

[文献4]

著者： Abdel-Rahman A, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SH, Khan W, El-Masry EM, Abou-Donia MB

文献名： Neurological deficits induced by malathion, DEET, and permethrin, alone or in combination in adult rats.

出典： *J Toxicol Environ Health A*. 2004; 67(4): 331-56.

1. 内容要約

1) 方法

- 動物 : 雄性 Spargue-Dawley rats (220 ~ 250g)
- 薬物 : ※ DEET, Permethrin および Malathion の実使用量として設定  
DEET 40 mg/kg/day, 0.2mL 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm<sup>2</sup>)  
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 0.2mL 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm<sup>2</sup>)  
Malathion 44.4 mg/kg/day, 0.2mL 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm<sup>2</sup>)
- 投与群 : ① DEET 単独 30 日間連日適用  
② Permethrin 単独 30 日間連日適用  
③ Malathion 単独 30 日間連日適用  
④ DEET + Permethrin 併用 30 日間連日適用  
⑤ DEET + Malathion 併用 30 日間連日適用  
⑥ Permethrin + Malathion 併用 30 日間連日適用  
⑦ DEET + Permethrin + Malathion 併用 30 日間連日適用
- 評価項目 : (1) 感覚運動機能評価 (n = 5)  
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, 血漿 BChE 活性, 脳内 M2mAChR 結合  
(3) 脳組織の病理組織学的観察 (n = 5)  
大脳皮質運動領, 歯状回, 海馬 CA1 および CA3 subfield, 小脳を観察  
HE 染色標本で各部位における生存神経及び死亡神経細胞数の定量  
※ 評価時期 ; 30 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 30 日間連日適用で状態悪化  
平均台通過時間 : DEET 単独 30 日間連日適用で通過時間遅延  
傾斜板 : DEET 単独 30 日間連日適用で滑り落ちの早期発現  
握力 : DEET 単独 30 日間連日適用で前肢の握力低下
- ACh 関連酵素, 受容体結合測定  
DEET 単独 30 日間連日適用で大脳皮質, 小脳の AChE 活性増加  
DEET 単独 30 日間連日適用で血漿 BChE 活性は影響なし  
DEET 単独 30 日間連日適用で大脳皮質, 脳幹の M2mAChR への ligand 結合増加
- 病理組織学的観察  
形態的变化 (細胞の変性, 細胞層の厚さ及び細胞密度の減少) :  
歯状回, 海馬 CA1 および CA3 subfield, 中脳, 脳幹, 小脳  
生存細胞数の減少及び死亡細胞数の増加 :  
歯状回および海馬 CA1 subfield

## 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、その引用元は、具体的なデータや引用元が全く示されていない文献 1 (Abou-Donia et al., J Toxicol Environ Health A. 62: 523-41. 2001) と、Dr. MaCain から personal communication によって聞いたとしか記載されていない文献 3 (Abdel-Rahman et al., Exp Neurol. 172(1): 153-71, 2001) であり、具体的なデータを知ることができない。
- 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および脳神経組織に対する影響が経皮吸収された DEET によるものである根拠に乏しい。
- 3) 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いる。しかも、実験内容が文献 1 (Abou-Donia et al., J Toxicol Environ Health A. 62: 523-41. 2001) および文献 2 (Abou-Donia et al., Toxicol Sci. 60: 305-14. 2001) の day30 と同じであるにもかかわらず、結果の傾向が明らかに異なる。したがって行動実験結果は再現性のある成績とはいえず、結果は信用できるものではない。
- 4) 本文献において cholinesterase 活性を測定しているが、cholinesterase 阻害薬である malathion 単独投与が全く影響を与えていない。また、3 薬剤の中に単独で cholinesterase 活性を低下させる結果が得られたものがないにもかかわらず、併用による midbrain の cholinesterase 活性低下が運動失調の原因としているが、薬理学的根拠に乏しい。さらに DEET 単独による cholinesterase の有意な活性上昇が permethrin および malathion との併用によって消失している現象も、薬理学的根拠に乏しい。
- 5) 本文献における神経組織学的検討では、DEET 単独適用で歯状回、海馬、中脳の生存細胞密度が減少し、死細胞密度が増加したとしているが、DEET と permethrin および malathion を併用することによってこの現象が減弱あるいは消失している。しかし、その機序について何ら言及されていない。

