

DEETに関するデューク大学の文献

1. 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 「DEET等のラットへの反復皮膚塗布による感覚運動機能、血液-脳関門 (BBB)、血液-精巣関門 (BTB) に対する影響」

A. Abdel-Rahman, *et al*, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, PartA, 62: 523-541 (2001)
(参考資料No.1)

【概要】

- DEET (4, 40, 400mg/kg) をラットに60日間皮膚塗布した場合における、血液-脳関門、血液-精巣関門、感覚運動機能に与える影響を調査したところ、特定の脳領域においてBBB透過性が減少し、感覚運動機能にも影響が見られた。
- 具体的には、脳幹へのBBB透過性とBTB透過性が有意に低下したとともに、感覚運動機能が用量および時間依存的に減少した。

2. Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination 「pyridostigmine bromide, DEETおよび permethrinの単独または併用使用によるラットの自発運動、感覚運動機能に対する欠陥」

M. B. Abou-Donia *et al*, *Toxicological Sciences* 60, 305-314 (2001)

(参考資料No.2)

【概要】

- DEET (40mg/kg) をラットに45日間皮膚塗布後、感覚運動機能における変化を調査したところ、感覚運動機能に異常が現れ、脳内特定領域におけるコリン神経系 (AChEおよびmAChR) に変化が見られた。
- 具体的には、神経行動上の欠損および部位特異的なコリンエステラーゼおよびアセチルコリン受容体へのリガンド結合の上昇などが見られた。

3. 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 t

he hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum 「DEET等のラットへの皮膚塗布による大脳皮質と海馬における神経細胞死と細胞骨格異常、および小脳におけるプルキンエ神経の欠損」

A. Abdel-Rahman, *et al*, *Experimental Neurology* 172, 153-171(2001)

(参考資料No.3)

【概要】

- ・ DEET (40mg/kg) を成熟雄ラットに60日間皮膚塗布したところ、大脳皮質、海馬、小脳において神経細胞死を引き起こすことが明らかになった。
- ・ 具体的には、大脳皮質の運動領、歯状回、海馬、小脳における生存神経密度の減少、退行性神経細胞数の増加、微細管結合蛋白MAP2の減少、海馬や小脳で星細胞の過形成が認められた。

4. Neurological deficits induced by malathion, DEET, and permethrin, alone or in combination in adult rats 「ラットにおけるDEET等による神経欠損」

A. Abdel-Rahman *et al*, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, PartA, 67: 331-356, 2004

(参考資料No.4)

【概要】

- ・ DEET (40mg/kg) をラットに30日間皮膚塗布し、感覚運動機能の神経行動学的評価を行ったところ、実生活において曝露される量では、明白な神経毒性の兆候は現れないが、顕著な神経行動上の欠陥および脳神経の変性を引き起こすことが明らかとなった。
- ・ 具体的には、inclined plane performanceの減少、forepaw grip timeの短縮、beam-walk scoresの減少、beam-walk timeの上昇、大脳皮質および小脳におけるコリンエステラーゼ活性の上昇、歯状回および海馬のCA1における生存神経密度の減少、死亡神経密度の上昇、などが見られた。さらに、組織学的には、歯状回、海馬のCA1、CA3サブフィールド、中脳、脳幹、小脳において生存神経密度が減少した。

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. 本文の内容に対する意見, 見解

- 1) 本文における 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、同量的外用による 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, 齒状回, 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, 齒状回, 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, 齒状回, 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. MaCain 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、ダイエッ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、同量的外用による 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、ウエ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 DDET 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おりません。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)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)

(参考)

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

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

薬食安発第0824003号
平成17年8月24日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ディートを含有する医薬品及び医薬部外品に関する安全対策について

ディート（化学名：ジエチルトルアミド）を含有する医薬品及び医薬部外品の安全対策について、平成17年8月15日に開催された「ディート（忌避剤）に関する検討会」において、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を行い、別紙の検討結果が得られたところであるが、今般、下記の措置を講じることが適当であると判断したので、ご了知の上、貴管下のディートを含有する医薬品及び医薬部外品の製造販売業者（以下、「製造販売業者」という。）並びにこれらの製品を取り扱う薬局、販売業者、一般小売業者等に対して指導方ご配慮をお願いします。

記

1. 製造販売業者は、以下の（1）又は（2）により、「使用上の注意」等を改訂すること。

なお、本通知に基づき改訂を行った添付文書等を、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部医薬品安全課（以下、「医薬品安全課」という。）にすみやかに提出すること。

