

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)¹⁾

(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²⁾やウエストナイルウイルス³⁾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²⁾

- ・ 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²⁾

- ・ 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

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⁴⁾(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枢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⁵⁾。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⁶⁾。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上で公表している⁷⁾。

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

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⁸⁾。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) やけどくような感覚、水ぶくれ、潰瘍、発疹、など
(対処方法) 衣服についた忌避剤を取り除き、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

2) FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) ⁹⁾

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)

DEET の安全性に関するデータ

(1) 遺伝毒性¹⁾

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¹⁾

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¹⁾

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¹⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀ 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¹⁾

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

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

CrI: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