

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 inch²)
Permethrin 0.013, 0.13, 1.3 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch²)
- 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)
[³H]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 [³H] C6 量が脳幹で有意に減少
BTB : DEET は [³H] 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 [³H]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 inch²)
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 1 inch²)
- 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 cm²)
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm²)
- 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、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 cm²)
Permethrin 0.13 mg/kg/day, 0.2mL 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm²)
Malathion 44.4 mg/kg/day, 0.2mL 経皮適用 (70% EtOH 溶媒, 頸背部 2.5 cm²)
- 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 によるものであるとする根拠に乏しい。
- 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 (F₀) 世代から摂取し、F₂ 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述べている。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¹⁾、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

2. Canadian Medical Association Journal による反論²⁾

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³⁾、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⁴⁾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