

4. 用途等

	医薬品 忌避剤	医薬部外品 忌避剤
用途 剤形	スプレータイプ (エアゾルタイプ、ポンプタイプ)	スプレータイプ (エアゾルタイプ、ポンプタイプ) 及び塗るタイプ (ティッシュタイプ、液体タイプ)
濃度	12%	10%以下
効能	蚊、ブユ (ブヨ)、サシバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニ、 ツツガムシの忌避	蚊、ブユ (ブヨ)、サシバエ、アブ、ナンキンムシ、 ノミ、イエダニの忌避
用法・ 用量 (例)	<p>1. 蚊、ブユ (ブヨ)、サシバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニを忌避させる目的で使用する場合：本剤の適量を用時、首筋、腕、足など皮膚の露出部分に噴霧してください。顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。</p> <p>2. ツツガムシを忌避させる目的で使用する場合：本剤の適量を4～6時間毎に、皮膚の露出部分及びはきものやズボンのすそなどにむらなく噴霧してください。顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。</p>	<p>1. 使用前によく振ってお使いください。</p> <p>2. お肌から約10cm離してスプレーしてください。</p> <p>3. 顔、首筋には一度手のひらにスプレーしてから、お肌に塗布してください。</p> <p>4. 4～5時間おきにぬると効果的です。</p>
注意 (例)	<p>1. 本剤は吸血害虫に対する忌避剤であって、疾病の治療薬ではありません。</p> <p>2. 定められた用法・用量を守ってください。</p> <p>3. 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。なお、本剤の使用開始目安年齢は生後6ヶ月以上です。</p> <p>4. 目に入らないように注意してください。また、塗布した手で目をこすらないでください。万一目に入った場合には、すぐに大量の水またはぬるま湯でよく洗い流してください。なお、症状が重い場合には、すぐに大量の水又はぬるま湯でよく洗い流してください。なお、症状が重い場合には、直ちに本剤にエタノールとディートが含まれていることを眼科医に告げて診療を受けてください。</p> <p>5. 本剤は外用にのみ使用し、内服しないでください。</p> <p>など。</p>	<p>1. 目の周囲や粘膜、傷口にはスプレーしないでください。</p> <p>2. 同じ皮膚面に、3秒以上スプレーしないでください。</p> <p>3. 噴射気体を直接吸入しないでください。</p> <p>4. 直射日光や火気を避け、涼しい場所で、小児の手の届かないところに保管すること。</p> <p>など</p>

2003年10月作成

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時に読めるよう大切に保存してください。



日本で初めて 医薬品の虫よけ剤

吸血害虫忌避剤

ムヒの虫よけムシペール<sup>α</sup>

ムヒの虫よけムシペール<sup>α</sup>は虫よけ成分ディートが12%配合されていますので、虫よけ効果の持続時間が長く、蚊、アブ、ブユ(ブヨ)などの他、ツツガムシに対しても効果があります。ムヒの虫よけムシペール<sup>α</sup>は「つつが虫病の予防」に役立つことから、忌避剤では日本で初めて「医薬品」として認められたものです。手や足など露出部に噴霧するだけで蚊などの吸血害虫をよせつけません。

特 長

- ムヒの虫よけムシペール<sup>α</sup>は日本で初めての医薬品の虫よけ剤です。
- 蚊、アブ、ブユ(ブヨ)などの他、ツツガムシに対しても虫よけ効果があります。
- 虫よけ成分が12%配合されていますので、虫よけ効果が長く続きます。
- ノンガススプレータイプですから、お子さまにも心配なくお使いになれます。
- 火気に向かってスプレーしても着火しません。
- 外出や旅行、アウトドアなど、携帯に便利な容器です。

〈こんな時にお使いください〉

キャンプやハイキングに



海外旅行に



屋外でのお仕事に



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと副作用が起こりやすくなります)

1. 次の部位には使用しないでください  
創傷面、目の周囲、粘膜等。

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください  
1 今までに薬や化粧品等によりアレルギー症状(発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等)を起こしたことがある人。  
2 湿疹やただれのある人。  
3 医師の治療を受けている人。
2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書をもって医師又は薬剤師に相談してください  
1 使用后、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ等

効 能

蚊、ブユ(ブヨ)、サシバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニ、ツツガムシの忌避

成分とそのはたらき 有効成分 (100mL中)

