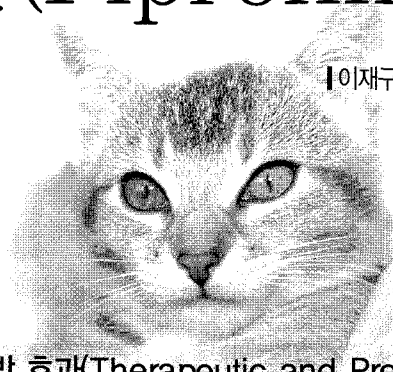


새로운 외부기생충 구제제 피프로닐(Fipronil) (II)



이재구 / 전북대학교 명예교수

지난호에 이어서

3. 치료 및 예방 효과(Therapeutic and Preventive effects)

1) 프론트라인 분무제 (Frontline Spray)

Jeannin et al.(1994)은 0.25% 피프로닐 분무제를 3ml/kg의 비율로 개에 적용하여 벼룩에 대한 치료 및 잔류 효과를 최초로 보고하였다.

64마리의 개를 사용하여 5번의 실험실내 시험을 수행하였는데 매번 한 군은 약제를 처리하고 다른 한 군은 비처리 대조군으로 배치하였다. 처치후 또는 100마리의 벼룩을 매주 재감염시킨 다음 24시간에 기생충을 계수하였다.

또한, 대조 약제로서 2% 퍼메트린(permethrin, n=195)과 비교하기 위하여 386마리의 개에 대한 야외 임상시험도 수행하였다. 실험실내 시험에서 치료후 24시간의 치료 효과는 100%이었으며, 이와 비슷하게 벼룩의 평균 감소 백분율로 표시하는 우수한 잔류 효과는 치료후 4, 5, 6, 7 그리고 8주에 각각 100, 99.7, 99.6, 99.5 그리고 97.5%이었다. 야외 임상시험에서 치료후 첫째와 둘째번 달 끝의 벼룩이 없는 개의 백분율은 대조군의 각각 73%와 21%에 비교하여 약제 처리군은 각각 93%와 61%로서 의미있게 높았다. 또한, Postal et al.(1994)은 고양이의 고양이벼룩(Ctenocephalides felis)에 대한 0.25% 피프로닐 분무제 3ml/kg 비율의 치료 및 잔류 효과를 규명

FIPRONIL

하기 위하여 두 번의 실험실내 시험과 한 번의 야외 임상시험을 수행하였다. 두 번의 실험실내 시험에서 33마리의 2~6kg 고양이를 비처리 대조군과 약제 처리군으로 나누어 처리전 2일에 고양이마다 100마리의 절식 벼룩을 감염시켰다.

이와 비슷하게 처리후 전 기간에 걸쳐 매주 벼룩을 실험적 재감염시켰다. 두 번에 걸쳐 실시한 실험실내 시험에서 치료후 24시간내의 치료 효과는 100%이었으며, 도전 감염후 24시간내의 최소 감염 총체수 95% 감소를 기준으로 할 때의 잔류 효과는 6주간 지속하였다.

프랑스 남쪽의 6개 동물병원에서 벼룩에 자연감염된 41마리의 고양이에 대하여 수행한 야외 임상시험에서 치료후 1 및 2개월후 벼룩이 없는 고양이의 백분율은 각각 93 및 61%이었다. 이들의 시험 결과로서 개 및 고양이에 있어서 벼룩 감염에 대한 0.25% 피프로닐 분무는 치료 및 잔류 효과가 매우 우수한 것으로 인정되었다. 1996년부터는 0.25 또는 0.29% 피프로닐이 Rhone Merieux(프랑스)에 의하여 프론트라인 분무제란 이름으로 개발되어 반려동물의 벼룩 감염에 대한 치료제로서 사용하고 있으며, 잔류 효과도 인정되고 있다. 비처리 대조군에 비하여 감소된 벼룩 수의 평균 백분율로서 표시한 잔류 효과는 고양이 약제(3ml/kg) 처리후 5~6주간에 걸쳐 >95%, 그리고 개 약제(3ml/kg) 처리후 6~16주간에 걸쳐 >95%이었다.