（1）一般用医薬品

- ① 添付文書、外部の容器等に記載の〈用法・用量に関連する注意〉を、次の内容が含まれるよう改訂すること。
 - 漫然な使用を避け、蚊、ブユ（ブヨ）等が多い戸外での使用等、必要な場合にのみ使用すること。
 - 小児（12歳未満）に使用させる場合には、保護者等の指導監督の下で、以下の回数を目安に使用すること。なお、顔には使用しないこと。

- ・ 6か月未満の乳児には使用しないこと。
- ・ 6か月以上2歳未満は、1日1回
- ・ 2歳以上12歳未満は、1日1～3回

○目に入ったり、飲んだり、なめたり、吸い込んだりすることがないようにし、塗布した手で目をこすらないこと。万一目に入った場合には、すぐに大量の水又はぬるま湯でよく洗い流すこと。また、具合が悪くなる等の症状が現れた場合には、直ちに、本剤にエタノールとデューブが含まれていることを医師に告げて診療を受けること。

- ② 製品、その包装及び添付文書に、承認書に記載のデューブ濃度を明記すること。

(2) 医薬部外品

上記の1. (1) の一般用医薬品に準じて記載すること。

(3) その他

剤形等の違いによる添付文書、外部の容器等への記載内容に係る不明点は、医薬品安全課に相談すること。

2. 製造販売業者は、デューブを含有する製品の「使用上の注意」等が改訂された旨が消費者等に理解されるよう情報提供すること。また、デューブを含有する製品を取り扱う薬局、販売業者、一般小売業者等においては、消費者に対し、デューブを含有する製品の「使用上の注意」等が改訂された旨の情報提供に努めること。

3. 製造販売業者は、平成17年から当面の間、毎年9月30日締めで過去1年間の、国内における副作用等の発生状況、安全性に関する国内外の研究報告等を、別添「デューブ定期報告書記載要領」に従い、別紙様式1「デューブ定期報告書」により、同年11月30日までに医薬品安全課に定期的に報告すること。なお、該当する報告事項がない場合においても、その旨報告すること。

4. 製造販売業者は、デューブの神経系への影響に関する試験を実施し、その結果について当課に報告すること。

なお、試験の実施等については、別途指示する。

〔検討結果の概要〕

- (1) ・ディートを含有する医薬品等は、我が国において多くの人が40年以上使用してきているにもかかわらず、現在まで薬事法に基づく副作用報告はない。
 - ・米国、カナダ、英国などにおいて、販売停止等の措置を講じている国はない。
 - ・デューク大学の研究グループが行ったラット皮膚塗布試験に関する報告については、関係する他の報告に比べ低用量でディートの神経系への影響が認められているが、試験方法等の不備が見られるため、現時点では評価は困難である。

- (2) このような状況において、ディートを含有する医薬品等について、現時点では、販売停止等の措置を講ずるだけの科学的根拠はないと考えられる。

- (3) 現在、国内で流通している製品については、使用方法等の記載が不明確なものが多いことから、適正使用を推進する観点から、製品中のディート濃度を明記させるとともに、カナダにおける記載（6か月未満には使用しない、6か月から2歳は1日1回、2歳から12歳は1日3回）を参考に、使用方法の目安等を明記させる必要がある。

- (4) デューク大学の研究グループが報告している低用量において認められた神経毒性については、再現性等を確認するために追加試験を行う必要がある。また、ディートの神経毒性について、今後も同様な研究報告に注目していく必要がある。

ディート定期報告書記載要領

- 製造販売承認を得ているディートを含有する製品すべてについて、製造販売業者ごとに、別紙様式1に基づき作成すること（記載例参照）。なお、複数の製品を有する場合は、「販売名」と「剤形又は形状」を相互に照合できるように、対応する通し番号を付すこと。
- 様式の記載欄に記載内容のすべてを記載しきれない場合には、当該欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付しても差し支えないこと。
- 「副作用等報告」については、調査期間内の件数を記載の上、別紙様式2の副作用等報告ラインリストを添付すること。
- 「研究報告等」（研究報告、措置報告）については、既に薬事法第77条4の2に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長あて報告したものはその識別番号を記載し、報告していないものについては、別紙様式3の研究報告等調査報告書を添付すること。
- 報告に際しては、製造販売承認を得ているディートを含有する製品すべてについて、最新の添付文書又は製品の外部の容器の写しを添付すること。