成 分	分 量	は た ら き
ディート	12g	吸血害虫を忌避します。

添加物としてエタノール、香料を含有します。

## 用法・用量

1. 蚊、ブユ(ブヨ)、サンバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニを忌避させる目的で使用する  
場合  
本剤の適量を用時、首筋、腕、足など皮膚の露出部分に噴霧してください。  
顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。
2. ツツガムシを忌避させる目的で使用する  
場合  
本剤の適量を4~6時間毎に、皮膚の露出部分及びはきものやスボンのすそなどにむらなく噴霧してください。  
顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。

### (用法・用量に関連する注意)

- 1) 本剤は吸血害虫に対する忌避剤であって、疾病の治療薬ではありません。
- 2) 定められた用法・用量を守ってください。
- 3) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。  
なお、本剤の使用開始目安年齢は生後6カ月以上です。
- 4) 目に入らないように注意してください。また、塗布した手で目をこすらないでください。万一目に入った場合には、すぐに大量の水又はぬるま湯でよく洗い流してください。なお、症状が重い場合には、直ちに本剤にエタノールとディートが含まれていることを眼科医に告げて診療を受けてください。
- 5) 本剤は外用にのみ使用し、内服しないでください。
- 6) 食物、食器、玩具、家具、時計、プラスチック製品、皮製品、装飾品、マニキュアなどにかからないようにしてください。
- 7) ストッキングなどの上に直接噴霧しないでください。(生地が傷む場合があります。)
- 8) 特にツツガムシの忌避を目的とした場合には、さらに次のことに注意してください。
  - ① ツツガムシは見えにくいので、生息していそうな場所に立ち入る前に塗布してください。また、濡れたり、汗をかいたりした場合は早めに塗り直しをしてください。
  - ② シャツ、スボン、ストッキングなどの衣類に噴霧する時
    - ・ 繊維の種類によっては本剤により変質する場合があります。ウール(毛)、コットン(綿)、ナイロンは変質しませんが、ポリエステル系やポリウレタン系の合成繊維は変質しやすいので注意してください。
    - ・ ストッキングにはポリウレタン系が多いので噴霧しないでください。
  - ③ 外出するときの注意
    - ・ 薬液だけに頼らずにシャツやスボン、長靴などを使用し、お肌を露出しないようにしてください。
    - ④ 帰宅後の注意
      - ・ 着用した衣類や靴は石鹸水あるいは熱湯につけ、本人はお風呂に入るようにしてください。

## 使用方法

- ・ 初めに白いワッシュボタンを数回「から押し」してからご使用ください。
- ・ お肌などから約10cm離し、逆り残りのないようむらなく噴霧してください。
- ・ 一般的に朝夕は害虫の行動が活発になりますので、その時はさらに2~3回塗布塗りをしていただく、より効果的です。

## 保管及び取扱い上の注意

- 1 小児の手のとどかない所に保管してください。
- 2 直射日光の当たらない涼しい所に保管してください。
- 3 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
- 4 火気に近づけないでください。
- 5 使用期限(ケース底面及び容器に西暦年と月を記載)をすぎた製品は使用しないでください。

### ツツガムシとつつか虫病

1. ツツガムシはダニの一種ですがイエダニとは異なり、主に地中で生活しています。  
体長は0.2~0.4mmと小さいものです。
2. ツツガムシは幼虫になったとき、地表に出てきて鼠、鳥などに近づき、時にはヒトに付着し、体液を吸います。
3. ツツガムシは北海道から沖縄に及ぶ全土の山林、草原、河川敷、牧草地、耕地などにいます。
4. ツツガムシ幼虫は全国的に見た場合、地域や標高差によって異なるものの、秋から冬と春から初夏にかけて活動します。そして、つつか虫病はほぼ同時期の野外活動に遡した頃に多く発生しています。
5. 病原リケッチアを有しているツツガムシにさされて(ほとんど自覚なし)、10日~14日後に体がだるく高い熱がでて、全身にかゆみのない赤いブツブツがでてきた場合は、つつか虫病のおそれがあるので医師に相談してください。  
なお、虫による刺し口は発見しにくい場合もありますが、内股、胸、腰、わきの下、陰部などにあり、赤いしこりと中心にカサブタや腐爛化が見られます。
6. つつか虫病は4類感染症に指定されており、届出が義務づけられています。