고양이에 기생하는 고양이벼룩의 3주

(strain)에 대한 피프로닐 분무제(5~6ml/kg)의 성충 관리 효과는 3주 모두 감염 활성기; > or=99.5%, 2주간; > or=98.2%(성충), > or=99.5%(산란 능력)이었으며, 감수성을 평가하기 위한 여지 살충제 생물 분석실험 결과는 주에 따라 LC₉₅는 R6주 10.13, ARC주 4.77, KS1주 2.62mg/m²이었다(Payne et al., 2001). 또한, 개에 기생하는 벼룩의 생식 능력을 저해한다는 사실이 증명되었다.

개와 고양이에 기생하는 변장광대진드기(Dermacentor variabilis)와 빨진드기(Rhipicephalus sanguineus), 개에 기생하는 완전환상참진드기(Ixodes holocyclus, 성충기), 미국운모참진드기(Amblyomma americanum), 태평양참진드기(Ixodes pacificus), 빨진드기의 약충기에 24~48시간 후부터 살충 효과가 나타나기 시작하여 3~5주간 그 효과가 지속한다. 개에 기생하는 벼룩과 빨진드기를 구제하기 위하여 약제를 적용한다음 16, 30, 44 그리고 58일에 삼푸하거나 물에 담그어도 물에 대한 친화력이 매우 낮기 때문에 약효에 대한 의미있는 영향은 없다. 개에 기생하는 응애로서 천공개선충(Sarcoptes scabiei), 가을 털 응애(Neotrombicular autumnalis; 고양이 포함), 발톱응애(Cheyletiella) 그리고 개털이(Trichodectes canis), 말에 기생하는 식피개선충(Chorioptes), 빠는 이인 톱니이(Polyplax serrata, 마우스), 가시이(P. spinulosa, 쥐)에도 효과가 있는 것으로 알려

졌다(Merial, 2000). 이 밖에도 소에 기생하는 꼬리소진드기(*Boophilus microplus*)에 대한 피프로닐의 살충 효과는 0.25 또는 0.5% 농도에서는 숙주에 붙어 있는 유충과 약충을 완전하게 배제하지 않았으며, 그 잔류 효력도 치료후 유충의 재감염을 오랫동안 방지할 수 없었다. 그러나, 1.0% 농도에서는 치료 및 잔류 효력이 인정되었다(Davey et al., 1998).

2) 프론트라인 점적제

(Frontline Spot-On)

100마리씩의 고양이벼룩을 감염시킨 32마리의 고양이를 사용하여 10% 피프로닐 점적제, 10% 펜티온(fenthion) 외용제, 비처리 대조군으로 나누어 치료 또는 매주 재감염시킨후 24시간에 벼룩을 계수하여 치료 및 잔류 효과를 조사하였다. 또한, 프랑스 남부 43곳의 동물병원에서 고양이벼룩에 자연 감염된 213마리의 고양이에 10% 피프로닐 (0.5ml/cat) 또는 10% 펜티온을 적용한 야외 임상시험도 수행하였다. 실험적 연구에서 치료후 24시간의 치료 효과는 피프로닐군 99~100%이었는데 펜티온군 96.7%이었으며, 도전 감염후 24시간내 최소 95% 벼룩 감소 수를 기준으로 잔류 효과는 피프로닐군 5주, 펜티온군 2주동안 지속되었다. 야외 임상시험에서 치료후 5, 7, 그리고 9주에 벼룩이 없는 고양이의 백분율은 피프로닐군 각각 78.4, 52.8 그리고 45.4%이었으며 펜티온군 각각 43.0, 28.6 그리고 20.9%이었다. 소

