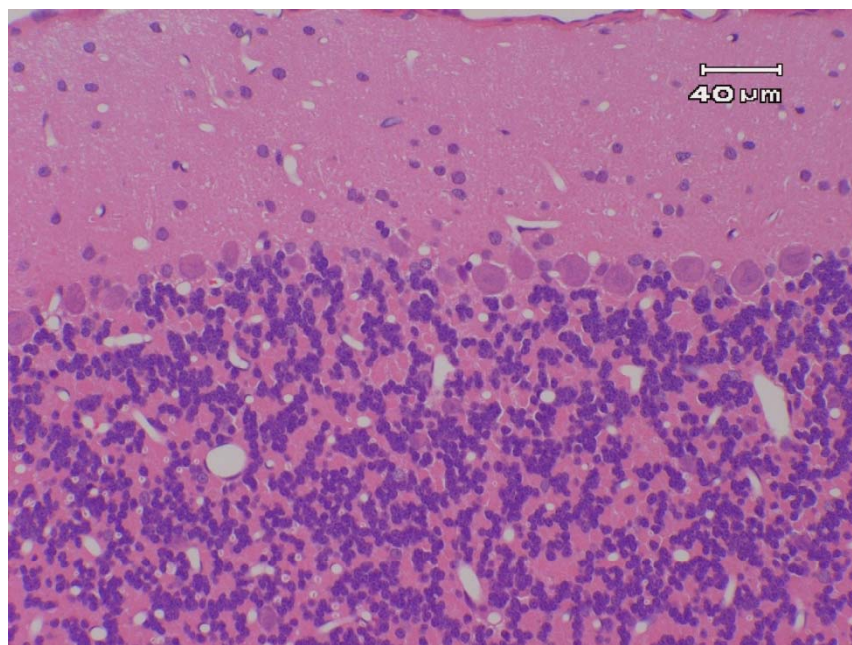
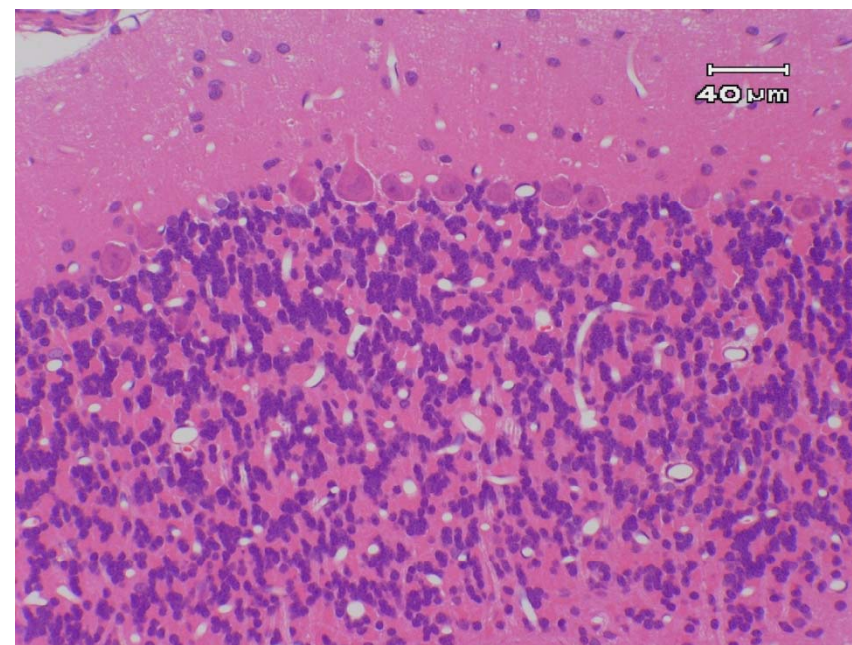