以上より、本文献の内容は、実験方法やデータ解析方法に問題点が多く、また、薬理学的矛盾や過去の同グループによる報告との整合性に乏しいことから、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、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。

## 【2】追加調査文献の概略と、これらに対する見解

### 〔文献5〕

著者： Hoy JB, Cornell JA, Karlix JL, Tebbett IR, van Haaren F

文献名： Repeated coadministrations of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin alter locomotor behavior of rats.

出典： *Vet Hum Toxicol.* 2000 Apr; 42(2): 72-6.

### 1. 内容要約

#### 1) 方法

- 動物 : 雄性および雌性 Spargue-Dawley rats (200 ~ 250g)
- 薬物 : 5mL/kg, 強制経口 7日間連日投与  
Pyridostigmine bromide (PB) 2.5~7.5 mg/kg/day  
DEET 67~200 mg/kg/day  
Permethrin 20~60 mg/kg/day
- 投与群 : ① PB 単独 7.5 mg/kg/day  
② DEET 単独 200 mg/kg/day  
③ Permethrin 単独 60 mg/kg/day  
④ DEET 100mg/kg/day + Permethrin 30 mg/kg/day 併用  
⑤ DEET 100 mg/kg/day + PB 3.75 mg/kg/day 併用  
⑥ Permethrin 30 mg/kg/day + PB 3.75 mg/kg/day 併用  
⑦ DEET 200 mg/kg/day + Permethrin 20 mg/kg/day + PB 2.5 mg/kg/day 併用
- 評価項目 : 運動量評価 n = 24 (♂12, ♀12)  
100×100×30cm の領域中で自発行動をビデオ撮影し画像解析  
測定は各例2回実施  
※ 評価時期 ; 7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

- いずれの薬物も、単独投与では運動量に有意な影響なし

### 2. 内容に対する意見、見解

- 1) 本文献では、薬物は経口投与されており、外用した薬剤を舐めること等による異経路からの摂取を考慮する必要がない。
- 2) 本文献における行動実験は、各群♂12例, ♀12例という十分な例数を用い、運動量をビデオ撮影および画像解析によって2回計測することにより評価している。したがって本実験は、行動実験として適切かつ信頼できるデザインで実施されていると考えられる。
- 3) 本文献の結果からは、経口 NOAEL は 200mg/kg/day であると判断でき、安全性評価の材料として適切である。

以上より、本文献の内容は、デューク大のグループとは異なり、行動実験が信頼に足る例数で実施されており、また、他の研究で得られている NOAEL との整合性も高いと考えられる。

[文献6]

著者： Schoenig GP, Hartnagel RE Jr, Schardein JL, Vorhees CV

文献名： Neurotoxicity evaluation of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in rats.

出典： *Fundam Appl Toxicol.* 1993; 21(3): 355-65.

1. 内容要約

1) 方法

- 動物 : 雄性および雌性 Charls River CD rats (12 週齢: ♂約 330g, ♀約 242g)
- 薬物 : 単回投与: DEET 50, 200, 500 mg/kg 強制経口投与  
慢性摂取: DEET 1000, 2000, 5000 ppm 含有食餌により経口摂取  
親 (F<sub>0</sub>) 世代から摂取し、F<sub>2</sub> 世代の 9 ヶ月目まで
- 評価項目: 急性神経毒性評価  
温度侵害受容試験 (n = ♂10, ♀10)  
運動量測定 (n = ♂10, ♀10)  
慢性神経毒性評価  
運動量測定 (n = ♂10, ♀10)  
視覚運動協調および記憶力測定: 迷水路試験 (n = ♂10, ♀10)  
感覚運動機能測定: 受動逃避試験 (n = ♂10, ♀10)  
脳各部, 脊髄の病理組織学的評価 (n = ♂10, ♀10)

