表 32 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	50 mg/kg 体重、単回経口投与 (24、48、72 時間後)	陰性 (参照 3、4)
小核試験	マウス骨髄細胞	1,000 mg/kg 体重、単回腹腔内投与 (16、24、48 時間後)	陰性 (参照 3、4)

S. typhimurium を用いた復帰突然変異試験で一部不明瞭な結果が得られたが、その後の試験では同様の結果は得られなかった。単離されたトランス-Z1 及びトランス-Z2 異性体の *S. typhimurium* を用いた試験でも陰性の結果が得られた。チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた代謝系存在下での染色体異常試験では、フルメトリン処理 18 時間後に僅かに染色体異常の頻度が増加したが、この作用はヒトリンパ球を用いた初期の試験では観察されていない。*in vivo* では、マウス骨髄細胞を用いた小核試験でフルメトリンは染色体異常誘発性を示さなかった。これらを含む全ての試験において、フルメトリンは明らかに陰性であった。(参照 4)

以上のことから、フルメトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 V)

S. typhimurium TA98 を用いた復帰突然変異試験で、代謝物 V の変異原性は認められなかった。(参照 3、4、11)

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)

マウス及びラットにおけるフルメトリンの急性毒性試験の結果を表 33 に示した。(参照 10、11)

表 33 マウス及びラットにおけるフルメトリンの急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	185	185
	腹腔内	388	442
	皮下	>5,000	>5,000
ラット	経口	295	254
	腹腔内	2,248	1,969
	皮下	>5,000	>5,000

フルメトリンの急性毒性試験において、最も顕著にみられる臨床症状は、自発運動の低下、呼吸異常、歩行異常や流涎等の中樞神経系の毒性徴候であった。投与1～15分後に作用が発現し、その影響は比較的長期間持続した。報告されている毒性徴候は、流涎を伴う舞踏病様運動失調⁹として知られているものとほぼ一致しており、これらの症状は、 α -シアノ-2-フェノキシベンジルアルコール基を有する II 型ピレスロイドによっても発現する。(参照 4)

実験動物において、経口の急性毒性は軽度～中等度であった。経皮投与後のフルメトリンの急性毒性は低く、毒性徴候は経口投与後にみられたものと同様であった。フルメトリン (ポアオン剤 1%溶液) の経皮投与 (5 mL/kg 体重) では、急性毒性の証拠はみられなかった。

WHO では、フルメトリンを急性毒性を有する薬剤に分類していない。(参照 5)

(2) 急性毒性試験 (溶媒の影響) <参考資料¹⁰>

フルメトリン製剤の急性毒性試験が実施され、溶媒との関係が検討された。フルメトリン製剤の急性毒性試験結果を表 34 に示した。(参照 4、11)

表 34 フルメトリン製剤の急性毒性

製剤 (媒体)	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
Cremophor EL 乳剤	経口	ラット	>100	≥100
	経口	ラット	56	41
ラッカセイ油製剤	経口	ラット	911	662
Miglyol 製剤	経口	ラット	3,849	2,248
アセトン/ラッカセイ油 (1:10) 製剤	経口	ラット	302	138
コーン油製剤	経皮	ラット	>2,000	>2,000
1%ポアオン製剤 ^a	経口	ラット	>20 ^c	>20 ^c
	経口	マウス	>20 ^c	>20 ^c

⁹ くねくねと身をよじるような苦悶症状。

¹⁰ 溶媒の影響を検討していることから、参考資料とした。

	経皮	ラット	>5 ^c	>5 ^c
	経皮 ^b	ラット	>5 ^c	>5 ^c
	腹腔内	マウス	8.1 ^c	約5 ^c
Bayticol EC 6% (Solvesso200 製剤)	経口	ラット	>500~<2,000	>500~<2,000
	経皮	ラット	>5,000	>5,000
Bayvarol ストリップ ^a (0.55 g Bayticol/100 g)	経口	ラット	>2,000	>2,000
	経皮	ラット	>5,000	>5,000
Bayticol EC 7.5% ^a	吸入 (4 時間)	ラット	約 3,000	>2,934

a : 溶媒不明、b : 表面に傷をつけた皮膚、c : 製剤として (単位 : mL/kg 体重)

Cremophor EL : ポリオキシエチレンヒマン油

Miglyol : カプリル酸トリグリセリド (炭化水素オイル)

Solvesso 200 : 芳香族炭化水素 (芳香溶剤)

急性毒性は、ラットでは雌の方が雄よりも僅かに高く、また、溶媒に依存していた。性差は、雌での代謝変換がより大きいこと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ことから、溶媒間の差により経口毒性の違いを説明することが可能である。吸収を高めることが知られている Cremophor EL を含有する製剤は明らかに毒性が強かったが、この製剤は毒性試験にのみ使用されている。その他の溶媒を用いた場合、フルメトリンの急性毒性は、軽度~中等度であった。(参照 3、4)

(3) 急性毒性試験 (異性体)

トランス-Z2 異性体の急性毒性はトランス-Z1 異性体よりも強かった。ラット (Wistar 系、雄) では、トランス-Z1 異性体 (Cremophor 乳剤) の経口投与 (5,000 mg/kg 体重) 後に死亡例はみられなかったが、トランス-Z2 異性体の経口投与 (50 mg/kg 体重) 後には 5 例中 4 例が死亡した。(参照 3)

(4) 急性毒性試験 (代謝物 V)

絶食ラットにおける代謝物 V の LD₅₀ は、雄及び雌でそれぞれ 935 (549~1594) 及び 620 (500~771) mg/kg 体重であった。主な臨床症状は、立毛、嗜眠、自発運動量の抑制、よろめき歩行、腹臥位又は横臥位、筋弛緩、並びに緩徐呼吸及び呼吸困難であった。経皮投与 (5,000 mg/kg 体重) では死亡例はみられなかった。唯一観察された臨床症状は、嗜眠及び自発運動量の抑制であった。小さな病変及び僅かな充血が投与部位で観察された。ラット (雌雄) に吸入暴露 (338 mg/m³ : 技術的に発生可能な最高濃度) させると、暴露 4 時間では良好な忍容性がみられ、毒性兆候は観察されなかった。(参照 4)

5. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹¹>

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 36 匹) の皮膚にフルメトリンを、1 日 1 回 21 日間

¹¹ 経口投与試験でないことから参考資料とした。

塗布投与（5、30 又は 200 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。

200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与開始 1 週に摂餌量の減少に伴う体重増加抑制がみられ、その後はそれ以上の成長抑制はみられなかったが、体重は試験期間を通じて対照群を下回った。

また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、飲水量の減少による血液濃度の上昇に起因すると考えられる軽度の多血所見、及びこれに対する適応反応と考えられる脾臓の髄外造血巣の減少が最終投与後にみられ、回復期間終了後には多血に対する代償性変化と考えられる軽度の貧血がみられた。さらに、雌では投与に伴う低栄養状態の影響と考えられる血液生化学的検査の低値がみられた。（参照 10）

（2）4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹²＞

ラットにフルメトリンを 4 週間投与 [0、5、15 又は 45/30/20 mg/kg 体重/日（対照群はプラセボを投与）、投与経路不明] し、亜急性毒性試験が実施された。なお、45/30/20 mg/kg 体重/日投与群では、45 mg/kg 体重/日の用量を 1～3 日間投与したところ重篤な症状を示したため、投与 4～7 日では 30 mg/kg 体重/日、8 日以降では 20 mg/kg 体重/日に投与量を減量した。