ダイエット定期報告書

販売名		承認番号	
		承認年月日	
剤形又は形状			
調査期間			
出荷数量			
副作用等報告			
研究報告等			
担当者連絡先			
備考			

上記により、平成17年8月24日付薬食安発第0824003号医薬食品局安全対策課長通知に基づき、ダイエットの定期報告を行います。

平成 年 月 日

住所
製造販売業者名
代表者名

印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部長 殿

ディート定期報告書

販売名	①ディートスプレー〇△ ②虫よけティッシュ〇△	承認番号	①〇〇〇号 ②△△△号
		承認年月日	①昭和〇年〇月〇日 ②平成〇年〇月〇日
剤形又は形状	①エアゾール剤 ②特殊剤含浸タイプ		
調査期間	平成16年10月1日～平成17年9月30日		
出荷数量	① 〇〇〇個 (本) ② △△△袋		
副作用等報告	計 △件		
研究報告等	研究報告 △件 (F04…) 措置報告 0件 (なし)		
担当者連絡先	所属：安全性評価課 氏名：虫除 太郎 連絡先：TEL 03-1234-〇△□× FAX 03-8765-〇〇△△		
備考			

上記により、平成17年8月24日付薬食安発第0824003号医薬食品局安全対策課長通知に基づき、ディートの定期報告を行います。

平成 年 月 日

住所
製造販売業者名
代表者名

印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部長 殿

副作用等報告ラインリスト

製造販売業者名： _____

副作用等報告 入手日	販売名	副作用名	性別	年齢	厚生労働省への報告 (有る場合は識別番号を、 無い場合は報告しなかった 理由を記載のこと)

研究報告等 調査報告書

製造販売業者名： _____

第一報入手日		研究報告等の公表状況	公表国
販売名			
研究報告等の概要			
使用上の注意記載 状況・その他参考 事項等			
報告企業からの意見		今後の対応	

2008年9月作成

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう大切に保管してください。

第2類医薬品

吸血害虫忌避剤



医薬品の虫よけ剤 ムヒの虫よけムシペール[®]α

販売名：ムヒの虫よけムシペールα

ムヒの虫よけムシペールαは虫よけ成分ディートが12%配合されていますので、虫よけ効果の持続時間が長く、蚊、アブ、ブユ(ブヨ)などの他、ツツガムシに対しても効果があります。ムヒの虫よけムシペールαは「つつが虫病の予防」に役立つ、「医薬品」の忌避剤です。

特 長

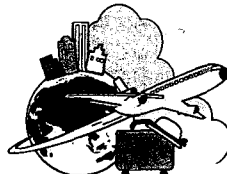
- ムヒの虫よけムシペールαは医薬品の虫よけ剤です。
- 蚊、アブ、ブユ(ブヨ)などの他、ツツガムシに対しても虫よけ効果があります。
- 虫よけ成分が12%配合されていますので、虫よけ効果が長く続きます。
- 吸い込みにくいノンガススプレータイプです。
- 外出や旅行、アウトドアなど、携帯に便利な容器です。

〈こんな時にお使いください〉

キャンプやハイキングに



海外旅行に



※機内への持込については、各航空会社へお問い合わせください。

屋外での作業に



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと副作用が起こりやすくなります)

1. 次の部位には使用しないでください
創傷面、目の周囲、粘膜等。

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください
(1)今までに薬や化粧品等によりアレルギー症状(発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等)を起こしたことがある人。
(2)湿疹やただれのある人。
(3)医師の治療を受けている人。
2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書をもって医師又は薬剤師に相談してください
(1)使用后、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ等

効 能

蚊、ブユ(ブヨ)、サンバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニ、ツツガムシの忌避

成分とそのはたらき 有効成分(100mL中)

成 分	分 量	は た ら き
ディート	12g	吸血害虫を忌避します。

添加物としてエタノール、香料を含有します。

用法・用量

1. 蚊、ブユ(ブヨ)、サシバエ、アブ、ナンキンムシ、ノミ、イエダニを忌避させる目的で使用する場合
本剤の適量を用時、首筋、腕、足など皮ふの露出部分に噴霧してください。
顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。
2. ツツガムシを忌避させる目的で使用する場合
本剤の適量を4～6時間毎に、皮ふの露出部分及びはきものヤズボンのすそなどにむらなく噴霧してください。顔面などの場合には適量を一度手のひらに噴霧してから塗布してください。