お客様相談窓口：株式会社 池田模範堂 研究所内 ☎ 076-472-0911  
(電話受付時間：月~金(祝・祭日を除く) 8:30~17:30)

製造元



株式会社 池田模範堂  
富山県中新川郡上市町神田16番地  
〒930-0394 ☎ 076-472-1133

登録商標

500

\*表示説明文をよく読んで正しくお使いください。

医薬部外品

### 虫よけシュートS

△【使用上の注意】 ■ **相談すること** 万一、身体に異常が起きた場合は、出来るだけ本品を持って直ちに本品がディートを含む製剤であることを医師に告げて診療を受けること。 **その他の注意** ①定められた使用方法を厳守すること。②目や口の周囲、粘膜や傷口など肌の弱い部分にはスプレーしないこと。誤ってかかった場合は、直ちに水でよく洗うこと。③噴霧気体を直接吸入しないように注意すること。④同じ箇所に連続して3秒以上噴霧しないように注意すること。⑤飲食物、食器、小児のおもちゃ、家具、プラスチック製品、飼料、観賞魚、小鳥などのペット類などにかからないようにすること。⑥体質や体調により、肌に発疹や発赤などの過敏症状があらわれることがあります。異常を感じたときは直ちに使用を中止すること。⑦衣類やフローリングに直接スプレーしないこと。【効能】蚊、ブユ(ブヨ)、サシバエ、ノミ、イエダニ、アブ、トコシラミ(ナシキシムシ)の忌避

【使用方法】使用前に缶を上下によく振って(攪拌球が入っています)、腕、足などには約10cmの距離からスプレーしてください。顔、首筋には手のひらにスプレーしてお肌にぬってください。【成分】ディート

【保管及び取扱上の注意】①直射日光や火気を避け、涼しい場所で、小児の手の届かない所に保管すること。②缶のさびを防ぐため、水周りや湿気の多い場所には置かないこと。

【廃棄の方法】捨てるときは、火気のない屋外で噴射音が消えるまでボタンを押してガスを抜くこと。

プラスチック:フィルム スチール:缶  
内容量100ml 第一石油類30ml

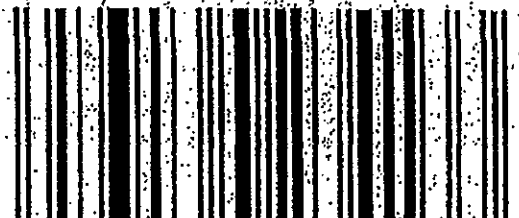
株式会社キンエイクリエイト  
和歌山県有田郡広川町下津木72-1  
お客様相談室 ☎0120-67-2216  
(9時~17時/土・日・祝日を除く)

## 火気と高温に注意

高圧ガスを使用した可燃性の製品であり、危険なため、下記の注意を守ること。

- ①炎や火気の近くで使用しないこと。
- ②火気を使用している室内で大量に使用しないこと。
- ③高温にすると破裂の危険があるため、直射日光の当たる所やストーブ、ファンヒーター等の近くなど温度が40度以上となる所に置かないこと。
- ④火の中に入れてはいけないこと。
- ⑤使い切って捨てること。

高圧ガス:LPG



4 973160 234133



## DEETに関するデューク大学の文献

1. Effects of daily dermal application of DEET and permethrin, alone and in combination, on sensorimotor performance, blood-brain barrier, and blood-testis barrier in rats 「DEET等のラットへの反復皮膚塗布による感覚運動機能、血液-脳関門 (BBB)、血液-精巣関門 (BTB) に対する影響」

A. Abdel-Rahman, *et al*, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, PartA, 62: 523-541 (2001) (参考資料No.1)

## 【概要】

- DEET (4, 40, 400mg/kg) をラットに60日間皮膚塗布した場合における、血液-脳関門、血液-精巣関門、感覚運動機能に与える影響を調査したところ、特定の脳領域においてBBB透過性が減少し、感覚運動機能にも影響が見られた。
- 具体的には、脳幹へのBBB透過性とBTB透過性が有意に低下したとともに、感覚運動機能が用量および時間依存的に減少した。

2. Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination 「pyridostigmine bromide, DEETおよび permethrinの単独または併用使用によるラットの自発運動、感覚運動機能に対する欠陥」