一般状態では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で、無関心、被毛粗剛、呼吸困難、流涎及び食欲不振を示した。

15 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重の減少又は増加抑制がみられた。

血液学的検査では、15 mg/kg 体重/日以上投与群でリンパ球が減少した。

臓器重量は、脾臓重量が減少し、副腎重量が増加した。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

投与期間中生存していた動物でみられた変化は可逆性であり、最終投与 4 週後に遅発性の変化はみられなかった。（参照 11）

（3）12 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雌雄各 20 匹/群）にフルメトリンを 12 週間混餌投与（0、10、50 又は 250 ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。また、各群別のラット（雌雄各 5 匹/群）を準備し、投与開始 1 週後にマイクロソーム酵素試験に用いた。毒性所見を表 35 に示した。

死亡率、行動及び飲水量は、雌雄ともに投与の影響はみられなかった。

250 ppm 投与群の雄で試験期間を通じて、雌で一時的に、体重増加抑制がみられた。また、250 ppm 投与群の雄の一部では摂餌行動の減少がみられた。

50 ppm 以上投与群の一部で、大部分は一過性である皮膚の炎症が頭部及び前肢にみられ、投与に起因する影響と考えられた。

血液学的検査では、投与による変化はみられなかった。

血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果から、いずれの投与群でも肝臓への影響を示さなかったが、50 ppm 以上投与群では肝臓における *N*-デメチラーゼ活性

¹² 投与経路が不明なことから参考資料とした。

の一過性の抑制がみられた。

剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

APVMA は、本試験における無影響量 (NOEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 11)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、50 ppm 以上投与群に皮膚の炎症がみられたことから、本試験における無毒性量 (NOAEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 35 ラットを用いた 12 週間亜急性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
250 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌行動の減少 (一部)	・体重増加抑制 (一時的)
50 ppm 以上	・皮膚の炎症 ・N-デメチラーゼ活性の抑制 (一過性)	・皮膚の炎症 ・N-デメチラーゼ活性の抑制 (一過性)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット [Wistar 系、主群：雌雄各 15 匹/群、中間検査群：雌雄各 10 匹/群 (投与開始 4 週後に安楽死処置)] にフルメトリンを 13 週間混餌投与 [0、10、50 又は 250/150 ppm (投与開始 3 週以降は 150 ppm)] し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 36 に示した。

死亡例は 250/150 ppm 投与群のみにみられ、投与開始から 2 週の間には雌 4 例及び雄 1 例が、投与開始 5 週に雄 1 例が死亡した。

一般状態では、50 ppm 以上投与群で、頭部、頸部、肩甲帯及び前肢に皮膚病変 (潰瘍性皮膚炎) が発現し、発生頻度及び程度に用量依存性がみられた。投与が継続していたにもかかわらず、これらの変化は、試験終了時までには半数の動物では消退した。

250 ppm 投与群で、投与開始 2 週間後に摂餌量及び飲水量が両方とも約 40% に減少し、それに伴い雌雄ともに体重が減少した。この投与群の混餌濃度を 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り、さらに体重が減少することはなかったが、試験期間中、250/150 ppm 投与群の体重は、僅かに減少したままであり、試験終了時の体重は、対照群と比較して雌雄それぞれ 8% 及び 9% の低値であった。

血液学的、血液生化学的及び尿検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、本試験において、50 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから NOAEL (NOEL) を 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、4)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、50 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 36 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
250/150 ppm	・摂餌量及び飲水量の減少 (200 ppm) ・体重減少	・摂餌量及び飲水量の減少 (200 ppm) ・体重減少
50 ppm 以上	・潰瘍性皮膚炎	・潰瘍性皮膚炎
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) にフルメトリンを 15 週間混餌投与 (0、10、40 又は 160 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 37 に示した。

死亡例はみられなかった。

一般状態では、160 ppm 投与群で、立毛、自発運動量の増加又は低下、及び痙攣又は失調性歩行がみられた。また、この投与群では、投与開始直後に激しい毛づくろいが、特に頻繁にひっかけ行動がみられた。この行動により皮膚病変が生じ、そのいくつかは直径数 cm に達し、ひっかいた後に出血した。これらの 160 ppm 投与群でみられた病変の一部及び 40 ppm 投与群でも観察された同様の所見は、試験の進行に伴い治癒した。 α -シアノピレスロイド類は知覚異常を引き起こすことが知られており、そのことが皮膚病変の最も可能性の高い原因であると考えられている。

160 ppm 投与群で摂餌量の低下を伴う体重の増加抑制がみられた。160 ppm 投与群の体重は、対照群と比較して雌雄それぞれ 8%及び 24%の低値であったが、他の投与群との間に有意差はみられなかった。

血液学的検査では、160 ppm 投与群の皮膚病変がみられた被験動物で、試験終了時に、RBC、Ht 及び Hb の低下 (それぞれ約 16%、12%及び 14%)、並びに WBC の増加 (約 50%) がみられた。また、白血球百分率では、リンパ球の比率が減少 (約 11%) し、これに対応して、通常炎症時にみられる反応である好中球の比率の増加 (約 145%) がみられた。

血液生化学的検査では、160 ppm 投与群で TP 及び Alb の低下 (それぞれ約 10%及び 18%) 等がみられたが、フルメトリンは、血液生化学検査に影響を及ぼすとは考えられず、これらの変化は、体調不良及び皮膚病変による結果とみなされた。

また、160 ppm 投与群の雄では、Chol の減少 (24%) 及び尿中のタンパク質量の減少がみられたが、雌では、尿量の減少により尿タンパク質量が増加し、その結果として、尿比重が増加したと考えられた。

剖検では、40 ppm 以上投与群で皮膚病変のみが認められた。

臓器重量では、160 ppm 投与群で、体重に顕著な差がみられた結果、一部の臓器の絶対重量が低下し、相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、160 ppm 投与群で、脾臓における髄外造血亢進がみられ、貯蔵されているヘモジデリンの減少が認められたが、これらは、上述した貧血の結果によるものと考えられた。160 ppm 投与群では、肝臓における脂肪滴の減少及び精嚢の大き

さの低下がみられたが、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みなされなかった。(参照 4)

JMPR 及び EMEA は、40 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから本試験における NOAEL (NOEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、4)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、40 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 37 ラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、自発運動量の増加又は低下、瘰癧性又は失調性歩行 ・体重増加抑制 ・RBC、Ht 及び Hb の低下並びに WBC の増加 ・白血球百分率の変化 ・TP 及び Alb の低下等 ・Chol の減少及び尿中タンパク質量の減少 ・脾髄外造血亢進及び貯蔵ヘモジデリンの減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、自発運動量の増加又は低下、瘰癧性又は失調性歩行 ・体重増加抑制 ・RBC、Ht 及び Hb の低下並びに WBC 増加 ・白血球百分率の変化 ・TP 及び Alb の低下等 ・脾髄外造血亢進及び貯蔵ヘモジデリンの減少
40 ppm 以上	・皮膚病変	・皮膚病変
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ①)

イヌ (ビーグル種、8 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルメトリンを 13 週間混餌投与 (0、50、100 又は 200 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 38 に示した。死亡例はなかった。(参照 10)

一般状態では、全ての投与群で薄毛又は脱毛がみられ、一部の被験動物では、頸部、背部、尾部¹³、耳及び四肢に、滲出性及び潰瘍性痂皮が認められ、発生頻度及び程度に用量依存性がみられた。これらの病変の一部は、試験終了時までには治癒した。