2) 結果

- 急性神経毒性評価  
温度侵害受容感覚: DEET 単回投与の影響なし  
運動量測定: DEET 500 mg/kg 投与により、雄雌ともに運動量低下
- 慢性神経毒性評価  
運動量測定: DEET 5000ppm 含有食餌摂取により、雄雌ともに運動亢進  
迷水路試験: DEET 含有食餌摂取の影響なし  
受動逃避試験: DEET 含有食餌摂取の影響なし  
病理組織学的評価: DEET 含有食餌摂取による神経組織の変化は認められず

2. 内容に対する意見, 見解

- 1) 本文献では、薬物は経口投与されており、外用した薬剤を舐めること等による異経路からの摂取を考慮する必要がない。また実験は、各用量群で♂10例, ♀10例という十分な例数を用いて実施されている。
- 2) 本文献における経口 NOAEL は、急性投与で 200mg/kg, 慢性投与で食餌中含量 2000ppm と判断でき、安全性評価の材料として適切である。なお食餌中含量 2000ppm は、英国 Committee of Toxicity より約 95mg/kg/day と換算されている。

以上より、本文献の内容は、デューク大のグループとは異なり、行動実験が信頼に足りる例数で実施されており、また、他の研究で得られている NOAEL との整合性も高いと考えられる。

[文献7]

著者： Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment

文献名： Statement on the review of toxicology literature on the use of topical insect repellent diethyl-m-toluamide (DEET).

出典： UK. Department of Health, Nov 2002

<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pdfs/deetstatement.pdf>

内容の要約および解説

- 本報は、英国 Department of Health (以下 DH) の Advisory Bodies のひとつである Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (以下 COT) から 2002 年 11 月に発信された statement (命令文) であり、英国政府の公式見解であるといえる。
- 本報において、COT は DEET の毒性について検討された過去の文献を review しており、体重減少や生殖などに対する慢性的 NOAEL について以下のように引用している。

ラット経口	100mg/kg/day (2年間) ~250mg/kg/day (2世代)
イヌ経口	100mg/kg/day (1年間)
ハムスター経口	90mg/kg/day (90日間)
マウス経口	500mg/kg/day (78週間)
ウサギ経口	325mg/kg/day (発生)
- 本報において、COT は神経毒性に関する NOAEL を、以下のように引用している。

ラット単回経口	200mg/kg
ラット経口	95mg/kg/day (2世代9ヶ月以上)
イヌ経口	75mg/kg/day (5日間)
- 本報において COT は、ラットへの経皮適用を行なったデューク大のグループの報告が話題として取り上げている。しかしながら COT は、他の報告より明らかに低用量での毒性が単一の施設から報告されているだけであり、追試されていないこと、溶媒に使用している 70%EtOH が経皮吸収性を高めている可能性があること、異なる機序の薬物が同じ傾向の毒性を示すことへの説明がないという点を問題視している。
- また COT は、デューク大のグループにより報告された文献 3 (Abdel-Rahman et al., Exp Neurol. 172(1): 153-71, 2001) の神経組織学的な影響について論じているが、第三者の専門家の意見として、神経組織レベルの損傷は DEET の影響と自然発生的な変動の双方の可能性があるとしている。また、細胞の損失を計測する方法として、形態学的な手法は現代的なアプローチではないと見解している。
- COT は、ヒトに外用した際の最大血中濃度と比較すると、イヌの経口投与後の最大血中濃度は約 33 倍、ラットの経口投与後の最大血中濃度は約 16~34 倍であるとしている。
- 本報において COT は、DH に対し DEET について以下の勧告を行なっている。
  - DEET 被曝量に関する情報は、公式に作成すべき
  - DEET 経皮連続適用による神経病理学および神経行動学的影響については、追試が必要
  - DH は、DEET 被曝に関連する副作用報告への監視を今後継続すべき
  - 疫学的調査の実施を検討すべき
  - 産業界は表示法の統一を向け自主的に取り組むべき