양증과 피부 병소의 빈도도 역시 감소하였다 (Postal et al., 1996a). 프랑스 남부의 43군데 동물병원에서 고양이벼룩에 자연 감염된 298마리의 개와 213마리의 고양이에 10% 피프로닐 점적제, 65% w/w 퍼메트린(개), 10% 펜티온(고양이)에 대한 야외 임상시험을 실시하였다. 개에 있어서 치료후 5, 7 그리고 9주의 벼룩이 없는 개의 백분율은 피프로닐군 각각 73.2, 58.2, 그리고 47.1%, 퍼메트린군 각각 41.7, 21.4 그리고 15.9%이었다. 고양이에 있어서 피프로닐군 각각 78.4, 52.8 그리고 45.4%, 펜티온군 43.0, 28.6 그리고 20.9%이었다. 이들 군사이의 차이는 통계적으로 의미가 있으며, 피부 병소의 빈도도 차이가 인정되었다(Postal et al., 1996b). 이들 결과는 개와 고양이의 실험실내 시험 및 야외 임상시험에 있어서 벼룩에 대한 10% 피프로닐 점적제의 효력이 입증된 셈이며, 대조 약제들보다 잔류 효과도 의미있게 좋았다. 적은 수의 고양이벼룩은 항상 숙주 또는 그 주위 환경에 서식하고 있기 때문에 단 한번 또는 때때로 살충제를 처리하여도 반려동물이 재감염되므로 실효를 거둘 수 없다. 그러므로, 숙주 뿐만 아니라 그 주위 환경에 있는 총란, 유충, 번데기 등을 배제하는 것이 중요하다. 그래서, 고양이벼룩을 자가 복제할 수 있는 환경 (22℃, 관계습도 50%)에서 고양이를 비처리군, 10% 피프로닐 0.5ml 점적제 처리군 그리고 전술한 피프로닐에다 2% 메토프렌 목걸이 처리군의 3군으로 배치하여 28일간격으로 두

약제를 처리하고 168일간에 걸쳐 벼룩 수를 계수한 바 비처리군에 비하여 두 처리군이 완벽한 구제 효과를 거두었다(Hutchinson et al., 1998). 이는 피프로닐이 피지선 등에 축적되어 있다가 피부나 털을 통하여 확산되므로 숙주나 그 주위 환경에서 벼룩의 생활사가 단절되기 때문이라고 생각된다. 개에 기생하는 빨진드기와 변장광대진드기에 대한 살충 효과도 입증되었으며, 약제 처리후 1분간 물에 담그거나 샴푸후 1시간에 약제를 처리하여도 벼룩, 빨진드기, 변장광대진드기에 대한 살충 및 예방효과에 영향이 없다. 이 밖에도 개와 고양이에 기생하는 귀개선충(*Otodectes cynotis*), 개에 기생하는 개이(*Linognathus setosus*), 개발톱응애(*Cheyletiella yasguri*), 천공개선충, 고양이에 기생하는 고양이털이(*Felicola subrostratus*) 등에도 유효하다(Merial, 2000). 개에 기생하는 무는 이인 개털이에도 피프로닐의 점적제와 분무제가 무척추 대조군에 비하여 의미있는 치료 효과가 인정된다(Pollmeier et al., 2002). 그리고 집토끼의 귀, 꼬리 안쪽, 배의 피부에 심하게 감염된 집토끼흡연개선충(*Psoroptes cuniculi*)에 대하여 피프로닐을 적용한 다음 이베르멕틴을 주사하여 안전하게 치료하였다는 보고도 있다(Culter, 1998).

3) 프론트라인 플러스 (Frontline Plus)

피프로닐(10% w/v)과 메토프렌(개 9%, 고양

이 12% w/v) 합제의 새로운 국소 점적제가 개와 고양이에서 고양이벼룩의 성충과 발육기의 관리와 치료를 위하여 개발되었다. 피프로닐 단독 또는 피프로닐/메토프렌 합제의 치료 효과는 4~5주동안 성충에 매우 좋았으나, 메토프렌 단독 치료 효과는 그렇지 않았다. 전체의 고양이벼룩 관리(성충 관리, 살란 능력 억제 및 번데기로부터 성충으로의 우화 억제)는 피프로닐 단독 처리군에서 4~5주간 지속되었는데 치료 후 5~6주에는 산란된 총란의 소수가 성충으로 발육하였다. 이 합제는 성충의 우수한 관리 효과 뿐만 아니라 우화하는 성충 집단의 매우 우수한 관리 효과가 있다(90%). 결론적으로, 피프로닐/메토프렌 합제 점적제는 개와 고양이에 있어서 우수한 고양이벼룩 관리제이며, 성충에 대한 치료와 발육기의 억제 효과가 있으며, 동물 또는 그 주위 환경에서 고양이 6주, 개 12주에 걸쳐 그 재감염력이 거의 또는 전혀 없다고 한다(Jeannin et al., 2000; Marchiondo et al., 2000). 이 합제가 고양이벼룩의 발육기에 미치는 영향은 곤충 성장 조절제인 메토프렌이 전형적으로 유충체에 있어서 유충 호르몬 수용체와 결합하여 다음 발육기의 생존을 방해하는 유충 호르몬 의태(juvenile hormone mimics)로서 작용한 것이다.

