

重量増加が認められた。

ハムスター（各群雌雄 15 匹）に DEET を 90 日間混餌投与（0、1,000、5,000、10,000、15,000 ppm）（61、305、624、940 mg/kg 体重/日相当）した試験において 15,000ppm 投与群の雌雄で死亡、10,000ppm 投与群の雄で精巣の変化、5,000ppm 投与群以上の雄で摂餌量及び体重減少が認められた。CD ラットで認められた腎の変化は認められなかった。

ビーグル犬（各群雌雄 2 匹）に DEET を 8 週間混餌投与（0、300、1,000、3,000、6,000/4,500/3,000 ppm）（雄 8.4、28.6、93.3、19.5 mg/kg 体重/日、雌 9.7、30.6、91.8、11.5 mg/kg 体重/日相当）した試験において、6,000/4,500/3,000ppm 投与群において、摂餌拒否に起因する体重減少、臓器重量減少が認められ、また腎臓、骨髄及び胸腺の組織学的変化がみられた。

ビーグル犬（各群雌雄 2 匹）に DEET を 8 週間経口投与（ゼラチンカプセル）（0、50、100、200、400 mg/kg 体重/日）したところ、400 mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で異常な頭部の動きの増加、血中コレステロールの減少、精巣重量の減少、雌で摂餌量減少が認められた。100 mg/kg 投与群以上で流涎がみられた。

CD ラット（各群雌雄 15 匹）に 90 日間皮膚塗布（0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）したところ、全投与群で適用部位における表皮肥厚、過角化の増加が認められた。1,000 mg/kg 投与群の雄で体重減少、肝重量増加、300 mg/kg 投与群以上の雄で腎重量増加、雌で肝及び腎重量増加、100 mg/kg 投与群以上の雄で腎の変化が認められた。

去勢CD雄ラット（各群 15 匹）を用いて 90 日間皮膚塗布（0、1,000 mg/kg 体重/日）したところ、腎硝子滴の生成及びその他の腎の変化は抑制されることはなかった。

（3）長期毒性

CD ラット（各群雌雄 60 匹）を用いた 2 年間慢性毒性/発がん併合試験（雄 0、10、30、100 mg/kg 体重/日、雌 0、30、100、400 mg/kg 体重/日）において、400 mg/kg 投与群の雌で体重、摂餌量減少、コレステロールの増加が認められた。その他投与に起因した非腫瘍性病変及び腫瘍性病変は認められなかった^{1),2)}。

ビーグル犬（各群雌雄 4 匹）を用いた 1 年間反復経口投与試験（ゼラチンカプセル 2 回/日、0、30、100、400 mg/kg 体重/日）において、400 mg/kg 投与群において、流涎がみられ、雌雄の 1 匹で振戦が認められた。これら、ほとんどの変化は投与後 30 分間に観察された。また、400 mg/kg 投与群において雌雄で摂餌量、体重減少がみられ、雄ではコレステロールの減少、雌で血

小板増加、子宮内膜過形成がみられた^{1),2)}。

(4) 発がん性

CD ラット (各群雌雄 60 匹) を用いた 2 年間慢性毒性/発がん併合試験 (雄 0、10、30、100 mg/kg 体重/日、雌 0、30、100、400 mg/kg 体重/日) において、投与に起因した腫瘍性病変は認められなかった^{1),2)}。

マウス (各群雌雄 60 匹) を用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) において、1,000 mg/kg 投与群において体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。投与に起因した腫瘍性病変は認められなかった¹⁾。

(5) 繁殖試験

SD ラット (各群雌雄 28 匹) を用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験 (0、500、2,000、5,000 ppm) (25、100、250 mg/kg 体重/日相当) において、全投与群の雄で腎臓の変化が認められた。投与に起因した受精能といった生殖毒性に関する変化は認められなかった^{1),3)}。

(6) 催奇形性試験

妊娠 CD ラット (各群 25 匹) を用いた催奇形性試験 (妊娠 6-15 日、0、125、250、750 mg/kg 体重/日) において、母動物の 750 mg/kg 体重/日投与群において死亡率の上昇、体重減少、体重増加抑制、肝重量増加が認められた。同投与群において神経毒性を疑われる所見として、活動性低下、歩行失調、筋力低下等が認められた。児動物では、750 mg/kg 体重/日投与群において体重減少が認められた^{1),4),6)}。