200 ppm 投与群で摂餌量減少を伴う体重の増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、100 ppm 以上投与群で、BUN が僅かに上昇し、200 ppm 投与群では、投与 13 週間後において統計的に有意差 (7.9 mmol/L、対照群 : 6.4 mmol/L) を示したが、剖検では腎臓に病理学的変化はみられなかった。病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、全ての投与群で皮膚病変がみられたことから本試験における NOAEL (NOEL) を設定しなかった。(参照 3、4)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての投与群で皮膚病変がみられたこと

¹³ 原文では “tall” とあるが “tail” の誤記載と判断した。

から、本試験における NOAEL を設定できないと判断した。

表 38 イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験①の毒性所見

投与量	雄	雌
200 ppm	・摂餌量減少及び体重増加抑制 ・BUN の上昇 (有意)	・摂餌量減少及び体重増加抑制 ・BUN の上昇 (有意)
100 ppm 以上	・BUN の上昇 (僅か)	・BUN の上昇 (僅か)
50 ppm 以上	・皮膚病変 (薄毛、脱毛、滲出性及び潰瘍性痂皮)	・皮膚病変 (薄毛、脱毛、滲出性及び潰瘍性痂皮)

先行試験において、全ての投与群で皮膚病変がみられたことから、追加試験が実施された。

イヌ (ビーグル種、6 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルメトリン (先行で使用されたものと同一バッチ) を 13 週間混餌投与 (0 又は 25 ppm) した。

その結果、両群においていずれの検査項目 (一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検) にも差異はみられなかった。特に、皮膚病変はみられなかった。先行試験において組織学的変化がみられなかったことから、本試験では病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 3、4、10)

JMPR は本試験の NOAEL を 25 ppm (雄で 0.88 mg/kg 体重/日、雌で 0.94 mg/kg 体重/日) と設定している。(参照 4) また、EMA は本試験の NOEL を 25 ppm (0.88 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、25 ppm 投与群では影響がみられなかったことから、先行試験に鑑み、本試験の NOAEL を 25 ppm (雄で 0.88 mg/kg 体重/日、雌で 0.94 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ②) <参考資料¹⁴>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にフルメトリンを 13 週間混餌投与 (0、100、250 又は 625 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中死亡例はみられなかった。

一般状態では、625 ppm 投与群で下痢及び嘔吐が、頻度は低い対照群に比較して僅かに増加した。

体重は、625 ppm 投与群で僅かな増加抑制がみられたが、試験終了時でも対照群と比較して有意差はなかった。摂餌量は 250 ppm 投与群で投与 1 週時に減少し、その他の群と比較し投与期間中の摂餌の遅延がみられた。

剖検及び臓器重量では、625 ppm 投与群で胸腺の萎縮がみられ、投与による影響と考えられた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。

APVMA は本試験における NOEL を 250 ppm と設定している。(参照 11)

¹⁴ 試験の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

(8) 4週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物V）

ラット（Wistar系）に代謝物Vを4週間混餌投与（0、30、100又は300 ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性徴候及び摂餌量又は体重増加に対する影響はみられなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。（参照4）

JMPRは本試験におけるNOAELを最高用量である300 ppm（27 mg/kg体重/日に相当）と設定している。（参照4）

EMAは本試験におけるNOELを雄及び雌でそれぞれ26.7及び28.2 mg/kg体重/日と設定している。（参照3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、本試験における代謝物VのNOAELを最高用量である300 ppm（27 mg/kg体重/日に相当）と設定した。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット・低トランス-Z体）

ラット〔Wistar系、5～6週齢、主群：雄雌各50匹/群、中間検査群：雄雌各10匹/群（投与12か月後に安楽死処置）〕を用いたフルメトリン（低トランス-Z体）の2年間混餌投与（0、2、10、50又は250 ppm）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表39に示した。

死亡例は、投与103週後に0、2、10、50及び250 ppm投与群で、雄ではそれぞれ7、5、8、7及び3例、雌ではそれぞれ10、11、7、9及び19例であった。250 ppm投与群の雌における死亡例の増加の大部分は、瀕死状態での安楽死処置並びに重篤な皮膚病変及びそれに関係した全身状態の不良による死亡であった。

一般状態では、50 ppm以上投与群で投与2週後に潰瘍性皮膚炎が発症し、用量依存的な発症率及び重篤度を示した。投与4週後に最も多く発症したが、50 ppm投与群の雌雄及び250 ppm投与群の雄では、その後治癒した。

体重では、250 ppm投与群で雄雌ともに増加抑制がみられ、平均体重は投与50週後には対照群よりも低値（10%超）を示した。

血液学的検査では、幾つかの統計学的に有意な変化がみられたが、一貫性はなかった。250 ppm投与群の雄で多形核好中球数の増加がみられた。主に50 ppm以上投与群の雄で投与26、52及び78週後にリンパ球数が僅かに減少したが、投与104週後には、有意な変化はみられなかった。これらは、皮膚の炎症性変化に対する非特異的な反応であると考えられ、15週間亜急性毒性試験〔II. 5. (5)〕で報告された内容と同様であった。赤血球及びHbのパラメーターで散発的な変化がみられたが、用量及び時間に関して一貫性がなく、投与に関連した変化とはみなされなかった。

血液生化学的検査では、検査項目のいくつかで群間に統計的有意差がみられたが、用量依存的な変化は示さなかった。一貫性のない変動パターンからこれらの変化は投与に起因するものではないと考えられた。

尿検査では、雌雄ともに、いずれの検査時点においても投与に起因する変化はみられ

なかった。

剖検では、250 ppm 投与群の雌 1 例で投与 52 週後に上述の皮膚病変がみられたのを除き、投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、試験終了時に 250 ppm 投与群の雌雄で肺及び腎臓の相対重量が増加したが、絶対重量に変化はみられず、250 ppm 投与群における体重の減少によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、対照群及び 250 ppm 投与群に限定して実施された。250 ppm 投与群の雄 2 例及び雌 5 例に皮膚潰瘍がみられた。腫瘍性病変の発生頻度に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR は、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、発がん性はみられなかったとしている。(参照 4)

EMEA は、本試験における NOEL を 10 ppm (雄で 0.47 mg/kg 体重/日、雌で 0.60 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、市販のフルメトリン製剤は大部分がトランス-Z 体であるのに対して、本試験で使用されたフルメトリンはトランス-Z 体及びトランス-E 体の比率が 50 : 50~30 : 70 であり、それでも、反復投与毒性試験で前がん病変がみられなかったこと及び変異原性が陰性であったこと¹⁵並びに類似の化学構造を持つピレスロイド (例：シフルトリン) に発がん性がないことを考慮し、フルメトリンに発がん性がないと結論付けた。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、50 ppm 以上投与群に皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、発がん性は認められないと判断した。

表 39 ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の毒性所見① (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
250 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 多形核好中球の増加	・ 体重増加抑制
50 ppm 以上	・ 潰瘍性皮膚炎	・ 潰瘍性皮膚炎
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 106 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット [Wistar 系、主群及び中間検査群 (投与約 1 年後に安楽死処置)¹⁶] を用いたフルメトリンの 106 週間混餌投与 (0、0.7、2 又は 6/4 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、6/4 mg/kg 体重/日投与群では、試験開始当初、6 mg/kg 体重/日を投与していたが、投与 18 週以降から 4 mg/kg 体重/日に減量した。毒性所見を表 41 及び 42 に示した。

重篤な皮膚変化により安楽死処置がなされたため、死亡率は 6/4 mg/kg 体重/日投与群で増加した。中間検査の 6/4 mg/kg 体重/日投与群のほぼ全例が重篤な皮膚変化のために、1 年の投与期間終了前に安楽死処置された。