病理組織学的検査(ポンプ埋植)-1

- 小脳⇒異常なし



媒体対照群♂



DEET群♂

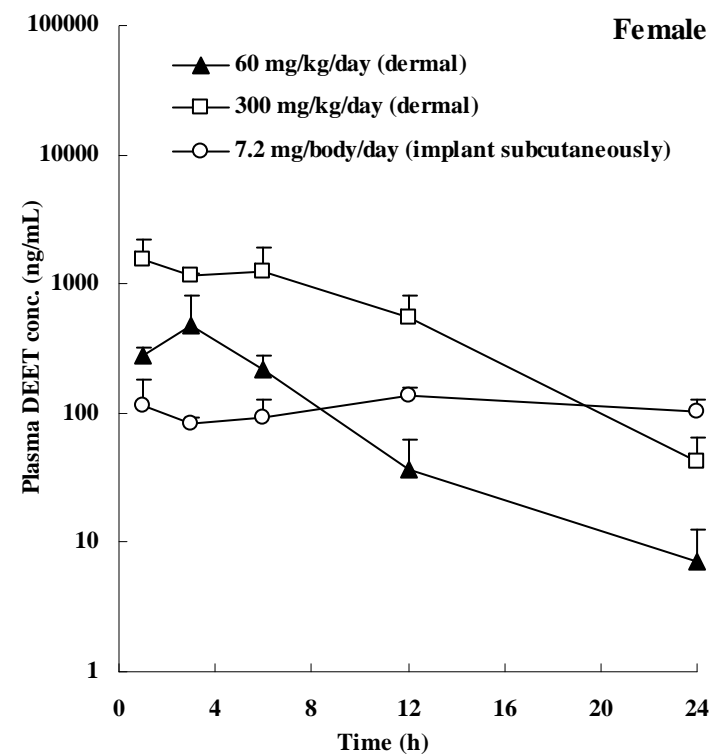
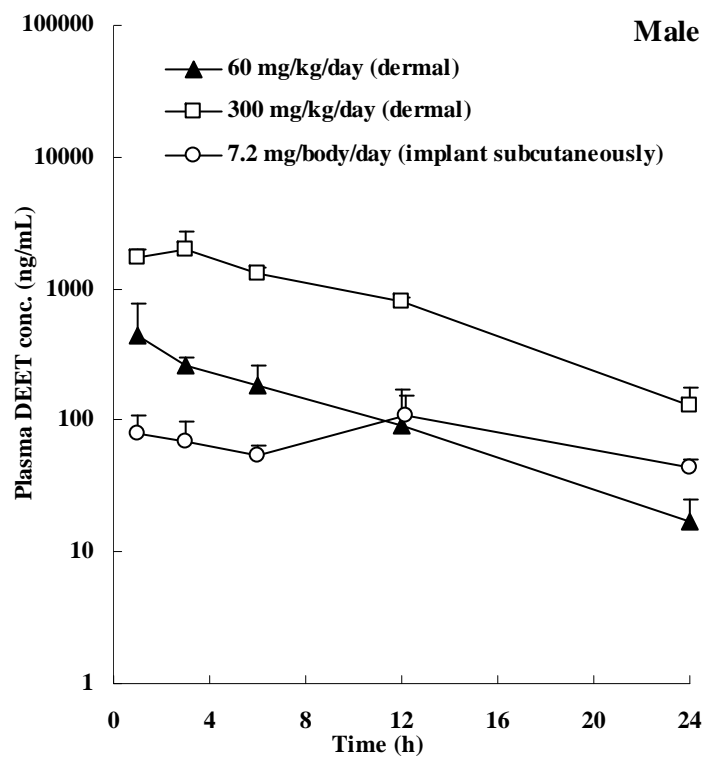
その他(ポンプ埋植)

- 一般状態, 体重, 摂餌量
- その他の病理組織学的検査
異常なし
- 飲水量
♀で一過性(Day 1)の低値

⇒ 中枢, 末梢神経に影響なし

TK (経皮, ホンプ埋植)

■ Day 28の結果



TK(経皮)

■ Day 28の結果

	Tmax	Cmax	AUC
低用量 ♂	1.7	455	3050
♀	2.3	481	2970
高用量 ♂	3.0	2020	21400
♀	1.7	1670	16000

TK(ポンプ埋植)

- Day 28の結果：()内; 60 mg/kg群の結果

	Tmax	Cmax	AUC
DEET ♂	8.0 (1.7)	111 (455)	1820 (3050)
♀	4.0 (2.3)	185 (481)	2740 (2970)



まとめ

- 経皮 : 60および300 mg/kg
- 皮下持続 : 7.2 mg/body/day
(AUCは経皮60 mg/kgに相当)

いずれも神経系に影響なし

概要

DEET のラットにおける 4 週間経皮投与
及び 4 週間持続皮下投与神経毒性試験

(試験番号 : P070261)

2008 年 7 月 10 日

試験委託者 : ディート安全対策協議会

試験施設 : 株式会社三菱化学安全科学研究所 熊本研究所

1. 目次	
1. 目次.....	2
2. 試験実施概要.....	3
2.1 表題	3
2.2 試験番号	3
2.3 試験目的	3
2.4 群構成	3
2.4.1 毒性試験群（経皮投与）	3
2.4.2 毒性試験群（持続皮下投与）	3
2.4.3 サテライト群（経皮投与）	4
2.4.4 サテライト群（持続皮下投与）	4
3. 結果及びまとめ.....	5