<用法・用量に関連する注意>

- (1)本剤は吸血害虫に対する忌避剤であって、疾病の治療薬ではありません。
- (2)定められた用法・用量を守ってください。
- (3)漫然とした使用をさげ、蚊、ブユ(ブヨ)等が多い戸外での使用等、必要な場合にのみ使用してください。
- (4)小児(12才未満)に使用する場合には、保護者等の指導監督のもとで、以下の回数を目安に使用してください。なお、顔には使用しないでください。
 - ・6カ月未満の乳児には使用しないでください。
 - ・6カ月以上2才未満は、1日1回。
 - ・2才以上12才未満は、1日1～3回。
- (5)目に入ったり、飲んだり、なめたり、吸い込んだりすることがないようにし、塗布した手で目をこすらないでください。万一目に入った場合には、すぐに大量の水又はぬるま湯でよく洗い流してください。また、具合が悪くなる等の症状が現れた場合には、直ちに、本剤にエタノールとディートが含まれていることを医師に告げて診療を受けてください。
- (6)本剤は外用にのみ使用し、内服しないでください。
- (7)次の物には付着させないでください。(変質する場合があります)
食物、食器、玩具、床や家具などの塗装面、メガネ、時計、アクセサリ類、プラスチック類、繊維製品、皮革製品、マニキュア等。
- (8)ストッキングなどに直接噴霧しないでください。(生地が傷む場合があります。)
- (9)特にツツガムシの忌避を目的とした場合には、さらに次のことに注意してください。
 - ①ツツガムシは見えにくいので、生息していそうな場所に立ち入る前に塗布してください。
また、濡れたり、汗をかいったりした場合は早めに塗り直しをしてください。
 - ②シャツ、ズボン、ストッキングなどの衣類に噴霧する時
繊維の種類によっては本剤により変質する場合があります。ウール(毛)、コットン(綿)、ナイロンは変質しませんが、ポリエステル系やポリウレタン系の合成繊維は変質しやすいので注意してください。
ストッキングにはポリウレタン系が多いので噴霧しないでください。
 - ③外出するときは、薬剤だけに頼らずにシャツやズボン、長靴などを使用し、肌を露出しないようにしてください。
 - ④帰宅後は、着用した衣類や靴は石鹸水あるいは熱湯につけ、本人はお風呂に入るようにしてください。

使用方法

- ・初めに白いプッシュボタンを5～6回程度「から押し」してから使用してください。
- ・肌などから約10cm離し、塗り残しのないようにむらなく噴霧してください。
- ・容器を逆さにしても噴霧できます。
- ・中身が少なくなった時は、容器を逆さにして使用すると液が出やすくなります。

保管及び取扱い上の注意

- (1)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (2)高温をさげ、直射日光の当たらない涼しい所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
- (4)火気に近づけないでください。
- (5)使用期限(ケース底面及び容器に西暦年と月を記載)をすぎた製品は使用しないでください。
使用期限内であっても、品質保持の点から開封後はなるべく早く使用してください。

ツツガムシとつつが虫病

ツツガムシはダニの一種ですがイエダニとは異なり、主に地中で生活しています。体長は0.2～0.4mmで秋から冬と春から初夏にかけて活動します。病原リケッチアを有するツツガムシにさされて(ほとんど自覚なし)、10～14日後に体がだるく高い熱がでて、全身にかゆみのない赤いブツブツがでてきた場合は、つつが虫病のおそれがあるので医師に相談してください。なお、つつが虫病は4類感染症に指定されており、届出が義務づけられています。

お客様相談窓口：株式会社 池田模範堂 〒930-0394 富山県中新川郡上市町神田16番地
☎ 076-472-0911 (電話受付時間：月～金(祝日を除く) 9:00～17:00)

製造販売元

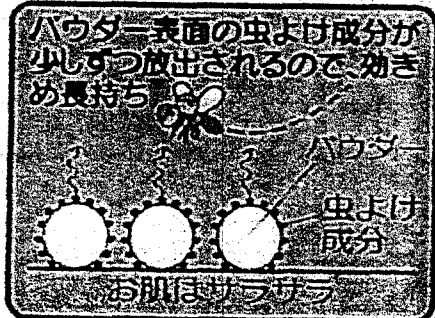


株式会社 池田模範堂
富山県中新川郡上市町神田16番地

®登録商標

SS07

虫よけスプレー サラサリ さわやかな微香性(シトラスグリーンの香り)



【使用上の注意】相殺すること アレルギー症状やカブレなどを起こしやすい体質の人、万一、具合が悪くなる等の症状があらわれた場合には、直ちに本剤にエタノールとデットが含まれていることを医師に告げて診療を受けること。**【その他の注意】** 1.定められた用法及び用量を厳守すること。2.漫然とした使用を避け、虫が多い戸外での使用等、必要な場合のみ使用すること。3.小児(12才未満)に使用するには、保護者等の指導監督のもとで、以下の回数を目安に使用すること。なお、顔には使用しないこと。●6か月未満の乳児には使用しないこと。●6か月以上2才未満は、1日1回。●2才以上12才未満は、1日1~3回。4.目や口の周囲、粘膜や傷口など肌の弱い部分にはスプレーしないこと。誤って