¹⁵ 典型的な市販のフルメトリン製剤を使用して得られた結果

¹⁶ 試験の規模等については、参照 15 の資料により確認している。

一般状態では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で立毛及び脱毛がみられ、ほぼ全例で皮膚の重篤な炎症及び潰瘍、肥厚がみられた。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚病変が観察され、雌では脱毛もみられた。6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で僅かな体重増加抑制がみられた。

摂餌量、飲水量、眼科検査、尿検査及び臓器重量に投与による影響はみられなかった。

赤血球の形態について、投与開始 105 週の 6/4 mg/kg 体重/日投与群の雌に赤血球不同症及び大赤血球症がみられた。血液学的検査では、RBC 及び WBC に投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT が、全時点で僅かではあるが有意に増加した。投与開始 27 週には雌雄で TG が、投与開始 27 及び 79 週の雄でタンパク質 (TP) 濃度が僅かに低下した。

中間検査における病理組織学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞中のグリコーゲン含有量の減少が、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質の空胞化の増加がみられた。また、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄数例で生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺及び精囊) の萎縮が観察されたが、これらの動物の一般状態が悪かったことと関連していると考えられた。6/4 mg/kg 体重/日投与群でみられた皮膚病変部では炎症は筋肉下層にまで拡大し、さらに流入領域の近接リンパ節にも影響を及ぼし、形質細胞増生へと進行していた。髄外造血が副腎で発現し、脾臓 (ヘモジデリン沈着は減少・濾胞過形成) 及び肝臓で亢進した。骨髄造血が亢進し、これらは皮膚病変からの失血に起因すると考えられた。また、肝類洞、脈絡膜及び肺における細胞浸潤がみられ、皮膚の炎症反応の二次的影響と考えられた。

最終検査における病理組織学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で筋変性及び坐骨神経線維変性の増加がみられた。また、同投与群の雌雄で骨髄の脂肪萎縮がみられた。他の組織の剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。

また、腫瘍総数及び良性/悪性腫瘍の発生頻度に投与に関連した増加はみられず、腫瘍担体の発現頻度の増加もみられなかった。

申請者は、フルメトリン製剤の悪影響を及ぼさない量を雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日と設定し、発がん性はないと結論付けた。(参照 15)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2 mg/kg 体重以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに 0.7 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなかった。

表 40 ラットを用いた 106 週間慢性毒性/発がん性試験の中間検査時の
毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡* ・立毛及び脱毛[§] ・体重増加抑制 ・ALT 増加、TG (第 27 週) 及び TP 濃度 (第 27、79 週) 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡* ・立毛[§] ・赤血球不同症及び大赤血球症 (第 105 週) [§] ・TG (第 27 週) 低下

	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変（重度の炎症、潰瘍）、近接リンパ節形質細胞増生及び筋肉の慢性炎症[§] ・骨髓造血亢進[§] ・髄外造血亢進（副腎、脾臓及び肝臓）、ヘモジデリン減少及び濾胞過形成（脾臓）[§] ・細胞浸潤（肝類洞、眼球脈絡膜及び肺）[§] ・副腎皮質空胞化の増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変（重度の炎症、潰瘍）、近接リンパ節形質細胞増生及び筋肉の慢性炎症[§] ・骨髓造血亢進[§] ・髄外造血亢進（副腎、脾臓及び肝臓）、ヘモジデリン減少及び濾胞過形成（脾臓）[§] ・細胞浸潤（肝類洞、眼球脈絡膜及び肺）[§]
2 mg/kg 体重/日以上	・副腎皮質空胞化の増加 [§]	・脱毛 [§]
0.7 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*：安楽死処置例、§：統計学的処理がなされていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 41 ラットを用いた 106 週間慢性毒性/発がん性試験の最終検査時の毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・皮膚病変（脱毛又はびらん*、痂皮、炎症、上皮過形成） ・胸骨骨髓の脂肪萎縮* ・髄外造血亢進（脾臓） ・筋変性* ・坐骨神経線維変性（程度の増加）* 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変（粗毛）* ・大腿骨骨髓及び胸骨骨髓*の脂肪萎縮 ・髄外造血亢進（脾臓）*
2 mg/kg 体重/日以上	・皮膚病変（痂皮、炎症、上皮過形成）*	・皮膚病変（脱毛）*
0.7 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 79 週間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄）¹⁷を用いたフルメトリンの 79 週間混餌投与（0、3、15 又は 30 ppm、被験物質摂取量は表 42 参照）による発がん性試験が実施された。また、別のマウス（CD-1 系、雌雄）¹⁷にフルメトリンを同期間にわたり投与（1 ppm）した。毒性所見を表 43 に示した。

30 ppm 投与群の雌雄では、一般状態の悪化のため、予定外の安楽死処置が実施され、死亡率が高値となった（雄で有意）。死亡例では、肝細胞のグリコーゲン含有量の減少及び萎縮の増加、脾臓萎縮等がみられた。これらの所見は、動物の一般状態が悪かったことと関連していると考えられた。

¹⁷ 試験の規模等については、参照 16 の資料により確認している。

一般状態では、1及び3 ppm 投与群の雌雄で、軽度で一過性の赤色斑が尾部にみられた。この所見は他の CD-1 マウスを用いた毒性試験の対照群でもみられることが報告されている。15 ppm 以上投与群で、皮膚の変化及びその二次的变化として、耳介欠損、無毛部分創傷、炎症、眼瞼発赤、眼の化膿、耳介の変形等がみられた。これらの病変により、一般状態の悪化、立毛及び極度の足踏み歩行が観察された。30 ppm 投与群の雄では、一過性ではあるが有意な体重増加抑制（9%まで）がみられた。

血液学的検査及び免疫系組織の検査では、影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、各投与群当たりの皮膚病変部の表皮過形成、炎症及び又は潰瘍形成の発現数及びその重篤度、並びに皮膚病変の局在性の程度が、15 ppm 以上の投与群の雌雄で増加した。15 ppm 投与群の雄及び30 ppm 投与群の雌雄で下顎リンパ節の形質細胞増加症、15 ppm 以上投与群の雄で下顎リンパ節のリンパ濾胞過形成、30 ppm 投与群の雌雄で胸腺萎縮の増加がみられた。また、15 ppm 以上投与群の雌で腺胃のび慢性過形成の僅かな増加が、30 ppm 投与群の雌で慢性腎症の増加がみられた。

担がん動物の総数、良性又は悪性腫瘍数、及びそれぞれの発生時期に関して、対照群との差はみられなかった。

申請者は、本剤の悪影響を及ぼさない量を雌雄ともに3 ppm（雄で0.39 mg/kg 体重/日、雌で0.52 mg/kg 体重/日）と設定し、発がん性はないと結論付けた。（参照 16）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1及び3 ppm 投与群でみられた尾部の赤色斑は軽度で一過性であり、他の CD-1 マウスを用いた毒性試験の対照群でも報告されている所見であることから、毒性所見とはみなさなかった。15 ppm 以上投与群の雌雄で皮膚病変、雄で下顎リンパ節、脾臓及び肝臓に対する影響等がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに3 ppm（雄で0.39 mg/kg 体重/日、雌で0.52 mg/kg 体重/日）と設定し、発がん性は認められないと判断した。

表 42 79 週間発がん性試験（マウス）の被験物質摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	15 ppm	30 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	0.39	1.97	4.56
	雌	0.15	0.52	2.54	4.95