4) 벼룩 알레르기성 피부염 (Flea Allergy Dermatitis)

개, 고양이 등 반려동물은 벼룩이 흡혈할 때 피부로부터 흡수된 벼룩의 침속에 있는 합텐이

란 단백질에 대한 과민 반응인 알레르기 반응이 일어나 피부염이 발생하는 벼룩 알레르기성 피부염 치료에도 피프로닐이 효과가 있다.

Le Nain et al.(1996)은 117마리의 벼룩 알레르기성 피부염 이환 개를 사용하여 0.25 피프로닐 용액(6ml/kg)을 매월 적용한 바 제3세대 피페트로이드제인 2% 퍼메트린(5 pumps/kg)보다 벼룩 관리가 의미있게 효과적이었으며, 소양증과 피부 병소의 감소가 좋은 편이었다고 한다. Hnilica et al.(1999)은 벼룩 알레르기성 피부염 감염 36마리의 개와 42마리의 고양이에 한달간격으로 권장 용량의 프론트라인 점적제를 3번에 걸쳐 적용한 바 고양이 벼룩 수는 매우 감소하였으며, 소양증, 속립상 피부염, 흥반, 가피 및 각질-지루성 병소의 스코어는 처음 적용후부터 의미있는 개선을 보여주었다. 97%의 개, 92%의 고양이에 있어서 임상적 개선이 인정되었으며, 87%의 개, 85%의 고양이에 있어서 매우 우수하였다.

Medleau et al.(2003)은 31마리의 벼룩 알레르기성 피부염 이환 개(환축)에 대하여 10% 피프로닐 용액으로 1개월 간격으로 3번에 걸쳐 국소적으로 적용한 바 치료후마다 벼룩 수와 소양증이 의미있게 감소하였으며 90일째의 벼룩 수는 98%까지 감소하였다. 소양증은 84%의 개가 감소 또는 완치되었다. 흥반, 가피, 비늘, 구진 등 피부 병소 스코어도 최종 진료할 때에 의미있게 개선되었다. 치료후 90일에 87%의 개가 양호-우수로 판정되었다. 그리고, Medleau et al.(2002)은 42마리의 벼룩

알레르기성 피부염 이환 고양이(환축)에 대하여 앞에서 기술한 방법과 같이 치료한 바 최초 치료후 14, 30, 60 및 90일째의 평균 벼룩 수는 0일째에 비하여 75, 73, 85 및 94%까지 감소하였다. 소양증 스코어는 0일째이후 검사할 때마다 의미있게 점점 개선되어 최종 검사할 때에는 40마리중 31마리(78%)의 고양이가 감소 또는 완치되었다. 이와 비슷하게 송립성 피부염과 원형 탈모증의 스코어도 14일째의 원형 탈모증의 것을 제외하고는 검사할 때마다 의미있게 개선되었다. 90일째에 조사한 전체적인 치료 효과는 우수 28(70%), 양호 6(15%), 중등도 3(7.5%), 미약 3(7.5%)이었다.

5) 약효의 비교 평가

(Comparative Evaluation for Effects)

개에 기생하는 고양이벼룩, 변장광대진드기, 빨진드기에 대한 프론트라인 점적제와 레볼루션(selamectin)의 실험적 살충 효과는 프론트라인 처리군이 레볼루션 처리군보다 벼룩 총수가 의미있게 낮았다($p < 0.05$). 전자의 벼룩 감소율은 >99%인데 반하여 후자는 <80%이었다. 그리고, 두 종의 진드기 총수도 전자가 후자보다 의미있게 낮았으며($p < 0.05$), 벼룩 감소율은 전자가 >95%이었는데 반하여 후자는 <71%이었다(Ahn et al., 2000). 프론트라인은 레볼루션에 비하여 벼룩과 두 종의 진드기에 매우 효과적이었으며, 관리 기간도 보다 길었는데, 레볼루션은 주성분이 대환식 락톤계의 아베르멕틴류에 속하는 새로운 셀

라멕틴이기 때문에 외부 기생충 뿐만아니라 개심장사상충(*Dirofilaria immitis*), 개회충(*Toxocara canis*), 고양이구충(*Ancylostoma tubaeforme*), 고양이회충(*Toxocara cati*) 등의 내부 기생충에도 유효하다.