2. 試験実施概要

2.1 表題

DEET のラットにおける 4 週間経皮投与及び 4 週間持続皮下投与神経毒性試験

2.2 試験番号

P070261

2.3 試験目的

DEET をラットに 28 あるいは 29 日間反復経皮投与するとともに、浸透圧ポンプを用いて 28 日間持続皮下投与し、その神経系に対する毒性変化について検討した。また、血漿中 DEET 濃度測定を実施し、全身的曝露を評価した。

2.4 群構成

2.4.1 毒性試験群（経皮投与）

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容 (mL/kg)	性別	動物 数	動物番号
無処置対照	-	-	-	雄	10	201 ~ 205 ^b , 206 ~ 210 ^c
				雌	10	301 ~ 305 ^b , 306 ~ 310 ^c
擬似処置対照	-	-	-	雄	10	211 ~ 215 ^b , 216 ~ 220 ^c
				雌	10	311 ~ 315 ^b , 316 ~ 320 ^c
媒体対照 ^a	0	0	1	雄	10	221 ~ 225 ^b , 226 ~ 230 ^c
				雌	10	321 ~ 325 ^b , 326 ~ 330 ^c
DEET 低用量	60	60	1	雄	10	231 ~ 235 ^b , 236 ~ 240 ^c
				雌	10	331 ~ 335 ^b , 336 ~ 340 ^c
DEET 高用量	300	300	1	雄	10	241 ~ 245 ^b , 246 ~ 250 ^c
				雌	10	341 ~ 345 ^b , 346 ~ 350 ^c

a : 70 vol% エタノール水溶液を投与, b : 28 日間投与 (前半), c : 29 日間投与 (後半) .

2.4.2 毒性試験群（持続皮下投与）

試験群	投与量 (mg/body/day)	濃度 (mg/mL)	ポンプ排出 (μ L/day)	性別	動物数	動物番号
媒体対照 ^d	0	0	60	雄	5	251 ~ 255
				雌	5	351 ~ 355
DEET	7.2	120	60	雄	5	256 ~ 260
				雌	5	356 ~ 360

d : プロピレングリコールを投与.

2.4.3 サテライト群（経皮投与）

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性別	動物数	動物番号
DEET 低用量	60	60	1	雄	3	261 ~ 263
				雌	3	361 ~ 363
DEET 高用量	300	300	1	雄	3	271 ~ 273
				雌	3	371 ~ 373

2.4.4 サテライト群（持続皮下投与）

試験群	投与量 (mg/body/day)	濃度 (mg/mL)	ポンプ排出 (μ L/day)	性別	動物数	動物番号
DEET	7.2	120	60	雄	3	281 ~ 283
				雌	3	381 ~ 383

3. 結果及びまとめ

CrI:CD(SD)ラットに DEET を 28 あるいは 29 日間反復経皮投与 (60 及び 300 mg/kg/day) 及び浸透圧ポンプを用いて 28 日間持続皮下投与 (7.2 mg/body/day) し, その神経系に対する毒性を検討するとともに, 血漿中 DEET 濃度を測定し, 全身的曝露を評価した.

経皮投与群の対照としては, 無処置対照, 擬似処置対照及び媒体 (70 vol% エタノール水溶液) 対照を設定した. また, 持続皮下投与群の対照としては, 媒体 (プロピレングリコール) 対照を設定した. 動物数は, 経皮投与群で 1 群あたり雌雄各 10 例とし, 持続皮下投与群で 1 群あたり雌雄各 5 例とした. 検査項目としては, 一般状態, 詳細観察, 機能検査, 体重, 摂餌量, 飲水量, 剖検, 病理組織学的検査及び血漿中 DEET 濃度測定を実施した. なお, 持続皮下投与群では, DEET 群の雄 1 例で自然発生性の孔脳症がみられたことから, 同例のデータを除いて毒性評価を行った.

統計処理は, 体重 (毒性試験群のみ), 摂餌量, 飲水量, 詳細観察 (ケージ内観察, ケージ外観察, フィールド観察), 機能検査 (感覚機能検査, 握力測定, 自発運動量測定) について実施した. 経皮投与における媒体対照群及び DEET 群の数値データ (体重, 摂餌量, 飲水量, フィールド観察における糞の個数及び排尿回数, 前肢握力, 後肢握力, 並びに自発運動量) について, 平均値と標準偏差を求めた. 分散の均一性を Bartlett 法 (有意水準: 5%, 両側検定) により検定した. 分散が均一な場合は, Dunnett の多重比較検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて媒体対照群との比較を行い, 分散が均一でない場合は, Steel の多重比較検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて媒体対照群との比較を行った. 持続皮下投与における媒体対照群及び DEET 群, 経皮投与における無処置対照群, 擬似処置対照群, 及び媒体対照群の数値データ (体重, 摂餌量, 飲水量, フィールド観察における糞の個数及び排尿回数, 前肢握力, 後肢握力, 並びに自発運動量) について, 平均値と標準偏差を求めた. 持続皮下投与における媒体対照群と DEET 群, 並びに経皮投与における無処置対照群と擬似処置対照群及び擬似処置対照群と媒体対照群について分散の均一性を F 検定 (有意水準: 5%) で調べ, 分散が均一な場合は t 検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用い, 均一でない場合は Welch 検定 (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて 2 群間の比較を行った. 詳細観察 (フィールド観察における糞の個数及び排尿回数を除く), 感覚機能検査については, Wilcoxon rank-sum test (有意水準: 1 及び 5%, 両側検定) を用いて, 経皮投与における無処置対照群と擬似処置対照群, 擬似処置対照群と媒体対照群, 並びに媒体対照群と各 DEET 群との比較を行った.