かかった場合は、直ちに水でよく洗うこと。5.目に入ったり、飲んだり、なめたり、吸い込んだりすることがないようにし、塗布した手で目をこすらないこと。万一目に入った場合には、すぐに大量の水又はぬるま湯でよく洗い流すこと。6.同じ箇所に連続して3秒以上噴霧しないこと。7.飲食物、衣服、食器、家具、美術品、小児のおもちゃ、飼料、観賞魚・小鳥などのペット類などにかからないようにすること。【効能】蚊、アブ、ブユ、イエダニ、ノミ、サシバエ、南京虫に刺されるのを防ぎます。【こんな時に】キャンプ、ハイキング、ゴルフ、魚釣り、庭の手入れ、夕涼みの時など。【使用法】●使用する前に缶をよく振ってください。●お肌から約15cmはなして、適量を腕、足など露出部にムラなくスプレーしてください。●顔、首筋には手のひらにスプレーしてから、お肌にぬってください。●容器を逆さにしてもスプレーできます。【成分】有効成分/デット(6%) その他の成分/含水二酸化ケイ素、ラウリン酸ポリグリセリル、香料、プルシン変性アルコール、LPG【保管及び取扱いの注意】1.直射日光や火気避け、涼しい場所で、小児の手のとどかない所に保管すること。2.缶のさびを防ぐため、水周りや湿気の多い場所には置かないこと。3.使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

火気と高温に注意

高圧ガスを使用した可燃性の製品であり、危険なため、下記の注意を守ること。
 ①炎や火気の近くで使用しないこと。②火気を使用している室内で大量に使用しないこと。③高温にすると破裂の危険があるため、直射日光の当たる所や自動車の中、ファンヒーター等の暖房器具、加熱源の近くなど温度が40度以上となる所に置かないこと。④火の中に入れてはいけないこと。⑤使い切って捨てること。
 高圧ガス:LPG

【内容量】110mL

医薬部外品

火気厳禁
第一石油類44mL

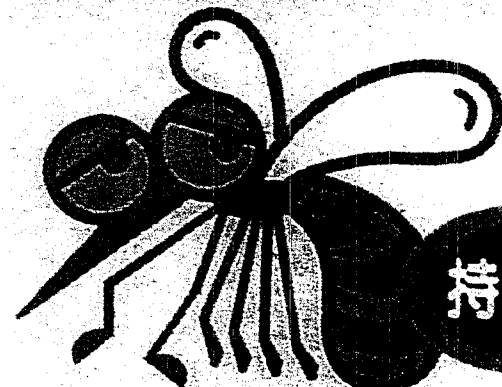
廃棄の方法:捨てる時は、火気のない屋外で噴射音が消えるまでボタンを押してガスを抜くこと。使い終わった容器は持ち帰って捨てましょう。

使用期限:缶底に記載

プラスチック:フィルム(PP)
スチール:缶



●さわやかな微香性●
パウダータイプ



虫よけスプレー

サラサリ

お肌に白く残りにくい

大正製薬株式会社⁵¹
 東京都豊島区高田3丁目24番1号
<http://www.taisho.co.jp>

お客様センター
 電話 03-3985-1880
 受付 8:30~21:00
 時間 (休・日・夜間)

レブラミド適正管理手順 (RevMate®) (案)
の検討状況について

RevMate® (案)
(レブラミド®適正管理手順(案))

セルジーン株式会社

目次

1. 背景	4
2. 目的	5
3. 用語の定義	5
4. RevMate®運営委員会	6
4.1. RevMate®運営委員会の目的	6
4.2. RevMate®運営委員会の構成	6
4.3. RevMate®運営委員会の運営等	6
5. RevMate®第三者評価委員会	6
5.1. RevMate®第三者評価委員会の目的	6
5.2. RevMate®第三者評価委員会の構成	6
5.3. RevMate®第三者評価委員会の運営等	6
6. 登録基準	6
6.1. 処方医師の登録基準	6
6.2. 責任薬剤師の登録基準	7
6.3. 患者の登録基準	7
7. 申請・登録手順	7
7.1. 医師の申請・登録手順	7
7.2. 責任薬剤師の申請・登録手順	7
7.3. 患者の登録手順（薬剤管理代行者情報を含む）	8
7.4. 登録情報	8
8. 登録情報の変更	8
8.1. 処方医師及び責任薬剤師の登録情報変更	8
8.2. 責任薬剤師の変更	9
8.3. 患者登録情報（薬剤管理代行者情報を含む）の変更	9
9. 登録取消しに関する基準	9
10. 処方・調剤	9
10.1. 提供資材	9
10.2. 処方・調剤の手順	10
11. 薬剤の管理	14
11.1. 外来患者の場合	14
11.2. 入院患者の場合	14
11.3. 処方数量	14
11.4. 不要な薬剤の返却	14
11.5. 不要な薬剤の廃棄	14
11.6. 薬剤紛失時の報告	15