日本家庭用殺虫剤工業会  
技術部会長 立石 博

### DEET の安全性について

拝啓 初夏の候、時下ますますご清祥の段、お喜び申し上げます。平素より格別のご指導を賜り、誠に有難うございます。

さて、過日（6/17）根岸・林訪問した折、DEET の安全性について業界としての見解を示すようご指示を受け、以下の5報の文献を受領しました。これらの文献に関連して、DEET に対する安全性について調査し、現段階における業界としての見解をまとめましたので、ご了解の程宜しくお願い申し上げます。

敬具

表1. 厚生労働省より受領した文献一覧

No.	著 者	文 献
1	Ali Abdel-Rahman, et al.	Experimental Neurology, 172, 153-171, 2001
2	M.B.Abou-Donia, et al	Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 62, 523-541, 2001
3	M.B.Abou-Donia, et al	Toxicological Science, 60, 305-314, 2001
4	Ali Abdel-Rahman, et al.	Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 67, 331-356, 2004

#### 【調査結果】

##### 1. 英国厚生省の見解

英国厚生省（UK Department of Health）の諮問機関である毒性委員会（Committee on Toxicity）は、2003年4月付けでDEETの毒性に関する見解書を公表し<sup>1)</sup>、その中の亜急性神経毒性の項で、表1に示したNo.1～3の文献を引用している。

しかしながら、毒性委員会は、これらの研究における方法論上の問題と、報告された神経病理学的及び神経行動学的影響を評価する困難さの観点から、得られた結果を確認するための追加の再試験が最も適当な方針であると結論付けている。

最終的に、毒性委員会はDEETは有効な害虫忌避剤であり、害虫が媒介する感染症を減少させるために重要であるとの結論に到っている。

1) Statement on the review of toxicology literature on the use of topical insect repellent diethyl-m-toluamide (DEET) (COT/02/5-november 2002) [Addition to

paragraph 31-April 2003]

## 2. Canadian Medical Association Journal による反論<sup>2)</sup>

Canadian Medical Association Journal の誌面上で、Toronto 大学の Gideon Koren らは、表 1 に示した No. 1 ~ 2 の文献の投与量はヒトに対する使用量として適当ではないとして否定している。また、Schoenig らによって実施された研究のように<sup>3)</sup>、ネズミを用いた複数の研究から得られた知見は、上記の 2 つの文献の結果と一致しないと否定している。そして、子供における DEET の慢性神経毒性を示唆する同様の所見はなく、そのような可能性を支持する公表された医学知見も存在しないと結論付けている。

2) Missing information on DEET, Canadian Medical Association Journal, 170(1), 14, 2004

3) Evaluation of chronic toxicity and oncogenicity of DEET. Toxicol. Sci. 47, 99-109, 1999

## 3. 米国 EPA の状況

米国では、DEET について急性毒性、亜急性毒性、神経毒性など、広範な毒性試験結果が考察され、RED (Reregistration Eligibility Decision) が 1998 年 4 月 13 日付けで公表されている。表 1 に示した 5 文献は、いずれも RED 発行 (1998 年) 以降に発表されたものであるが、No. 4 の文献を除き全ての文献は湾岸戦争復員軍人の数例で発生した疾患が研究発端となっている。この問題は既に RED でも考察されており、特に新しい問題ではない。また、EPA はこれらの文献に基づくと思われる新たな措置を取っていない。以上のことから、これらの文献は DEET の RED の結論を覆すほどのものではないと考えられる。