経皮投与群では, 一般状態において, 投与部位における鱗屑が DEET 低用量 (60

mg/kg) 群の雄 3 例で投与 27~29 日に、DEET 高用量 (300 mg/kg) 群の雄 10 例で投与 9~29 日に、DEET 高用量群の雌 10 例で投与 6~29 日に散見されたが、浮腫、発疹、出血等を伴わない極めて軽度な変化であった。詳細観察では、DEET 高用量群の雄で、媒体対照群と比較して糞排泄回数の有意な高値がみられたが、無処置対照群及び擬処置対照群の個別値と比較して明らかな差はみられなかった。飲水量では、媒体対照群と比較して有意な高値が、DEET 低用量群の雌で投与 8 及び 28 日に、DEET 高用量群の雄で投与 22 及び 28 日に、DEET 高用量群の雌で投与 18 日にみられたが、体重の変動を伴わない軽微な変化であったことから、毒性学的に意義のないものと判断した。また、摂餌量では、DEET 低用量群の雌で、投与 28 日に媒体対照群と比較して有意な高値がみられたが、投与量依存性はみられなかったことから、DEET との関連性はないと判断した。以上のほか、DEET 各群の雌雄で、体重、機能観察、剖検及び病理組織学的検査において、著変はみられなかった。

持続皮下投与群では、詳細観察において、DEET 群の雄で、媒体対照群と比較して尿排泄回数の有意な低値がみられたが、経皮投与群における無処置対照群の個別値と比較して明らかな差はみられなかった。剖検では、ポンプ埋め込み部位における暗赤色化及び淡褐色液体貯留が、DEET 群の雌雄各 1 例にみられたが、媒体対照群と比較して発生頻度に明らかな差はみられなかった。飲水量では、DEET 群の雌で、媒体対照群と比較して有意な低値がみられたが、一過性 (投与 1 日のみ) の軽度な変動であったことから、毒性学的に意義のないものと判断した。そのほか、DEET 群の雌雄で、一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査において、著変はみられなかった。

経皮投与群における血漿中 DEET 濃度測定 (LC/MS/MS) では、投与 28 日における Tmax は、DEET 低用量の雄で 1.7 h、雌で 2.3 h であり、DEET 高用量群の雄で 3.0 h、雌で 1.7 h であった。また、投与 28 日における Cmax は、DEET 低用量の雄で 455 ng/mL、雌で 481 ng/mL、DEET 高用量群の雄で 2020 ng/mL、雌で 1670 ng/mL であり、投与 28 日における AUC_{0-24h} は、DEET 低用量の雄で 3050 ng·h/mL、雌で 2970 ng·h/mL、DEET 高用量群の雄で 21400 ng·h/mL、雌で 16000 ng·h/mL であった。このように、投与量に応じた暴露量の増加が確認され、各パラメータに明らかな雌雄差はみられなかった。

持続皮下投与群における血漿中 DEET 濃度測定 (LC/MS/MS) では、投与 28 日における Tmax は、雄で 8.0 h、雌で 4.0 h であった。また、投与 28 日における Cmax は、雄で 111 ng/mL、雌で 185 ng/mL あり、投与 28 日における AUC_{0-24h} は、雄で 1820 ng·h/mL、雌で 2740 ng·h/mL であった。このように、Cmax 及び AUC_{0-24h} では、雄に比べて雌で高値を示す傾向がみられたが、浸透圧ポンプによる個体あた

りの投与量が雌雄で同一のため体重の軽い雌において高くなったものと考えられ、明らかな雌雄差はないと考えられた。一方、経皮投与群と比較した場合、投与 28 日における持続皮下投与群の AUC_{0-24h} は、経皮投与群の DEET 低用量群とほぼ同様な値であった。

以上のように、経皮投与群及び持続皮下投与群とも、十分な暴露が確認された。また、経皮投与群 (60 及び 300 mg/kg/day) 及び持続皮下投与群 (7.2 mg/body/day) ともに、末梢及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。