表 43 マウスを用いた 79 週間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

混餌濃度	雄	雌
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚病変に伴う一般状態の悪化、立毛 体重増加抑制（一過性） 皮膚病変（炎症、眼瞼発赤、脱毛、眼の化膿、耳介変形） 胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚病変に伴う一般状態の悪化、立毛 皮膚病変（無毛部創傷、耳介変形） 下顎リンパ節の形質細胞増生 脾臓及び胸腺の萎縮 慢性腎症
15 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 極度の足踏み歩行 皮膚病変（耳介欠損、無毛部創傷、表皮過形成、炎症、潰瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> 極度の足踏み歩行 皮膚病変（耳介欠損、表皮過形成、炎症、潰瘍）

	<ul style="list-style-type: none"> ・下顎リンパ節の形質細胞増生及びリンパ濾胞過形成 ・脾臓肥大及び又は腫大 	
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：死亡例での所見

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄雌各 30 匹/群) にフルメトリンを混餌投与 (0、1、5 又は 50 ppm、溶媒 : Aerosil 200 45.6%) し、2 世代繁殖試験が実施された。P 世代の動物には交配の 84 日前から被験物質の投与を開始し、交配及び妊娠期間、並びに分娩 21 日後までの授乳期間を通じて投与を継続した。F₁ 世代の動物には、4~7 週齢から交配開始までの 105 日間にわたって被験物質を投与し、その後も P 世代と同様に投与を継続した。毒性所見を表 44 に示した。

1 及び 5 ppm 投与群では、いずれの世代においても投与の影響はみられなかった。

50 ppm 投与群では、P 世代の雄雌及び F₁ 世代の雌に皮膚病変が認められた。また、雄では P 世代の交配前及び F₁ 世代の全試験期間で、雌では P 世代の全試験期間及び F₁ 世代における 2 度の授乳期間に、摂餌量が減少した。さらに、P 世代の雄及び F₁ 世代の雌雄で、試験期間を通じて体重増加抑制がみられた。摂餌量の低下及び体重増加抑制は、投与開始直後 (第 1 週) から観察された。

50 ppm 投与群の児動物では、F₁ 児及び F₂ 児の生後 4 日における生存率がいずれも低下し、F_{1b} 児、F_{2a} 児及び F_{2b} 児では生後 21 日までの死亡率が最も高かった。加えて、F₁ 児及び F₂ 児の体重増加抑制がみられた。また、低体温とともに痙攣や屈曲姿勢、背位時の四肢のこわばり又は鳩胸が高頻度でみられ、異常発声の頻度より高かった。これらの所見は、親動物に対する毒性の二次的な影響と考えられた。

F₁ 親の血液学的検査のパラメーターから、投与に関係した変化の兆候はみられなかった。(参照 4)

JMPR は、本試験における NOAEL を 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、催奇形性はないと判断した。(参照 4)

EMEA は、本試験の NOEL を 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。しかし、本試験において、児動物の発達性及び行動のパラメーターについては検討されなかった。このため、出生後の感受性期に比較的低濃度でもピレスロイドに暴露されると行動異常及び神経化学的異常が生じる可能性が懸念されたが、NMRI マウスを用いたビオアレスリン (0.7 及び 3.5 mg/kg 体重/日) 及びデルタメトリン (0.7 mg/kg 体重/日) の経口投与試験の結果、この懸念に根拠がないことが示されている。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験における NOAEL を親動物及び児動物で 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

表 44 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の毒性所見

投与量		第 1 世代 (親：P、児：F _{1a} 、 _{1b})		第 2 世代 (親：F _{1b} 、児：F _{2a} 、 _{2b})	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	・皮膚病変 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・皮膚病変 ・摂餌量減少	・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・皮膚病変 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制
	5 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	50 ppm	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制
	5 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット①)

ラット (CD 系、交配時 11 週齢、28 匹/群) の妊娠 6~15 日にフルメトリン (純度 93.5%) 水溶液 (0.4 mg/mL、溶媒：5% Emulphor EL-719 及び 5% エタノールを含む蒸留水) を経口投与 (0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 0 日を膈内に精子を確認した日とした。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物に投与の影響はみられなかった。1 mg/kg 体重/日以上投与群では、流涎及び流涙の亢進、活動低下、運動失調並びに眼瞼下垂等の毒性徴候がみられた。2 mg/kg 体重/日投与群では、投与期間中の摂餌量の低下や体重増加抑制がみられた。

いずれの群でも催奇形性はみられず、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群に胚・胎児毒性はみられなかった。2 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量 (投与群：0.53 g、対照群：0.48 g) 及び胎児体重 (投与群：3.8 g、対照群：3.4 g、雄雌を合算) の有意な低下がみられた。また、頭蓋骨 (投与群：67%、対照群：42%) 又は頸椎弓 (投与群：16%、対照群：1%) に骨化遅延が認められた胎児の頻度が増加した。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、本試験の NOAEL (NOEL) を母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1 (1.0) mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断した。(参照 3、4)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1 mg/kg 体重/日投与群の母動物に運動失調等、2 mg/kg 体重/日投与群の胎児に胎盤体重の低下及び骨化遅延がみられたことから、本試験における NOAEL は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料¹⁸⁾>

ラットの妊娠 6~15 日にフルメトリン (アセトン及びラッカセイ油に溶解) を投与 (フルメトリンとして 0、1.5、4.5 又は 15.0 mg/kg 体重/日、投与経路不明) し、妊娠 20 日に帝王切開して得られた胎児を調べて、胚・胎児毒性を評価した。

15.0 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加及び胎盤重量が明瞭に抑制され、

¹⁸⁾ 投与経路が不明なことから参考資料とした。

胎児体重は対照群に比較して僅かに低下した。

APVMA は、フルメトリンは、母動物に毒性を示すまでの用量において催奇形性は認められなかったとしている。(参照 11)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (American-Dutch 種、人工授精時に少なくとも 4.5 か月齢、17 匹/群) の妊娠 7~19 日にフルメトリン水溶液 (0.4 mg/mL、溶媒：5% Emulphor EL-719 及び 5% エタノールを含む蒸留水) を経口投与 (0、0.5、1.7 又は 6 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

0.5 及び 1.7 mg/kg 体重/日投与群に毒性影響はみられなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群では、母動物に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられたが、生殖機能に影響はみられなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群では、胎児 (特に雌) の体重に僅かな減少傾向がみられたが、その差は有意でなかった。(参照 4)

JMPR 及び EMEA は本試験の NOAEL (NOEL) を母動物及び胎児ともに 1.7 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はみられなかったとしている。(参照 3、4)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、6 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、胎児に体重の減少傾向がみられたことから、本試験の NOAEL を母動物及び胎児ともに 1.7 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

8. その他の試験

(1) 皮膚及び眼刺激性並びに皮膚感作性

① 眼及び皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリン (ポアオン剤 1% 溶液) の結膜嚢内滴下又は閉塞パッチを施し、眼及び皮膚刺激性試験が実施された。投与 48 時間後まで結膜に軽度の発赤がみられ、投与 24 時間後まで軽度の浮腫を生じた。皮膚に適用した場合は、投与 24 時間後に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、投与 72 時間後までに大部分が消失した。(参照 4、10)

② 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリンの 2 種類のフルメトリン製剤 (ポアオン製剤) を 4 時間にわたり経皮暴露させた。1 種類の製剤に刺激性はみられなかったが、もう一方の製剤には、軽度の皮膚刺激性がみられた。また、24 時間暴露すると、両製剤ともに皮膚刺激性を示した。(参照 4、10)