## 4. 米国 CDC の状況

米国疾病予防センター (CDC) は、ウェストナイル熱対策として蚊の忌避剤の使用を推奨しているが、2005 年 4 月 22 日に更新された情報<sup>4)</sup>によれば、長時間の防除に有効な成分として DDEET と Picaridin を挙げている。

4) Updated Information regarding Mosquito Repellents. April 22, 2005

#### 【見解】

以上の調査結果から、表 1 に示す文献は、No.4 を除き同一研究グループのものであり、試験方法論的問題等から、英国毒性委員会を含め複数の研究者（施設）から否定的見解が示されています。また、米国 EPA も、これらの文献に基づくと思われる新たな措置を実施していません。更には、米国 CDC は、ウエストナイル熱の対策のために DEET を配合する害虫忌避剤の使用を推奨しています。これらのことを考慮した場合、表 1 に示す文献に基づいて直ちに対応を迫られる必要はなく、現段階では調査を継続して新たな知見の収集に努めるべきであると考えます。

なお、参考文献は別途、林よりご送付いたしますので申し添えます。

以上





## 各国の規制状況

## 1. 米国

米国では、直接皮膚や衣服に使われるエアゾール等の様々な剤形、濃度（4%～100%）の DEET 製品が流通しており、1998 年 4 月現在 225 製品が EPA に登録されている。

1) U.S. Environmental Protection Agency (EPA)<sup>1)</sup>

## (1) Reregistration Eligibility Decision (RED) :

米国では市販の殺虫剤は全て EPA に登録することとされている。1984 年 11 月 1 日までに登録された殺虫剤は、現在の厳しい基準を満たすため、再登録が必要とされており、再登録が認められると、EPA は RED として公表している。DEET については、急性毒性、亜急性毒性、神経毒性など広範囲にわたる毒性試験等について考察し、1998 年 4 月に公表している。

## (2) 評価 :

忌避剤である DEET は、

- ① 毒性試験の用量レベルでは、急性毒性、発がん性、発生毒性及び遺伝毒性は認められないこと、
- ② DEET とけいれん（14 例）との直接的な関係を支持するデータが存在しないこと

から、一般的にヒトや環境に対して不適切なリスクを引き起こすことはないとしている。

しかし、DEET は、

- ① 米国で子供も含め広く使われていること、
- ② 直接皮膚に適用される数少ない家庭用薬剤のうちの 1 つであること、
- ③ 発作との関連についての報告もあること

などから、米国 EPA は、DEET 製品について警告ラベル表示および制限表示の改訂が必要と判断しており、これらの措置は特に子供や化学物質に過敏なヒトに対して適切であるとしている。

1) EPA (1998) United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) DEET. EPA738-R-98-010.

## 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

マラリア<sup>2)</sup>やウエストナイルウイルス<sup>3)</sup>等対策として、ホームページ上で DEET 含有忌避剤の使用を推奨しているおり、安全使用についても注意喚起している。

○ 使用上の注意<sup>2)</sup>

- ・ 製品ラベルの使用法、注意事項を全て読んで従うこと。
- ・ 子供の手の届かないところに DEET を保管すること。
- ・ 顔に適用するときは、まず手に製品をスプレーしてから顔にこすりつけること。
- ・ 外出するときのみ使用し、帰宅してから石けんと水で皮膚を洗うこと。
- ・ DEET の濃度が高いほど忌避効果が長く続くが、50%を超えると忌避効果に違いはない。
- ・ 露出した皮膚および／または衣服に十分な量の忌避剤を使用すること。製品を過剰に適用しないこと。
- ・ DEET は、成人、子供および2ヶ月以上の幼児に使用される。しっかりとフィットさせるために柔軟に縁取りされた蚊よけネットを使って、蚊さされから幼児を守ること。