M. B. Abou-Donia *et al*, *Toxicological Sciences* 60, 305-314 (2001)

(参考資料No.2)

## 【概要】

- DEET (40mg/kg) をラットに45日間皮膚塗布後、感覚運動機能における変化を調査したところ、感覚運動機能に異常が現れ、脳内特定領域におけるコリン神経系 (AChEおよびmAChR) に変化が見られた。
- 具体的には、神経行動上の欠損および部位特異的なコリンエステラーゼおよびアセチルコリン受容体へのリガンド結合の上昇などが見られた。

3. Subchronic dermal application of N, N-diethyl m-toluamide (DEET) and permethrin to adult rats, alone or in combination, causes diffuse neuronal cell death and cytoskeletal abnormalities in the cerebral cortex and t

the hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum 「DEET等のラットへの皮膚塗布による大脳皮質と海馬における神経細胞死と細胞骨格異常、および小脳におけるプルキンエ神経の欠損」

A. Abdel-Rahman, *et al*, *Experimental Neurology* 172, 153-171(2001)

( 参考資料No.3 )

【概要】

- DEET ( 40mg/kg ) を成熟雄ラットに60日間皮膚塗布したところ、大脳皮質、海馬、小脳において神経細胞死を引き起こすことが明らかになった。
- 具体的には、大脳皮質の運動領、歯状回、海馬、小脳における生存神経密度の減少、退行性神経細胞数の増加、微細管結合蛋白MAP2の減少、海馬や小脳で星細胞の過形成が認められた。

4. Neurological deficits induced by malathion, DEET, and permethrin, alone or in combination in adult rats 「ラットにおけるDEET等による神経欠損」

A. Abdel-Rahman *et al*, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, PartA, 67: 331-356, 2004

( 参考資料No.4 )

【概要】

- DEET ( 40mg/kg ) をラットに30日間皮膚塗布し、感覚運動機能の神経行動学的評価を行ったところ、実生活において曝露される量では、明白な神経毒性の兆候は現れないが、顕著な神経行動上の欠陥および脳神経の変性を引き起こすことが明らかとなった。
- 具体的には、inclined plane performanceの減少、forepaw grip timeの短縮、beam-walk scoresの減少、beam-walk timeの上昇、大脳皮質および小脳におけるコリンエステラーゼ活性の上昇、歯状回および海馬のCA1における生存神経密度の減少、死亡神経密度の上昇、などが見られた。さらに、組織学的には、歯状回、海馬のCA1、CA3サブフィールド、中脳、脳幹、小脳において生存神経密度が減少した。

## DEET の安全性に関する文献調査報告

株式会社池田模範堂  
大正製薬株式会社

ディート製剤の安全性評価に関連して、デューク大のグループによるディートの神経毒性に関する文献（4報）の概要を示すとともに、これらの内容に対する当方の意見を示します。また、新たに調査した関連文献3報の概要を示し、これらの文献を総合的に検討した見解を以下に記述します。

## 総合的見解

- 7件の文献情報より、2002年に英国およびカナダで引用、採択されているラットのNOAEL（急性：経口200mg/kg、慢性：外用300mg/kg～経口100mg/kg）は、複数の施設から類似の成績が得られている数値であり、信頼性が高いと考えられる。特に英国COTからの報告は、政府に関連する見解としては現在知り得る最新のものであり、DEETの毒性に関するreviewとして信頼性が高い。
- 現時点では、これらの数値を外挿することにより、安全且つ適切なディートの使用に関する情報提供を行なうことが望ましい。なお、動物における安全性結果のヒトへの外挿は、カナダの係数（ラット→ヒト、経口→外用：5×5=25倍）と英国の係数（ラット経口→ヒト外用：16～34倍）は概ね一致していることから、これらに基づいて安全使用量を判断することが科学的に妥当であると考えられる。
- デューク大のグループによって報告された低用量経皮適用による神経毒性の情報は、4報全てで実験方法に不備があり、常に少数例で論じられて再現性に乏しいことから、現時点では信用できる科学的なデータであるとは考えにくい。したがって、英国COTの指摘と同様に、より科学的な方法でなされた追試の報告があれば安全性判断の材料とすることを検討すべきであり、現時点ではデューク大の基礎文献よりも、カナダ保健省による規制（リスクマネジメント）を参考にすることがより妥当であると考えられる。



## 【1】デューク大の研究グループによる報告の概要と、これらに対する見解

### 〔文献1〕

著者： Abou-Donia MB, Goldstein LB, Dechovskaia A, Bullman S, Jones KH, Herrick EA, Abdel-Rahman AA, Khan WA

文献名： Effects of daily dermal application of DEET and permethrin, alone and in combination, on sensorimotor performance, blood-brain barrier, and blood-testis barrier in rats.