12. 妊娠防止の手順	15
12.1. 避妊の対象者	15
12.2. 避妊の期間	15
12.3. 避妊の方法	15
12.4. 妊娠反応検査	15
13. RevMate®に関する遵守状況確認	16
13.1. 確認内容	16
13.2. 実施頻度	16
13.3. 実施方法	16
14. 禁止事項	17
15. セルジーンへの報告	17
16. 行政への報告	17
16.1. 定期報告	17
16.2. 緊急報告	17
16.3. 追跡調査	18
17. 流通	18
17.1. セルジーンから特約店への出荷	18
17.2. 特約店から医療機関への出荷	18
17.3. 医療機関による入在庫状況	18
18. 情報の管理及び個人情報の保護	18
19. 情報の提供	19
20. RevMate の評価及び改善	
1	9
図 1. RevMate®組織体制	20
図 2-1. 処方・調剤の概要(1)	21
図 2-1. 処方・調剤の概要(2)	22
図 3. 妊娠防止の手順	23
RevMate®様式一覧	24

1. 背景 (RevMate[®]; レブラミド[®]適正管理手順策定の経緯)

レナリドミド水和物 (以下, 本剤) は免疫調節薬 (IMiD[®]) と呼ばれる薬剤の 1 種である。現在のところ, 妊娠カニクイザルを用いた試験で, 出生仔に奇形が認められている。したがってセルジーン株式会社 (以下, セルジーン) では本剤はヒトに対しても催奇形性を示す可能性がある薬剤として慎重に取り扱い, 胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムの下で患者に提供されるべきであると考えている。

本剤は米国, 欧州をはじめ世界各国で既に販売されている。胎児への薬剤曝露の防止を目的として, 米国では「RevAssist[®]」と呼ばれる薬剤配布プログラムを, また, 欧州では Summary of Product Characteristics (SmPC) の Pregnancy Prevention Program (PPP) を基本に欧州各国の医療環境に応じた薬剤配布プログラムを用いて本剤が患者に提供されている。

このように胎児への薬剤曝露の防止を十分に達成するためには, 本剤が処方される地域の医療環境に応じた薬剤配布プログラムを構築, 実施することが重要である。セルジーンは, 本邦で本剤を開発, 承認申請, 販売するにあたり, 本邦の医療環境に適合した薬剤配布プログラムを構築することが不可欠であると考えた。

セルジーンは, 本邦での本剤の最初の臨床試験において, 臨床試験開始時に唯一本剤が販売されていた米国の薬剤配布プログラム「RevAssist[®]」を参考に, 日本版の暫定的薬剤配布プログラムを作成し, 試験的に実施した。これにより, 日本版薬剤配布プログラムの問題点等の把握に努めるとともに, 患者, 医師, 薬剤師, 及び各関係団体と本邦の現状に即した薬剤配布プログラム構築のための意見交換を重ねてきた。

また, 同時に, 上述したとおり, 現在, 米国の他, 欧州各国やその他の地域でもそれぞれの医療環境に適合した薬剤配布プログラムが構築されており, 販売後の運用実態を数多く入手できる状況となってきた。

これらの情報は本邦での薬剤配布プログラムを構築する際に重要であると考え, セルジーンは, これら諸外国の医療環境を調査して本邦の医療環境との比較検討を行うとともに, 蓄積された使用経験に関する情報に基づきそれぞれの薬剤配布プログラムを精査してきた。

このように, 海外, 国内を問わず蓄積された薬剤配布プログラムの経験情報を総合的に勘案し, セルジーンは本邦での薬剤の流通管理を含めた RevMate[®] (レブラミド[®]適正管理手順) を作成した。

2. 目的

RevMate®は、本剤の適正使用を図るため、本剤の流通及び薬剤配布に関する管理を適切に行うために策定され、本剤の胎児への曝露を防止することを目的とする。本剤に関わる全ての関係者は、例外なくRevMate®を遵守することが求められる。