③ 皮膚及び眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリン (10% 製剤、溶媒：オリーブ油) を皮膚及び眼粘膜に適用し、皮膚及び眼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みられなかった。(参照 4)

④ 皮膚感作性試験（モルモット）

モルモット（Bor:DHPW、雄）を用いてマキシミゼーション法によりフルメトリン（純度 88.3%）の皮膚感作性試験が実施された。皮内感作では、フルメトリンの 5% 溶液（PEG 400 に溶解）を投与し、局所感作及び惹起投与では、フルメトリンの 50% 溶液（PEG 400 に溶解）を投与した。惹起投与後の皮膚反応は観察されなかった。

さらに、フルメトリンの別のバッチ（純度 94.6%）を同一の方法で調製し、同一濃度で、マキシミゼーション法の反復試験を実施した。ただし、惹起投与では 25% 濃度が追加された。この反復試験においてフルメトリンが皮膚感作性を誘発する可能性は示されなかった。（参照 4）

（2）神経毒性

① 急性神経毒性試験（ラット）〈参考資料¹⁹〉

フルメトリンの急性毒性試験では、中枢神経系に対する作用に特段の注意が払われた。

雌ラットにフルメトリンを Cremophor EL などの毒性を高める溶媒を用いた乳剤と比較溶媒としてヒト消費者を考慮した乳汁を用いた乳剤を経口投与し、傾斜板試験による神経毒性の評価が実施された。

両乳剤ともに 5 mg/kg 体重の用量で対照動物よりもよりゆるい勾配で傾斜面から滑り落ちるといった僅かな影響が認められ、Cremophor EL 乳剤では 1 mg/kg 体重の用量でもごく僅かな影響がみられた。

Cremophor EL 乳剤及び乳汁乳剤における NOEL は 0.3 mg/kg 体重及び 1 mg/kg 体重であった。（参照 4）

EMEA は本試験について、陽性対照が設定されておらず、本試験の感度は確かではないとしている。（参照 3）

② 神経毒性試験（マウス及びラット・単回経口）

ラット（Bor: WISW、雄）及びマウス（Bor: CF1、雄）にフルメトリンを単回経口投与（0、10、31.5 又は 100 mg/kg 体重）したところ、両動物のいずれの用量においても、筋弛緩作用、鎮痛作用、抗痙攣作用又はカタレプシー作用はみられなかった。

ラットでは、中枢性の協調、機能、反射又は神経筋伝達の機能障害はみられなかった。

マウスでは、フルメトリンはいずれの用量においても、自発運動活性の僅かな興奮を引き起こした。31.5 及び 100 mg/kg 体重の用量では、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、定位行動もまた阻害された。100 mg/kg 体重では、ヘキソバルビタール誘発麻酔の作用時間及び深さに、軽度の増強がみられた。（参照 4）

③ 神経毒性試験（ラット・反復経口）

ラット（Bor: WISW 系、雌雄）にフルメトリンを 14 日間強制経口投与した。本試験は、シペルメトリン、フェンバレレート及びペルメトリンといった他のピレスロイドが、

¹⁹ 毒性を高める乳剤を溶媒として用いて実施されていること、陽性対照が用いられていないこと及び試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

ラットに対して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を引き起こすことから実施された。投与開始 4 日間は雌雄それぞれ 10 及び 20 mg/kg 体重を投与したが、重篤な毒性徴候を呈し 1 例が死亡したため、残りの期間における投与量を雌雄それぞれ 5 及び 10 mg/kg 体重に減じ、投与後 31 日間にわたり観察した。

初回投与 2～3 時間後に、無関心、運動性の減少、呼吸促拍、流涎及び頭部の痙攣を呈した。本試験の後半では、痙攣性歩行がみられ、頭部の痙攣に代わり、穴を掘る動作及び頭部の振動運動が観察された。これらの徴候の重篤度は、投与 24 時間後までは、ごく僅かに軽減した。用量を減じたとき、一部の動物では毒性徴候が緩和した。一部の毒性徴候は最終投与 2 日後まで持続したが、生残動物では観察期間の終了時までには完全に回復した。このように、高用量では、神経系の機能障害を引き起こしたが、その観察可能な影響は、完全に可逆的であった。中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査では、神経毒性に関係した形態学的な異常はみられなかった。(参照 4)

④ 遅発性神経毒性試験（鶏・単回及び 2 回経口）

鶏（白色レグホン種、15 か月齢以上、10 羽/群）にフルメトリンを単回経口投与した結果、LD₅₀ は 2,500～5,000 mg/kg 体重であった。投与 9 日後までに異常行動として、倦怠、衰弱及び不活発状態が観察されたが、神経毒性症状はみられなかった。

次いで、鶏（白色レグホン種、成鶏、24 羽）にフルメトリンを 21 日間隔で 2 回経口投与（5,000 mg/kg 体重）した。初回投与 2～6 日後に 1 例が死亡し、第 2 回投与 2～8 日後に 9 例が死亡したため、その後の観察はできなかった。各投与後の鶏の症状及び剖検所見は単回経口投与と同じであった。

さらに、鶏（白色レグホン種、成鶏、30 羽）にフルメトリンを 21 日間隔で 2 回経口投与（2,500 mg/kg 体重）した。第 2 回投与後 21 日間生存した鶏にペントバルビタール麻酔下で 10%ホルマリンを心臓に注射し、脳、脊髄及び坐骨神経を摘出し、病理組織学的検査に供した。初回投与 2～19 日後に 16 例が、第 2 回投与 2～6 日後に 14 例中 7 例が死亡した。各投与後の鶏の症状及び剖検所見は単回経口投与と同じであった。その他、4 例で死亡前に痙攣がみられ、腹臥又は横臥の状態での死亡していた。神経毒性症状はみられなかった。病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

陽性対照群 [成鶏 6 羽 : TOCP を単回経口投与 (375 mg/kg 体重)] では、投与 7～14 日後に全例で神経症状がみられ、最終的に脚全体の麻痺がみられた。また、病理組織学的検査では、神経組織に TOCP 誘発遅発性神経毒性に関連した特異的な変化がみられた。

これらのことから、フルメトリンは遅発性の神経毒性を示さないと考えられた。(参照 10)

(3) 薬物代謝酵素に対する影響

ピレスロイド系薬剤は、肝臓の薬物代謝酵素に影響する可能性があるが、 α -シアノ基を有し、薬物代謝酵素を阻害する II 型ピレスロイド（例：デルタメトリン）と α -シアノ基を持たず、薬物代謝酵素を誘導する I 型ピレスロイド（例：ペルメトリン）の間では差異があると考えられている。ラット（Wistar 系、雄 12 匹/群）にフルメトリンを 6 日

間腹腔内投与（投与量不明）した試験において、チトクロム P450 タンパク質量（36%）、NADPH-チトクロム c還元酵素活性（36%）、アニリン水酸化酵素活性（52%）、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性（54%）及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性（34%）が、それぞれ減少した。（参照 4）

（4）忍容性試験（牛）＜参考資料²⁰＞

① 経口投与

子牛（6週齢、2頭/投与群、1頭/対照群）にフルメトリン製剤（1%溶液）を単回強制経口投与（0又は50 mL、対照群にはプラセボ投与）し、5日間観察した。フルメトリン製剤を投与された2例は、投与24時間以内に短時間の間水様性の糞を排泄し、投与後48時間は摂餌量が減少した。体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメーターに変化はみられず、プラセボ投与の動物にも変化はみられなかった。もし、動物が適用した皮膚の製剤を舐めた場合、軽度で一過性の影響のみが起こる可能性があると考えられる。（参照 4）