한편, Ritzhaupt et al.(2000)은 44마리의 개에 100마리씩의 절식 고양이벼룩을 -28일과 -21일에 감염시킨다음 0, 30, 60, 90 및 120 일에 개(12마리/군)에게 셀라멕틴(6mg/kg), 피프로닐(7.5mg/kg), 이미다클로프리드(imidacloprid, 10mg/kg)를 국소 적용하였다. 나머지 8마리의 개는 비적용 대조군으로 배치하여 -6일 및 최초 약제 적용후 2주마다 벼룩의 생사 여부를 판정하여 살충 효과를 비교 검토한 바 서로 비슷하였다.

그리고, Cadiergues et al.(2001)도 24마리의 비글(Beagle)을 4군(6마리/군)으로 나누어 25마리의 개벼룩(*Ctenocephalides canis*)과 25마리의 고양이벼룩을 감염시키고난 다음 2일(0일)에 셀라멕틴(6mg/kg), 피프로닐(6~7mg/kg), 이미다클로프리드(10mg/kg)를 점적 적용하고, 나머지 6마리는 비적용 대조군으로 배치하였다. 그후 48시간에 털을 빗질하여 벼룩 수를 조사하였다. 그리고, 모든 개에 7, 14, 21, 28 및 35일에 두 종의 같은 수의 벼룩을 재감염시키고나서 각각 감염후 48시간에 치료 효과를 비교 검토하였다. 비적용 대조군의 평균 벼룩 수는 개벼룩 19.8마리, 고양이벼룩 14.7마리이었는데 3약제의 치료 효과는 35일간에 걸쳐 우수하였다. 처음부

터 28일간에 있어서 셀라멕틴(고양이벼룩; 81~100%, 개벼룩; 92~99%), 이미다클로프리드(두 종; 98~100%), 피프로닐(두 종; 100%)의 치료 효과는 3종의 약제 처리군 사이에 있어서 의미있는 차이가 인정되지 않았다.

이에 반하여 McTier et al.(2003)은 고양이벼룩 제1령충의 시험관내 효능 분석시험을 통하여 피프로닐, 셀라멕틴, 이미다클로프리드의 활성을 비교 검토한 바 노출후 24시간의 폐사율은 셀라멕틴은 >0.3 μ g에서 >93.5%이었는데 피프로닐은 최고 농도 0.5 μ g 그리고 이미다클로프리드는 최고 농도 5.0 μ g에서도 90%에 이르지 않았다. 0.03 μ g 수준에서 셀라멕틴은 피프로닐이나 이미다클로프리드보다 의미있는 효능이 있었다($p<0.05$). 48 및 72시간에도 비슷한 양상이 관찰되었는데 배양 시간이 증가함에 따라 각 약제에 의한 폐사율이 높았다. 72시간에 셀라멕틴은 0.01~0.1 μ g 수준에서 이미다클로프리드보다 의미있게 효능이 강력하였으며($p<0.05$), 0.003~0.01 μ g 수준에서 피프로닐보다 의미있게 효능이 강력하였다($p<0.05$). 그러므로, 셀라멕틴은 실험관내 효능 분석시험에서 피프로닐, 이미다클로프리드보다 고양이벼룩 유충의 살충력이 강력하다고 하겠다.

그리고, Schenker et al.(2003)은 한 군에 8마리씩의 개와 고양이를 각각 배치하여 치료 1일전에 100마리씩의 절식 고양이벼룩을 감염시켜 치료후 3시간에 4마리로부터, 8시간에 나머지 4마리로부터 벼룩을 채집하여 4종의

살충제에 대한 성충의 살충률과 그 속도를 조사하였다. 한 군의 개와 한 군의 고양이는 비적용 대조군으로 배치하였다.