○ DEET の安全使用について<sup>2)</sup>

- ・ 10 歳以下の子供には自分一人で忌避剤を使わせないこと。
- ・ 小さい子供の手や目の回りおよび口には適用しないこと。
- ・ 吸い込んだり、飲み込んだり、目の中には入れないこと (DEET は飲み込むと有毒です)。
- ・ 皮膚の傷口や切り口に忌避剤を適用しないこと。

2) CDC, Fact Sheet for the general public, Fight the Bite for Protection from Malaria Guidelines for DEET Insect Repellent Use,  
<http://www.cdc.gov/malaria/toolkit/DEET.pdf>

3) CDC, West Nile Virus Questions and Answers,  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/insect\\_repellent.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/insect_repellent.htm)

## 2. EU

EU では、忌避剤は殺虫剤指令 (Biocide Products Directive) により規制されている。現在、EU では DEET を含む殺虫剤等の農薬全てについて再評価を計画中。評価には1年程度を要する見込み。

## 3. 英国

英国では、米国同様、直接皮膚や衣服に使われるエアゾール等の様々な剤形、濃度 (10%~95%) の DEET 製品が流通している。

UK Department of Health

英国においては、政府による規制基準はなく、業界による自主基準にとどめている。なお、UK Department of Health の諮問機関である毒性委員会 (Committee on Toxicity、

COT)は、DEETの再評価の結果を2003年4月に公表している<sup>4)</sup>(今年末または来年早々には評価結果を更新する予定)。COTは、DEETが有効な忌避剤であり、昆虫が媒介する病気の伝播を減らすために重要な戦略の一つであることを認めた上で、次のように結論している(要点のみ)。

- 曝露：英国においては曝露に関するデータがないため、業界は適切な情報を公表しなければならない。
- 動物毒性データ：高濃度のDEETを経口投与することにより実験動物に致死的な神経毒性が現れる。
- ヒトに対する影響：DEET含有忌避剤の曝露により重度の中樞神経毒性に至った事例について18例の報告がある。うち3例は死亡。DEET曝露と副作用に関する疫学的な研究報告は今のところ存在しないが、委員会はそのような調査が必要であると認識している。
- 表示：英国では、DEET含有製品の使用に当たり、製造業者が独自に年齢制限を設けている。委員会は、DEET製品の表示に対して業界が自主的に一貫したアプローチを模索することが妥当であると認識している。

4) Committee on toxicity of chemicals in food consumer products and the environment. Statement on the review of toxicology literature on the use of topical insect repellent Diethyl-m-toluamide (DEET). COT/02/5-November 2002

#### 4. カナダ

カナダでは、30%以上の濃度のDEET製品の登録は認められていない。2001年7月6日現在、41社127製品が登録されている。

Pest Management Regulatory Agency (PMRA), Health Canada

カナダ厚生省は、DEETを含有する個人使用の虫除け剤の再評価について、2002年4月に公表している<sup>5)</sup>。再評価は、ヒトへの健康影響を毒性学的観点、曝露データおよび副作用報告に基づいて網羅的に行っており、DEET等個人使用忌避剤の安全使用について、ガイドラインを公表している<sup>6)</sup>。2003年9月には、子供に対するDEET含有忌避剤の安全使用について、ガイドラインを変更する必要がない旨の文書をウェブサイトで公表している<sup>7)</sup>。

ガイドラインでは、DEETについて次のような記載がなされている(主なもの)。

- ① 6ヶ月以下の子供には使用しないこと。
- ② 6ヶ月から2歳の子供は、1日1回の使用とし、10%以下の濃度のDEETを使用すること。また、顔や手に適用せず、長期的な使用は控えること。
- ③ 2歳から12歳の子供については、上記②と同様の取り扱いとするが、1日3回までの使用とすること。
- ④ 大人および12歳以上の子供については、30%以下の製品で十分有効である。

- ⑤ 妊産婦、授乳期の女性が DEET を使用した場合の胎児等への影響については不明である。

5) Personal insect repellents containing DEET (N, N-diethyl-m-toluamide and related compounds),