出典： *J Toxicol Environ Health - Part A*. 2001 Apr; 62(7): 523-41

## 1. 内容要約

### 1) 方法

- 動物 : 雄性 Spargue-Dawley rats (225 ~ 250g)
- 薬物 : ※ DEET および permethrin 実使用量の×0.1, ×1, ×10として設定  
DEET 4, 40, 400 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch<sup>2</sup>)  
Permethrin 0.013, 0.13, 1.3 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch<sup>2</sup>)
- 投与群 : ① DEET 単独 30~60 日間連日適用  
② Permethrin 単独 30~60 日間連日適用  
③ DEET + Permethrin 併用 30~60 日間連日適用
- 評価項目 : (1) 一般症状観察  
(2) 感覚運動機能評価 (n = 5)  
姿勢反射, 前肢位置, 感覚毛反応  
平均台歩行 (歩行状態, 通過時間), 傾斜板, 握力  
(3) 血液脳関門及び血液精巣関門透過性評価 (n = 5)  
[<sup>3</sup>H]Hexamethonium iodide の皮質, 中脳, 小脳, 脳幹, 精巣内濃度測定  
※ 評価時期; (1), (2): 30, 45, 60 日間投与, (3): 60 日間投与の 24 時間後

### 2) 結果: DEET 単独投与の結果のみを記載

- 一般状態観察: DEET は 3 濃度ともに影響なし, 死亡例なし
- 行動学的な試験  
姿勢反射, 前肢位置, 感覚毛反応に DEET は 3 濃度ともに影響なし  
平均台歩行状態: DEET 4 mg/kg × 30day より歩行状態悪化  
平均台通過時間: DEET 40mg/kg × 30day より通過時間遅延  
傾斜板 : DEET 40mg/kg × 45 ~ 60day で滑り落ちの早期発現  
握力 : DEET 4 mg/kg × 30day より前肢の握力低下
- 血液脳関門 (BBB) 及び血液精巣関門 (BTB) 透過性  
BBB : DEET 40, 400 mg/kg 適用で [<sup>3</sup>H] C6 量が脳幹で有意に減少  
BTB : DEET は [<sup>3</sup>H] C6 量に有意な影響を与えない

## 2. 本文献の内容に対する意見, 見解

- 1) 本文献における DEET 連続塗布量は 4, 40, 400 mg/kg としているが、根拠として“退役軍人の湾岸戦争時における使用量”と記載されているのみであり、具体的なデータや引用元が全く示されていない。

- 2) 本文献では、外用部位を *back of the neck* としているが、同部位への異物塗布は後肢による *scratching* を引き起こすことが予想され、その後の後肢の舐めによる経口摂取を加味する必要があると思われる。また、同量の外用による DEET 血中濃度の変化が検討されておらず、本文献で認められた感覚運動機能に対する影響が経皮吸収された DEET によるものであるとする根拠に乏しい。
- 3) 本文献において、BBB 透過性の評価を [<sup>3</sup>H]Hexamethonium iodide を使用して評価しているが、同薬物はビス 4 級アンモニウム塩であり、中枢への移行性は極めて低いと思われる。しかしながら *control* 群の (組織中濃度/血中濃度) 比率は 0.32~0.48 と高いことから、組織からの適切な脱血処理を行っていない等、実験上の不備がある可能性が考えられる。
- 4) 本文献における実験は、感覚運動機能を評価する行動実験であるにもかかわらず、各群 5 例という少数で実施されており、信頼性に乏しい。しかも行動実験結果は 2-way ANOVA で統計解析されている。しかしながら、*day30* において 4mg/kg の DEET 外用で感覚運動機能低下が認められたとしているが、一時点における統計的な比較を 2-way ANOVA の結果で論じるべきではない。