고양이에 있어서 사이티오에이트(cythioate) 치료군은 3시간에 평균 62.4%, 8시간에 평균 97%의 효과가 있었다. 같은 시간대에 이미다클로프리드는 26.9%와 82.8%이었는데 반하여 피프로닐은 24.3%와 62.6%이었다. 개에 있어서 셀라멕틴의 효과는 3시간에 평균 39.7%, 8시간에 평균 74.4%, 같은 시간대에 이미다클로프리드는 22.2%와 95.7%, 피프로닐은 35.9%와 46.5%이었다. 니텐피람(nitenpyram)의 효과는 3시간에 고양이 100%, 개 99%, 8시간에 개와 고양이 모두 100%이었다. 이 결과로 미루어보아 고양이벼룩의 살충 효과는 고양이에 있어서 니텐피람, 사이티오에이트, 이미다클로프리드, 피프로닐 그리고 개에 있어서 니텐피람, 이미다클로프리드, 셀라멕틴, 피프로닐의 순으로 강력하였다고 하겠다.

4. 결론(Conclusions)

페닐피라졸 유도체인 피프로닐은 곡물 등 농작물, 골프장의 해충과 공중 보건, 수의학 분야의 해충을 매우 낮은 농도에서 관리하는데 매우 효과적인 넓은 스펙트럼의 새로운 살충제이다. 일반적으로, 포유동물이나 조류에는 독성이 낮아서 개나 고양이의 급성 및 만성 독성시험에서 거의 안전하지만 어류나 수서

척추동물에는 독성이 강하기 때문에 물이 피프로닐로 오염되지 않게 세심하게 고려하여야 한다.

또한, 쥐에서 갑상선암을 일으키는 용량은 매우 높으므로 정상적으로 이를 사용하면 별 문제는 없겠으나 사람의 건강에 대한 위해 요소인가라는 문제에 관하여서는 역시 논쟁의 여지가 있다. 피프로닐은 점적제나 분무제 또는 곤충 성장 조절제와의 합제의 형태로서 가금, 돼지, 양, 소 등에도 사용할 수 있겠으나, 주로 개나 고양이 등의 반려동물에 기생하는 벼룩, 이, 진드기, 응애 등의 절지동물에만 선택적으로 GABA 통로를 폐쇄시켜 사멸시키므로 이들을 구제하기 위하여 사용한다. 피프로닐을 동물에 투여하면 피지선에 농축되어 있다가 피지안에 있는 성분이 피부나 털을 통하여 확산되므로 곤충 등의 키틴질인 외골격을 거쳐 그 체내로 이행한다. 그래서, 그 효과가 빨리 나타나므로 벼룩은 24시간이내, 진드기는 48시간이내에 죽게되며, 벼룩은 60일간, 진드기는 30일간까지 그 효력이 지속하며, 물에 대한 친화성이 매우 낮기 때문에 샴푸나 목욕을 시켜도 약효에는 영향이 없다.

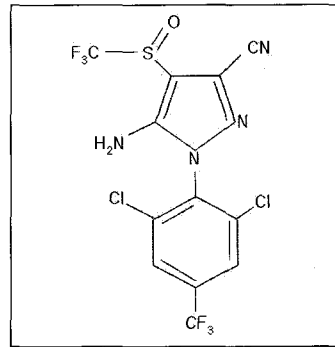
또한, 벼룩 알레르기성 피부염의 병소의 치유 기전에도 효과적이며, 반려동물의 주위 환경에도 영향을 미쳐 벼룩 등의 생활사를 단절시키는데 도움이 된다.

한편, 개와 고양이에 기생하는 벼룩이나 진드기 등에 대한 여러 가지 약제 효력의 비교 평가는 경우에 따라 일치하지 않으므로 앞으로

더욱 관심을 가지고 폭 넓은 연구의 필요성이 있다고 생각한다. 끝으로, 이 원고를 작성하는데 있어서 조언을 하여주시고 피프로닐에 관한 귀중한 문헌을 제공하여주시신 메리알 코리아(주)의 박수진 과장에게 심심한 사의를 표합니다. **대한수의사**

※ 교정 : 제40권 제6호, page550 1) "프론트라인 점적제 (Frontline Spot-on)"을 "프론트라인 분무제(Frontline Spray)"로 교정합니다.