<http://www.ppra-arla.gc.ca/english/pdf/rrd/rrd2002-01-e.pdf>

6) Safety Tips on Using Personal Insect Repellents,

<http://www.ppra-arla.gc.ca/english/consum/insectrepellents-e.html>

7) DEET can be used safely on children and adults,

[http://www.ppra-arla.gc.ca/english/pdf/pnotes/deet\\_letter-e.pdf](http://www.ppra-arla.gc.ca/english/pdf/pnotes/deet_letter-e.pdf)

## 5. WHO

1) The International Programme on Chemical Safety (ICPS)は、化学物質等による中毒症状、対処方法等について記載したハンドブックを出しており、その中で DEET についてもふれている<sup>8)</sup>。以下、概要を示す。

- ・ 重度の中毒はそれほど多く発生することはない。通常、高濃度製品を大量飲んだ場合や数週間にわたって多量を皮膚に適用した場合に発生する。
- ・ 飲み込んだ場合  
(症状) 吐き気、腹痛、下痢、意識不明、気絶、肝障害の兆候、言語不明瞭、よるめき、ふるえ、低血圧、など  
(対処方法) 4時間以内に大容量を飲み込んだが、意識があり、呼吸が正常で、発作もない場合、胃の内容物を完全に吐かせること。活性炭と飲料水を与えること。もし、患者が吐いている場合、吐き終わるまで待ち、活性炭とともに硫酸ナトリウムか硫酸マグネシウムを与える。
- ・ 目に入った場合  
(症状) 炎症  
(対処方法) 流水で少なくとも15～20分間洗い流すこと。
- ・ 皮膚 (50%濃度以上)  
(症状) やけどのような感覚、水ぶくれ、潰瘍、発疹、など  
(対処方法) 衣服についての忌避剤を取り除き、皮膚、爪および髪の毛を石けんおよび冷温水で15分程度完全に洗い落とすこと。可能であれば流水を使用する。

8) The International Programme on Chemical Safety (ICPS), Management of Poisoning: A handbook for health care workers, Part 2: Information on specific poisons.,

[http://www.who.int/ipcs/publications/training\\_poisons/management\\_of\\_poisoning/en/index3.html](http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/management_of_poisoning/en/index3.html)

2) FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)<sup>9)</sup>

殺虫剤の児動物に対する影響について評価するために従来から用いられてきた毒性学データの妥当性を検証するため、DEET を含む 14 の化学物質を用いた発生神経毒性試験についてレビューを行い、それぞれについて、関連する出生前発生影響試験、生殖、生殖、および急性神経毒性等のデータについて比較・検討を行い、Pesticide residues in food-2002 Toxicological evaluations として 2002 年に公表している。

DEET については、SD ラットを用いた混餌投与による発生神経毒性試験(500、2,000、5,000 ppm) (雄ラット 670 g として、22、90、220 mg/kg 体重/日相当) を実施したところ、最低毒性量 (LOAEL) は 220 mg/kg 体重/日、NOAEL は 90 mg/kg 体重/日であった。JMPR は、本研究は、現在のガイドラインの要求項目をすべて満たしたものではないが、本物質の神経毒性についての一定の知見を与えるものである評価している。

- 9) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide residues. Studies of developmental neurotoxicity and their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes. Pesticide residues in food (2002)

(参考)

## DEET の安全性に関するデータ

### (1) 遺伝毒性<sup>1)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、28-8,333  $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

チャイニーズ・ハムスター CHO 細胞を用いた染色体異常試験 (S9mix+ : 0.063-0.50  $\mu\text{L}/\text{mL}$ 、S9mix- : 0.125-1.0  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

ラット肝を用いた UDS 試験 (0.003-0.3  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) において、遺伝毒性は認められなかった。