以上より、本文献の内容は、実験方法やデータ解析方法の問題点が多く、また、本文献のような低用量 (4 mg/kg) で感覚運動機能に影響を与えたという報告は、4 年を経過した現在でも他に存在しないことから、行動実験として信用に足りる研究結果ではないと考えられる。さらに用量に関してもヒトにおける日常使用量での適用の危険性を述べる根拠に乏しいことから、ディート製剤を通常使用することの危険性を暗示するものではないと考えられる。

[文献2]

著者： Abou-Donia MB, Goldstein LB, Jones KH, Abdel-Rahman AA, Damodaran TV, Dechkovskaia AM, Bullman SL, Amir BE, Khan WA

文献名： Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination

出典： *Toxicol Sci.* 2001 Apr; 60(2): 305-14.

1. 内容要約

1) 方法

- 動物： 雄性 Spargue-Dawley rats (225 ~ 250g)
- 薬物： ※ Pyridostigmine bromide, DEET および permethrin 実使用量として設定  
pyridostigmine bromide (PB) 1.3 mg/kg/day, 強制経口  
DEET 40 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch<sup>2</sup>)  
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch<sup>2</sup>)
- 投与群： ① 対照群 70%EtOH を 45 日間連日適用 + 最後の 15 日間水の経口投与  
② PB 単独 最後の 15 日間経口投与  
③ DEET 単独 45 日間連日適用  
④ Permethrin 単独 45 日間連日適用  
⑤ DEET + Permethrin 併用 45 日間連日適用  
⑥ DEET + PB 併用 45 日間 DEET 連日適用 + 15 日間 PB 経口投与  
⑦ Permethrin + PB 併用 45 日間 Permethrin 連日適用 + 15 日間 PB 経口投与  
⑧ DEET + Permethrin + PB 併用 45 日間連日適用 + 15 日間 PB 経口投与
- 評価項目： (1) 感覚運動機能評価 (n = 5)  
姿勢反射, 前肢位置, 感覚毛反応  
平均台歩行 (歩行状態, 通過時間), 傾斜板, 握力  
(2) ACh 関連酵素, 受容体結合測定 (n = 5)  
脳内 AChE, ChAT, 血漿 BChE 活性, 脳内 M2mAChR, nAChR 結合  
※評価時期; (1) 30, 45 日間投与の 24 時間後, (2) 45 日間投与の 24 時間後

2) 結果： DEET 単独投与の結果のみを記載

- 一般症状： 明白な毒性兆候は無いが、下痢が散見
- 行動学的な試験  
姿勢反射, 前肢位置, 感覚毛反応に DEET 単独は影響なし  
平均台歩行状態： DEET 単独は影響なし  
平均台通過時間： DEET 単独は影響なし  
傾斜板： day45 で滑り落ちの早期発現  
握力： day30 より前肢の握力低下
- ACh 関連酵素, 受容体結合測定  
脳幹 AChE 活性の増加, 大脳皮質 ChAT 活性の増加  
大脳皮質 M2mAChR への ligand 結合増加

## 2. 内容に対する意見、見解

- 1) 本文献における DEET 連続塗布量は 40mg/kg としているが、根拠として“退役軍人の湾岸戦争時における使用量”と記載されているのみであり、具体的なデータや引用元が全く示されていない。
- 2) 本文献では、外用部位を back of the neck としているが、同部位への異物塗布は後肢による scratching を引き起こすことが予想され、その後の後肢の舐めによる経口摂取を加味する必要があると思われる。また、同量の外用による DEET 血中濃度の変化が検討されておらず、本文献で認められた感覚運動機能に対する影響が経皮吸収された DEET によるものであるとする根拠に乏しい。
- 3) 本文献における control 群は、実験後半の 15 日間 vehicle (water) を経口投与しており、DEET 単独適用群との整合性に欠ける。したがって day 45 における感覚運動機能評価のデザインは、明らかに不適切である。
- 4) PB は最後の 15 日間のみ経口投与されていることから、day30 における PB 単独投与群は薬物無投与群である。しかしながら、行動 (Beam Walk Time, Grip Time) に顕著な影響が現れていることから、実験が全く信頼できない方法で実施されていることが明白である。
- 5) Day 30 における Beam Walking, Incline Plane の評価は、文献 1 (Abou-Donia et al., J Toxicol Environ Health A. 62: 523-41. 2001) と同じ条件の実験であるが、結果が全く一致しない。したがって、両文献における実験結果の再現性は、信頼できるものではない。
- 6) 行動実験の統計処理は 2-way repeated measures ANOVA で行なわれているが、明らかに不適切な control 群が用いられた状態での解析であり、少なくとも DEET 単独適用の影響を論じるのに適したデザインではない。