3. 用語の定義

【処方医師】

医療機関にて本剤を処方する登録された医師。

【責任薬剤師】

医療機関にて本剤の調剤及び管理上の責任を担う登録された薬剤師。

原則、責任薬剤師が本剤の調剤等を行うが、責任薬剤師の管理下で当該業務を委任された薬剤師が代行することができる。

【患者】

本剤による治療を受ける患者（妊娠反応検査の結果が陽性であった等の理由で、本剤による治療を受けることができなかった患者を含む）。

なお、RevMate®では処方医師が、患者を以下の3つの患者群に分類する。

・A.男性

・B.女性

以下のいずれかを満たす女性患者

- ・45歳以上で1年以上月経がない。
- ・両側卵巣摘出術を受けている。
- ・子宮摘出術を受けている。

・C.女性（妊娠する可能性のある女性患者）

- ・上記B.女性の条件を満たさない女性患者

【薬剤管理代行者】

患者に代わって薬剤の管理を行うことができる者。原則、全ての患者に設置する。設置できない患者で処方医師により不要と判断された場合はこの限りではない。

【パートナー】

配偶者を含む、患者との性交渉の可能性のある者。

【特約店】

本剤の流通に関わる卸売販売業者。

【RevMate®センター】

処方・調剤を希望する医師、薬剤師及び患者の登録、説明会出席状況の確認、登録番号（ID）の発行などを実施する機関。

【ハンディ端末】

処方・調剤の適格性を確認するための機器。セルジーンが責任薬剤師単位で貸与する。

ハンディ端末は、責任薬剤師が、責任を持って管理を行う。

4. RevMate®運営委員会 (p19 図1 : RevMate®組織体制参照)

4.1. RevMate®運営委員会の目的

RevMate®運営委員会 (以下、運営委員会) をセルジーン内に設立し、RevMate®を適正に運営・管理する。

4.2. RevMate®運営委員会の構成

運営委員は、社内委員のほか、医師 (血液内科医師及び産婦人科医師) を社外委員として委嘱する。なお、事務局は、セルジーンの安全管理統括部門に設置する。

4.3. RevMate®運営委員会の運営等

運営委員会は、定期的開催するが、即時に対応が必要な場合、委員長は臨時に委員会を招集する。なお、運営委員会の運営等については、別途定める。

5. RevMate®第三者評価委員会 (p19 図1 : RevMate®組織体制参照)

5.1. RevMate®第三者評価委員会の目的

RevMate®第三者評価委員会 (以下、第三者評価委員会) は、セルジーンから独立した組織であり、本剤の胎児曝露の防止と患者の本剤へのアクセス確保の両立に関する確認及び提言を行う。

5.2. RevMate®第三者評価委員会の構成

医師 (血液内科医師及び産婦人科医師)、薬剤師、法律の専門家、患者会代表者、サリドマイド福祉センター (いしずえ) の代表者等により構成される。

5.3. RevMate®第三者評価委員会の運営等

第三者評価委員会の運営等については、別途定める。

6. 登録基準

RevMate®への登録対象である医師、薬剤師、患者については、以下の基準を全て満たさなければならない。

6.1. 処方医師の登録基準

- ・ 本剤及びRevMate®に関する情報提供をセルジーンから受け、十分な理解が確認されている。
- ・ RevMate®の遵守について同意が得られている。
- ・ 日本血液学会認定血液専門医 (以下、専門医) である、あるいは専門医としての資格は有していないが同一施設にて専門医に直接指導を受けることができる (研修医は除く)。
- ・ 産婦人科医との連携が可能である。
- ・ 全例調査期間中は、当該調査への協力について同意が得られる。

但し、運営委員会の審議により、専門医と同等の知識と経験を有し且つ専門医との連携が可能であることが確認され、処方医師として登録することが差し支えないと判断された場合は、この限りではない。

なお、当該医師が所属し処方する医療機関は、以下の全ての条件を満たすこととする。

- ・ 院内にて本剤の調剤が可能な医療機関。

- ・ 本剤投与に関して、緊急時に十分に対応できる医療機関。
- ・ 全例調査期間中は、予め全例調査の実施について同意が得られ契約が可能な医療機関。

6.2. 責任薬剤師の登録基準

- ・ 本剤及びRevMate[®]に関する情報提供をセルジーンから受け、十分な理解が確認されている。
- ・ RevMate[®]の遵守について同意が得られている。
- ・ 本剤を処方する医師と同一医療機関にて調剤を行っている。

なお、患者のアクセスが制限されている状況において処方医師自らが調剤をせざるを得ない場合においては、RevMate運営委員会の審議を経て、責任薬剤師の業務代行者としての申請が可能である。