### (2) 体内動態

#### ①ラット<sup>1)</sup>

CD ラット (雌雄 4 匹) に放射性ラベル化した DEET を単回経口投与又は皮膚塗布 (100 mg/kg 体重/日) し、血中濃度を測定した。また、ラット (各群雌雄 5 匹) に DEET を単回経口投与 (100 及び 500 mg/kg 体重/日)、反復経口投与 (100 mg/kg 体重/日)、単回皮膚塗布 (100 mg/kg 体重/日) を行った試験、ラット (各群雌雄 5 匹) を用いた単回経口投与 (100 mg/kg 体重/日) 及び単回皮膚塗布 (100 mg/kg 体重/日) 試験において、各臓器における濃度を測定した。

試験の結果は以下のとおり。

経口投与の場合、最高血中濃度に達するまでに雄では投与後 1 時間 30 分、雌では 2 時間かかる。皮膚塗布では、血中濃度のピークはみられず、雌雄共に投与後 1 時間～1 時間 30 分でプラトーがみられた。これらのデータから、DEET は、ラットに皮膚塗布した場合、適用部位から少量が持続的に吸収されることが示された。

血中濃度が最高濃度に達した段階で、経皮による投与量のうち、雌雄でそれぞれ 17% 及び 5.3% が吸収され、経口では投与量のうち、雌雄でそれぞれ 53.3% 及び 65.25% が吸収された。

体内分布については、肝臓、腎臓、肺、脾臓、血液に他の組織より多く分布していたが、全体としては投与量の 0.15%～0.67% であり、体内に分布する量はごくわずかと考えられる。

主な排泄経路は雌雄共に尿であり、排泄速度については経口より皮膚塗布の方が遅かった。

代謝データから、体内に吸収されたDEETは代謝され、未変化体は検出限界以下であった。主な代謝経路は、①芳香環のメチル基の酸化（投与量の約50%）、②芳香環のメチル基の酸化及びジエチルアミドの脱N-アルキル化（投与量の約18%）と考えられる。

## ②ヒトにおける観察<sup>1)</sup>

健常ヒト（各グループ男性6名、年齢20-29歳）に放射性ラベル化DEETを15%エタノール溶液（12 mg）又は原液（15 mg）として皮膚塗布した試験において、わずかな量の吸収が認められ、15%エタノール溶液で塗布したグループの方が吸収速度及び吸収量が多かった。尿中への排泄量は、エタノール溶液及び原液で、それぞれ8.41%及び5.63%であった。エタノール溶液及び原液ともに塗布したもののうち、大部分は適用部位に吸収されずに残存した（それぞれ78%、83%）。

吸収された全てのDEETは、代謝され、尿中に排泄される。6つの代謝物が同定されており、そのうち2つが主要代謝物でラット試験において認められたものと同様である。

## (3) 毒性

### ①急性毒性<sup>1)</sup>

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 等
ラット	経口	2,170-3,664 mg/kg 体重
ラット	吸入	5.95 mg/L
ウサギ	経皮	4,280 mg/kg 体重

### ②短期毒性<sup>1)</sup>

CDラット（各群雌雄15匹）にDEETを90日間混餌投与（0、100、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日）した試験において、4,000 mg/kg 投与群において死亡率の増加、500 mg/kg 投与群以上の雌雄で体重及び摂餌量の減少、雌で肝重量増加、100 mg/kg 投与群以上の雄で腎の変化（硝子滴等）が認められた。この腎の変化は、雄ラット特有の $\alpha_2\mu$ -グロブリンによるものと考えられる。

CD、Fischer及びNBRラット（各群雄10匹）にDEETを90日間混餌投与（0、400 mg/kg 体重/日）した試験において、CD雄ラットでは、投与群で腎硝子滴等が認められた。

CD-1マウス（各群雌雄15匹）にDEETを13週間混餌投与（0、300、1,000、3,000、6,000、10,000 mg/kg 体重/日）したところ、6,000 mg/kg 投与群以上で摂餌量及び体重減少が認められた。1,000及び3,000 mg/kg 投与群において肝