妊娠ニュージーランド白ウサギ (各群 16 匹) を用いた催奇形性試験 (妊娠 6-18 日、0、30、100、325 mg/kg 体重/日) において、投与に起因した変化は認められなかった。補足データとして、用量設定のために実施された妊娠ニュージーランド白ウサギ (各群 5 匹) を用いた強制経口投与による催奇形性試験 (妊娠 6-18 日、0、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) において、1,000 mg/kg 投与群において活動性低下、歩行失調、頻呼吸が認められた。250 mg/kg 投与群においても頻呼吸が認められた。500 及び 1,000 mg/kg 投与群において死亡がみられ、胃に潰瘍等の変化が認められた。投与に起因した催奇形性に関する変化は認められなかった¹⁾。

(7) 神経毒性

Crl:CD VAF/Plus ラット (各群雌雄 10 匹) を用いた単回強制経口投与 (0、50、200、500 mg/kg 体重/日) において、500 mg/kg 体重/日投与群において、立ち

上がりの減少、垂直及び水平方向の運動性の減少、立毛、異常発声、熱刺激に対する反応時間の延長が認められた。200 mg/kg 投与群において、投与後1時間の1回目の観察の15分間に一時的ではあるが垂直方向の運動性の減少が認められた^{1), 5), 6)}。

SDラット(雌雄各12匹)を用いた7日間強制経口投与試験(臭化ピリドスチグミン: 2.5 ~ 7.5 mg/kg 体重/日、DEET: 67 ~ 200 mg/kg 体重/日、ペルメトリン: 20 ~ 60 mg/kg 体重/日)において、100×100×30 cmの領域内における自発運動量をビデオ撮影及び画像解析によって、2回測定することにより評価を行ったところ、いずれの薬物も単独投与では運動量に有意な影響はみられず、DEET単独投与によるNOAELは、200 mg/kg 体重/日と考えられる⁷⁾。

SDラット(各群雌雄28匹: 2世代繁殖試験のF2世代、およそ40週齢)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)において、神経毒性に関するFOB、握力、熱反応、運動性等の項目について評価を行った。また、各群雌雄10匹については神経病理学的検査を実施した^{1), 6), 8)}。

2,000 ppm 投与群以上の雌雄で体重減少(雄10%、雌15%)がみられたが、摂餌量に変化はみられなかった。繁殖試験では、5,000 ppmにおいて体重減少は認められなかったことから、本物質の投与による影響とは考えられない。

FOBの観察項目には投与による影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌雄で運動性の40分のセッションの最初の5分間に水平方向の運動性の増加が観察された。その他の観察項目及び神経病理学的検査において、本物質の投与に起因する影響は認められなかった。

【引用文献】

- 1) EPA (1998) United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) DEET. EPA738-R-98-010.
- 2) Schoenig GP, Osimitz TG, Gabriel KL, Hartnagel R, Gill MW, Goldenthal EI. Evaluation of the chronic toxicity and oncogenicity of N,N-Diethyl- *m*-Toluamide (DEET). *Toxicological sciences* (1999)47: 99-109
- 3) Schardein JL.(1989)Evaluation of DEET in a two-generation reproduction/fertility study in rats. International Research and Development Corp., Study No.:IRDC-555-044. January 23, 1989. Submitted to U.S.EPA by DEET Joint Venture/Chemical Specialties Manufacturers Association. (非公表)
- 4) Neeper-Bradley T.L. (1990) Development toxicity evaluation of DEET

- administered by gavage to CD(Sprague Dawley) rat. Bushy Run Research Center; Study No.52-603, January 4, 1990. submitted to U.S.EPA by DEET Joint Venture/Chemical specialties Manufacturers Association. (非公表)
- 5) Schardein JL.(1990) Neurotoxicity evaluation in rats following multigeneration exposure to DEET. International Research and Development Corp.; Study No.: 555-015. January 23, 1990. Submitted to USEPA by DEET Joint Venture/Chemical Specialities Manufactures Association.(非公表)
 - 6)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)
 - 7)Hoy JB, Cornell JA, Karlix JL, Tebbett IR, van Haaren F. Repeated coadministrations of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin alter locomotor behavior of rats. *Vet Hum Toxicol.* (2000)42:72-76
 - 8)Schoenig GP, Hartnagel RE,Jr, Schardein JL, Vorhees CV. Neurotoxicity evaluation of N,N-diethyl -m-toluamide (DEET) in rats. *Fundam Appl Toxicol.* (1993)21:355-365