② 経皮投与

子牛（18頭）の背中に、フルメトリンを単回経皮投与（4 mg/kg 体重：治療用量の2倍量）し、投与後2時間、3週間にわたり観察した。その結果、動物は投与に対し忍容性であり、臨床症状又は皮膚の局所的な影響もみられなかった。（参照 4）

牛（若齢、15頭）にフルメトリンを背側正中線に単回経皮投与（4 mg/kg 体重）した。3週間の観察期間の間、局所的又は全体的影響はみられなかった。（参照 4）

妊娠牛（乳牛、13頭）にフルメトリンを背中に単回経皮投与（4 mg/kg 体重）した場合、行動及び全身状態に投与の影響は認められなかった。陣痛に対する影響もみられず、分娩時及び出産後1週毎の臨床検査において、子牛に影響はみられなかった。（参照 4）

牛にフルメトリンの推奨用量の2倍量を経皮投与すると、一部の動物では投与部位の一過性の紅斑及び下痢を呈した。（参照 3）

（5）忍容性試験（羊及び山羊）＜参考資料²¹＞

羊及び山羊にフルメトリンの推奨用量の10倍量を投与すると毒性徴候が生じ、20倍量では羊の50%が死亡した。しかし、この場合の毒性影響は大部分が溶媒のみによるものであると考えられた。（参照 3）

10. ヒトにおける知見

ヒトにおけるフルメトリンによる全身中毒の症例報告は得られていないが、他の α -シ

²⁰ 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

²¹ 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

アノ基を有するピレスロイド（デルタメトリン、フェンバレレート及びシペルメトリン）に関して、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 573 例の中毒症例が報告されている。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。中等度の中毒症例では、症状はより重症化し、意識消失及び四肢の筋攣縮の状態が観察された。7 例の死亡例があるが、2 例は誤診及び不適切な治療に起因するものである。大部分の患者は、6 日以内に回復した。より重篤な症例では、回復までに 55 日を要した。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。フルメトリンがこれまでに調べられた化合物とは異なる作用を有することを考慮すべき根拠はない。（参照 4）

1 1. 薬理学的影響

(1) 抗アレルギー及び偽アレルギー活性（マウス）

マウス血清由来の Ig E により受動的に感作されたラットにおいて、フルメトリン濃度が 0、 10^{-7} 、 10^{-6} 又は 10^{-5} g/mL では、腹膜肥満細胞におけるヒスタミン遊離は影響されなかった。（参照 4）

(2) 気管支活性影響（摘出モルモット気管）

10^{-9} ～ 10^{-5} g/mL の濃度のフルメトリンは、摘出モルモット気管において、ロイコトリエン-D4 又はヒスタミン誘発性収縮に対し影響を及ぼさなかった。（参照 4）

(3) 血中のグルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響（ラット）

絶食及び摂餌ラットにフルメトリンを単回経口投与（0、10、32 又は 100 mg/kg 体重）し、グルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響が調べられた。

摂餌ラットの全ての投与群及び絶食ラットの最高及び最低用量群において、投与 60～240 分後の血中 Glu 濃度は、僅か（24～64%）ではあるが有意に上昇した。トリグリセリド濃度には影響はなかった。生理的条件下においても、血中の Glu 濃度は著しく変動することから、これらの Glu 濃度の上昇は、特段投与に関連のある変化とはみなされなかった。（参照 4）

(4) 胃腸管に対する影響（ラット）

ラットにフルメトリンを単回経口投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重）し、胃腸管に対する影響が調べられた。

100 mg/kg 体重投与群では、炭輸送能試験において、腸内通過時間の有意な延長がみられた。剖検では、胃腸に病変はみられなかった。（参照 4）

(5) 血液学的及び心臓血管に対する影響（ラット及びイヌ）

ラットにフルメトリンを単回経口投与（0、10、32 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 90 分後に採血した。フルメトリンは、血液凝固、血小板凝集又は線維素溶解のいずれにも影響を及ぼさなかった。（参照 4）

麻酔処置したイヌ（3匹/群）に、フルメトリンを経口投与（10、32又は100 mg/kg 体重）したところ、10及び100 mg/kg 体重投与群の各1例において、僅かに心拍数が増加したが、用量相関性もなく、投与に関連した変化とはみなされなかった。（参照4）

（6）利尿作用（ラット）

ラットにフルメトリンを単回経口投与（0、10、32又は100 mg/kg 体重）し、投与後6時間にわたり尿を採取し、尿中Na及びKa濃度が測定された。

投与群の少数例に、流涎の増加及び自発運動量の減少等の臨床症状がみられた。投与による尿量又はNa濃度の変化はみられなかった。Ka濃度は、10及び100 mg/kg 体重投与群で有意に増加したが、32 mg/kg 体重投与群では増加せず、投与に関連したものであるとはみなされなかった。（参照4）

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価について

(1) JMPR における評価

JMPR では、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投与毒性試験又は発がん性試験は実施されていないが、ラットを用いた低トランス体の 2 年間混餌投与試験の結果において、担がん動物数の増加及び特異的な腫瘍の発生頻度の増加がみられなかったこと並びに以下の①～⑦を考慮し ADI 設定をしている。

- ① ラットの 2 年間混餌投与試験で低トランス体に発がん性はないと考えられた。
- ② 他のピレスロイド（シハロトリン、シペルメトリン及びフェンバレレート）及び関連するレスメトリン類に発がん性がみられないこと。
- ③ ペルメトリンを用いた 3 試験において、雌マウスで肺腫瘍の発生頻度が微増したもののラット及び雄マウスでは増加しなかったこと。
- ④ デルタメトリンを用いた 1 試験において、ラットで詳細不明ではあるが甲状腺腫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が誘発されなかったこと。
- ⑤ 多様なエンドポイントをカバーした多くの試験の結果、フルメトリンに遺伝毒性がみられなかったこと。
- ⑥ フルメトリンに感作性がみられなかったこと。
- ⑦ 投与 13 週間までの試験において、前がん性病変がみられていないこと。また、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 異性体の発がん性が評価されたこと。

また、フルメトリンの中毒用量をラットに経口投与した試験において、神経系の機能障害を引き起こすものの、影響は速やかで可逆的であり、中枢又は末梢神経系への器質的な異常を伴わなかった。

以上より、JMPR は、ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による 2 世代繁殖試験で得られた NOAEL (0.36 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI : 0~0.004 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 4)

(2) EMEA における評価

EMEA は、ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による 2 世代繁殖試験において、投与されたフルメトリンの生物学的利用率が不確実であるため JMPR で設定された ADI (0~0.004 mg/kg 体重/日) を採用できないと判断した。

ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による 2 世代繁殖試験で得られた NOEL (0.36 mg/kg 体重/日) に、溶媒によるフルメトリンの吸収への影響に関する情報を欠いていることから安全係数 200 を適用し、ADI (1.8 µg/kg 体重/日) を設定した。(参照 3)

(3) 豪州における評価

APVMA は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた NOEL (5 ppm、雌で 0.31

mg/kg 体重/日に相当²²⁾に安全係数 100 を適用し、ADI : 0.003 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 11)

2. 毒性学的影響について

(1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において一部不明瞭な結果が得られたが、その後の試験では陰性であった。CHL V79 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝系存在下での染色体異常の頻度が僅かに増加したが、ヒトリンパ球を用いた試験では陰性であった。*in vivo* では、マウス骨髄細胞を用いた小核試験でフルメトリンは染色体異常誘発性を示さなかった。他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験は全て陰性であった。また、トランス-Z1 及びトランス-Z2 異性体の *S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験でも陰性結果が得られている。