[피프로닐(Fipronil) 구조식]



5. 참고문헌(References)

- 1) Hunter JS, Keister DM, Jeannin Ph. 1994. Fipronil: A new compound for animal health. Proc Am Assoc Vet Parasitologists, 39th Ann Meet, July 1994, San Francisco, California, USA.
- 2) Gant DB, Chalmers AE, Wolff MA, Hoffman HB, Bushey DF. 1996. Mode of action of fipronil. Proc Am Assoc Vet Parasitologists, 41st Ann Meet, July 1996, Louisville, Kentucky, USA.
- 3) Birckel P, Cochet P, Benard P, Weil A. 1996. Cutaneous distribution of 14C-fipronil in the dog and in the cat. Proc 3rd World Cong Vet Derma, Sept 1996, Edinburgh, Scotland.
- 4) Weil A, Birckel P, Bosc F, Huet AM. 1997. Plasma, skin, and hair distribution of fipronil following topical administration to the dog and to the cat. Proc North Am Vet Conf, Jan 1997, Orlando, Florida, USA.
- 5) WHO. 1998. Classification of Pesticides by Hazard 1998-1999. International Programme on Chemical Safety, WHO/IPCS/98 : 21.
- 6) Tingle CC, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ. 2003. Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concern. Rev Environ Contam Toxicol, 176 : 1-66.
- 7) Hurley PM, Hill RN, Whiting RJ. 1998. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. Environmental Health Perspectives, 106(8) : 437-445.
- 8) New Pesticide Fact Sheet. 1996. US EPA, Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substances. Washington DC, 20460, EPA-737-F-96-005.
- 9) Jennings KA, Canerdy TD, Keller RJ, Atieh BH, Doss RB, Gupta RC. 2002. Human exposure to fipronil from dogs treated with frontline. Vet Hum Toxicol, 44(5) : 301-3.
- 10) Arnaud JP, Consalvi PJ. 1997a. Evaluation of acute oral tolerance of fipronil and excipient and tolerance of Frontline Top Spot in cats and dogs. Proc North Am Vet Conf, Jan 1997, Orlando, Florida, USA.
- 11) Arnaud JP, Consalvi PJ. 1997b. Investigative studies to evaluate the safety of Frontline Top Spot treatment for dogs and cats. Proc North Am Vet Conf, Jan 1997, Orlando, Florida, USA.
- 12) Consalvi PJ, Arnaud JP, Jeannin Ph and Keister M. 1997. Safety of a 0.25% w/v fipronil solution(Frontline Spray) in dogs and cats - Results of a pharmacovigilance survey one year after launch. Proc North Am Vet Conf, Jan 1997, Orlando, Florida, USA.
- 13) Jeannin Ph, Postal JM, Hunter J, Botrel MA, Dossin C, Consalvi PJ, Keister DM, Bayle R. 1994. Fipronil: A new insecticide for flea control. Proc British Small Anim Vet Assoc Cong, Apri 1994, Birmingham, UK.