以上より、本文献の内容は、無投与群で影響が現れるような全く信頼できない行動実験の結果に基づいて論じられており、再現性もない上、本文献のような用量 (40mg/kg) の外用で感覚運動機能に影響を与えたという報告は、4 年を経過した現在でも他のグループからなされていないことから、行動実験として信用に足る研究結果ではないと考えられる。さらに用量に関してもヒトにおける日常使用量での適用の危険性を述べる根拠に乏しいことから、ディート製剤を通常使用することの危険性を暗示するものではないと考えられる。

〔文献3〕

著者： Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB

文献名： Subchronic dermal application of N,N-diethyl m-toluamide (DEET) and permethrin to adult rats, alone or in combination, causes diffuse neuronal cell death and cytoskeletal abnormalities in the cerebral cortex and the hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum.

出典： *Exp Neurol*. 2001 Nov; 172(1): 153-71.

1. 内容要約

1) 方法

- 動物 : 雄性 Spargue-Dawley rats (200 ~ 250g)
- 薬物 : DEET 40 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm<sup>2</sup>)  
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm<sup>2</sup>)
- 投与群 : ※ DEET および permethrin 実使用量として設定
  - ① DEET 単独 60 日間連日適用
  - ② Permethrin 単独 60 日間連日適用
  - ③ DEET + Permethrin 併用 60 日間連日適用
- 評価項目 : 脳組織 (大脳皮質運動領, 歯状回, 海馬 CA1 および CA3 subfield, 小脳) の病理組織学的観察  
HE 染色標本 : 脳内各部位における生存神経及び死亡神経細胞数の定量  
MAP-2, GFAP の免疫染色標本 : MAP-2 陽性及び GFAP 陽性細胞の形態学的検討

2) 結果 : DEET 単独投与の結果のみを記載

- 大脳皮質運動領, 歯状回, 海馬 CA1 および CA3 subfield, 小脳で生存神経密度が有意に減少し, 死亡神経細胞の数が有意に増加
- 大脳皮質運動領, 歯状回, 海馬 CA1 および CA3 subfield, 小脳でマイクロチューブに関する MAP-2 の有意な減少
- 海馬および小脳で星細胞の過形成

2. 内容に対する意見, 見解

- 1) 本文献における DEET 塗布量の根拠は“退役軍人の湾岸戦争時における使用量”としているが、Dr. McCain から personal communication によって聞いたとしか記載されておらず、具体的なデータや引用元が示されていない。あるいは使用量 (40mg/kg) について引用を思わせる記載があるが、引用元は著者らによる同年発表の用量の根拠となるデータあるいは引用が一切示されていない文献 1 (Abou-Donia et al., *J Toxicol Environ Health A*. 62: 523-41. 2001) である。
- 2) 本文献では、外用部位を back of the neck としているが、同部位への異物塗布は後肢による scratching を引き起こすことが予想され、その後の後肢の舐めによる経口摂取を加味する必要があると思われる。また、同量の外用による DEET 血中濃度の変化が検討されておらず、本文献で認められた脳神経組織に対する影響が経皮吸収された DEET によるものであるとする根拠に乏しい。
- 3) 本文献において神経病理組織学的検討が行なわれているが、正常 (無処置) 組織像における計測結果が示されておらず、70%EtOH (vehicle) 適用の影響が考慮されていない。

以上より、本文献の内容は、薬物の適用条件が不適切であると思われるとともに、正常組織像との対比がないことなどの実験方法上の問題点があるだけでなく、このような用量 (40mg/kg) の外用で脳神経組織に影響を与えたという報告は、3年以上を経過した現在でも他のグループからなされていないことから、信用に足りる研究結果ではないと考えられる。さらに用量に関してもヒトにおける日常使用量での適用の危険性を述べる根拠に乏しいことから、ダイエット製剤を通常使用することの危険性を暗示するものではないと考えられる。