以上のことから、フルメトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) 急性毒性試験

フルメトリンの実験動物における経口の急性毒性は軽度から中等度であった。報告されている毒性徴候の大部分は流涎を伴う舞踏病様運動失調として知られる徴候と一致しており、他のピレスロイドでも引き起こされる。

なお、急性毒性は溶媒に依存し、溶媒間の差により毒性が異なることが報告されている。

(3) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験として、ラット及びイヌを用いた混餌投与による試験が実施された。両動物種でみられた主な毒性所見は皮膚病変で、フルメトリンの投与によって引き起こされた原発性の皮膚炎ではなく、頻繁にひっかくことにより生じた出血によるものであり、炎症によるものもあった。 α -シアノ基を有するピレスロイドは知覚異常を引き起こすことが知られており、この知覚異常が皮膚病変の原因としての可能性が高いと考えられている。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 12 及び 15 週間の混餌投与試験における皮膚病変であり、NOAEL は 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) であった。

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

ラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (低トランス-Z 体を使用)、並びにラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 79 週間発がん性試験 (いずれも現在の異性体混合比のフルメトリンを使用) が実施された。

²²⁾ 当該試験については、出典が不明であり、[II. 7. (1)] のラットを用いた 2 世代繁殖試験と同一の出典と思われるが、JMPR 等と摂餌量の取扱いが異なる理由については特段報告されていない。

最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた 79 週間の発がん性試験における皮膚病変等の所見であり、NOAEL は 3 ppm (雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日に相当) であった。発がん性はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

2 世代繁殖試験では、親動物に皮膚病変の発生及び摂餌量の低下を伴う体重増加抑制、児動物に生存率の低下及び体重増加抑制がみられ、NOAEL は 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。

発生毒性試験では、両動物種ともに母体毒性 (摂餌量低下を伴う体重増加抑制等) を誘発する用量で胎児毒性 (胎児体重の低下等) が観察され、NOAEL はそれぞれ 0.5 mg/kg 体重/日 (ラット) 及び 1.7 mg/kg 体重/日 (ウサギ) と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(6) 神経毒性について

フルメトリンの高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が、その影響は回復可能であり、中枢又は末梢神経系への器質的な異常を伴わないと考えられた。

3. 食品健康影響評価について

フルメトリンは、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。また、ラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (低トランス-Z体を使用)、並びにラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 79 週間発がん性試験 (いずれも現在の異性体混合比のフルメトリンを使用) の結果、発がん性はみられなかった。これらのことから、フルメトリンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断された。

フルメトリンの各種毒性試験の結果から得られた NOAEL のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の皮膚病変及び体重増加抑制並びに児動物の生存率の低下及び体重増加抑制を指標とした 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) であった。この試験における最小毒性量 (LOAEL) は 50 ppm で、公比は 10 であった。一方、マウスを用いた 79 週間発がん性試験では、皮膚病変等をエンドポイントとする NOAEL 3 ppm (雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日に相当) が得られている。この試験における LOAEL は 15 ppm で、公比は 5 であった。前者の試験は公比が開いていること及び後者の試験はより長期の毒性試験であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL 3 ppm (0.39 mg/kg 体重/日に相当) を ADI の根拠とすることが適切と判断した。

これらのことから、フルメトリンの ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL 0.39 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.0039 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

フルメトリン 0.0039 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 45 JMPR 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JMPR	EMEA
ラット	13 週間亜急性毒性	0、10、50、250/150 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	15 週間亜急性毒性	0、10、40、160 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、2、10、50、250 ppm、混餌投与	0.5 (雄 10 ppm) 皮膚病変、体重増加抑制	0.47 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	2 世代生殖毒性	0、1、5、50 ppm、混餌投与	0.36 (雄 5 ppm) 親動物の皮膚病変及び体重増加抑制、児動物の死亡率増加及び体重増加抑制	0.36 (雄 5 ppm) 親動物の摂餌量減少及び体重増加抑制、児動物の死亡率増加及び体重増加抑制、生殖毒性なし
	発生毒性	0、0.5、1、2 経口投与	母動物：0.5 流涎、流涙、活動低下等 胎児：1 胎児体重の低下 催奇形性なし	母動物：0.5 流涎、流涙、活動低下等 胎児：1 胎児体重の低下 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、0.5、1.7、6 経口投与	1.7 親動物の摂餌量減少、体重増加抑制及び胎児体重減少傾向 催奇形性なし	1.7 親動物の摂餌量減少、体重増加抑制及び胎児体重の僅かな減少 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、50、100、200 ppm、混餌投与	— 全ての投与群で皮膚病変	— 全ての投与群で皮膚病変
	13 週間亜急性毒性	0、25 ppm、混餌投与	0.88 (雄 25 ppm) 投与の影響なし	0.88 (雄 25 ppm) 投与の影響なし
ADI 設定根拠			NOAEL : 0.36 SF : 100	NOAEL : 0.36 SF : 200
ADI 設定根拠資料			2 世代繁殖試験	2 世代繁殖試験
ADI			0~0.004	0.0018

<別紙 1 : 代謝物等略称>

略称等	化学名
代謝物 I	4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸
代謝物 II	4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸
代謝物 III	4-フルオロ-3-フェノキシベンゾイルグリシン (I のグリシン抱合体)
代謝物 IV	4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸グリシン (II のグリシン抱合体)
代謝物 V	3-(β , 4-ジクロロスチリル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
代謝物 VI	V のグルクロン酸抱合体
-	4-フルオロ-3-フェノキシベンジルアルコール
-	4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒド*
-	シアノヒドリン*

* : 理論上の中間物質

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
3. EMEA: Flumethrin. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1998
4. JMPR: Flumethrin. Pesticide residues in food - 1996 evaluations. Part II - Toxicological. World Health Organization, WHO/PCS/97.1, 1997
5. FAO: Flumethrin. Pesticide residues in food - 1996 evaluations. Part I - Residues. World Health Organization, 1997
6. FAO: FLUMETHRIN. Pesticide residues in food - 1996. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 140, 1997
7. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
8. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
9. 動物の感染症. 第3版, 清水悠紀臣, 明石博臣, 小沼操, 菅野康則, 澤田拓士, 辻本元ら編. 近代出版, 2004年
10. バイエル薬品株式会社. 食品健康影響評価用資料ーフルメトリンー（未公表）
11. APVMA : Flumethrin: Chemistry and Residues Program, Residues Evaluation Report, 2004
12. EMEA: FLUMETHRIN. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2000
13. バイエル薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 鶏用バイチコール（未公表）
14. バイエル薬品株式会社. 追加資料①（未公表）
15. バイエル薬品株式会社. 追加資料②（未公表）
16. バイエル薬品株式会社. 追加資料③（未公表）

動物用医薬品（フルメトリン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年8月5日～平成27年9月3日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 動物用医薬品「フルメトリン」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

動物用医薬品「フルメトリン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 577 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 572 回会合資料 (変更前)
P5 L↑10	(中略) 一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断した。	(中略) 一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断された。
P41 表 41 及び 脚注	* : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。(表中の記号 : *)	§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。(表中の記号 : §、\$)
P.41 L↑7	また、別のマウス (CD-1 系、雌雄) ¹⁵ にフルメトリンを同期間にわたり投与 (1 ppm) した。	また、別のマウス (CD-1 系、雌雄) ¹⁶ にフルメトリンを同期間にわたり投与 (1 ppm) した。

※ P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数