- 14) Postal JM, Jeannin Ph, Consalvi PJ, Hunter JS, Keister DM, Bayle R. 1994. Efficacy of a 0.25% fipronil pump-spray formulation against cat flea infestation(*Ctenocephalides felis*) in cats. Proc XIX World Cong World Small Anim Vet Assoc, Oct 1994, Durban, South Africa.
- 15) Payne PA, Dryden MW, Smith V, Ridley RK. 2001. Effect of 0.29% w/w fipronil spray on adult flea mortality and egg production of three different cat flea, *Ctenocephalides felis*(Bouche), strains infesting cats. Vet Parasitol, 102(4):331-40.
- 16) Merial. 2000. Frontline(fipronil) – Technical Papers and Abstract 2000. pp. 67-84; pp. 111-122, Merial Ltd, London, England.
- 17) Davey RB, Ahrens EH, George JE, Hunter JS 3rd, Jeannin P. 1998. Therapeutic and persistent efficacy of fipronil against *Boophilus microplus*(Acari: Ixodidae) on cattle. Vet Parasitol, 74(2-4) : 261-76.
- 18) Postal JM, Le Nain S, Fillon F, Longo F. 1996a. Efficacy of a 10% fipronil spot-on formulation against cat flea infestations(*Ctenocephalides felis*) in cats. British Vet Derm Group, Satellite Meet, British Small Anim Vet Assoc Cong, Apr 1996, Birmingham , UK.
- 19) Postal JM, Le Nain S, Longo F, Robatto I. 1996b. Field efficacy of Frontline Top Stop in the treatment and control of flea infestation. Proc Third World Cong Vet Derm, Sep 1996, Edinburgh, Scotland.
- 20) Hutchinson MJ, Jacobs DE, Fox MT, Jeannin Ph, Postal JM. 1998. Evaluation of flea control strategies using fipronil on cats in a controlled simulated home environment. Vet Rec, 142(14) : 356-357.
- 21) Pollmeier M, Pengo G, Jeannin P, Soll M. 2002. Evaluation of the efficacy of fipronil formulations in the treatment and control of biting lice, *Trichodectes canis*(De Geer, 1778) on dogs. Vet Parasitol, 107(1-2) : 127-36.
- 22) Culter SL. 1998. Ectopic *Psoroptes cuniculi* infestation in a pet rabbit. J Small Anim Pract, 39(2) : 86-7.
- 23) Jeannin PC, Young DR, Marchiondo AA, Barrick RA. 2000. Efficacy of fipronil/(S)-methoprene combination spot-on product against the cat flea(*Ctenocephalides felis*) on dogs. 4th World Cong Vet Derm, Aug 30-Sept 2, 2000, San Francisco, California, USA.
- 24) Marchiondo AA, Green SE, Wallace DH, Barrick RA, Jeannin PC. 2000. Efficacy of a fipronil/(S)-methoprene combination spot-on product against the cat flea(*Ctenocephalides felis*) on cats. 4th World Cong Vet Derm, Aug 30-Sept 2, 2000, San Francisco, California, USA.
- 25) Le Nain S, Longo F, Robatto I, Postal JM. 1996. Efficacy of a 0.25% fipronil formulation in the control of flea allergy dermatitis in the dog. Proc Third World Cong Vet Derm, Sept 1996, Edinburgh, Scotland.
- 26) Hnilica KA, Medleau L, Alva R, Case JL, Clekis T, McArthur TR, Barrick RA, Jeannin Ph. 1999. Evaluation of Frontline Spot-On(Top Spot) for the control of flea allergy dermatitis in dogs and cats. World Vet Cong, Sept 1999, Lyon, France.
- 27) Medleau L, Clekis T, McArthur TR, Alva R, Barrick RA, Jeannin P, Irwin J. 2003. Evaluation of fipronil spot-on in the treatment of flea allergic dermatitis in dogs. J Small Anim Pract, 44(2) : 71-5.
- 28) Medleau L, Hnilica KA, Lower K, Alva R, Clekis T, Case J, McArthur TR, Barrick RA, Jeannin P, Irwin J. 2002. Effect of topical application of fipronil in cats with flea allergic dermatitis. J Am Vet Med Assoc, 221(2) : 254-7.
- 29) Ahn A, Wallace D, Barrick RA, Jeannin Ph. 2000. A comparative study of Frontline Top Spot and Revolution in the control of flea and tick infestations on dogs. WSAVA/FECAVA Cong, Apr 25-29, Amsterdam, Netherland.
- 30) Ritzhaupt LK, Rowan TG, Jones RL. 2000. Evaluation of efficacy of selamectin, fipronil and imidacloprid against *Ctenocephalides felis* in dogs. J Am Vet Med Assoc, 217(11) : 1669-71.
- 31) Cadiergues MC, Caubet C, Franc M. 2001. Comparison of the activity of selamectin, imidacloprid and fipronil for the treatment of dogs infested experimentally with *Ctenocephalides canis* and *Ctenocephalides felis felis*. Vet Rec, 149(23) : 704-6.
- 32) McTier TL, Evans NA, Martin-Short M, Gratton K. 2003. Comparison of the activity of selamectin, fipronil, and imidacloprid against flea larvae(*Ctenocephalides felis felis*) in vitro. Vet Parasitol, 116(1) : 45-50.
- 33) Schenker R, Tinembart O, Hunbert-Droz E, Cavaliero T, Yerly B. 2003. Comparative speed of kill between nitenpyram, fipronil, imidacloprid, selamectin and cythioate against adult *Ctenocephalides felis*(Bouche) on cats and dogs. Vet Parasitol, 112(3) : 249-54.