6.3. 患者の登録基準

- ・ 本剤及びRevMate[®]に関する情報提供を処方医師から受け、十分な理解が確認されている。
(患者本人が薬剤の管理ができない認知症等の患者であって、RevMate[®]を薬剤管理代行者が理解し、代行できる場合を含む。)
- ・ RevMate[®]の遵守について患者自身あるいは薬剤管理代行者の同意が得られている。
- ・ 特にC. 女性（妊娠する可能性のある女性患者）においては、本剤治療開始予定日の4週間前及び処方直前の妊娠反応検査が陰性であり、処方日までの4週間において性交渉を控えるか避妊を実施していること。（但し、本剤治療開始予定日の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認された場合には、処方4週間前の妊娠反応検査は省略することができる。）

7. 申請・登録手順

登録情報は、RevMate[®]センターにて一元管理される。

7.1. 医師の申請・登録手順

- 1) 申請代表医師（申請を代表して行う医師）は、登録を希望する医師の情報を「RevMate[®]説明会申込書」（様式1）に記入し、RevMate[®]センターに送付する。
- 2) RevMate[®]センターは、申込みを受付けるとともに、記載内容を確認し、「RevMate[®]説明会案内書」（様式2）を申請代表医師に送付する。
- 3) 説明会への出席を申し込んだ医師は、「RevMate[®]説明会案内書」に定められた日時にセルジーンが主催する説明会に出席し、内容を完全に理解したことが確認された後、「RevMate[®]に関する同意書」（様式3）をセルジーンの担当者に提出する。
- 4) セルジーンの担当者は、「RevMate[®]に関する同意書」（様式3）と「RevMate[®]説明会出席者リスト」（様式4）をRevMate[®]センターに送付する。
- 5) RevMate[®]センターは、説明会に出席し、RevMate[®]の遵守に同意した医師に対して「RevMate[®]ID登録通知書」（様式5）を送付する。

7.2. 責任薬剤師の申請・登録手順

- 1) 申請代表薬剤師（申請を代表して行う薬剤師）は、登録を希望する責任薬剤師及びその他説明会への出席を希望する薬剤師の情報を「RevMate[®]説明会申込書」（様式6）に記入し、RevMate[®]

センターに提出する。

- 2) RevMate®センターは、申込みを受付けるとともに、記載内容を確認し、「RevMate®説明会案内書」（様式7）を申請代表薬剤師に送付する。
- 3) 説明会への出席を申し込んだ薬剤師は、「RevMate®説明会案内書」（様式7）に定められた日時にセルジーンが主催する説明会に出席し、内容を完全に理解したことが確認された後、「RevMate®に関する同意書」（様式3）をセルジーンの担当者に提出する。
- 4) セルジーンの場合は、「RevMate®に関する同意書」（様式3）と「RevMate®説明会出席者リスト」（様式4）をRevMate®センターに送付する。
- 5) RevMate®センターは、説明会に出席し、RevMate®の遵守に同意した責任薬剤師に対して「RevMate® ID登録通知書」（様式8）を送付する。

なお、責任薬剤師と同様に説明会に出席し、内容を完全に理解したことが確認された薬剤師の情報についてもRevMate®センターにて一元管理する。

7.3. 患者の登録手順（薬剤管理代行者情報を含む）

患者の登録は、本剤初回処方前の処方医師によるRevMate®に関する事前教育及びRevMate®遵守への同意取得の後、責任薬剤師が行う。（患者登録の手順詳細については、「10.2 処方・調剤の手順 1) 初回処方時の手順」を参照。）

7.4. 登録情報

RevMate®センターへの登録情報は、以下のとおりとする。

1) 処方医師

登録日、処方医師ID、氏名、所属施設名、施設所在地、連絡先（電話番号・FAX番号）、連携産婦人科医の氏名（処方医師の所属する施設以外の場合のみ）、連携産婦人科の施設名、説明会出席日、同意日、日本血液学会認定血液専門医認定番号（日本血液学会認定専門医に指導を受ける場合は、その指導医師名）

2) 責任薬剤師

登録日、責任薬剤師ID、氏名、所属施設名、施設所在地、連絡先（電話番号・FAX番号）、説明会出席日、同意日、薬剤師名簿登録番号

（なお、説明会に出席し、RevMate®の内容を完全に理解したことが確認された責任薬剤師以外の薬剤師についても、その氏名、所属施設名、説明会出席日を登録する。）

3) 患者

登録日、登録申請書署名日、患者ID、氏名、生年月日、患者区分（A, B, C）、疾患名、同意日

4) 薬剤管理代行者

氏名、患者との続柄、連絡先

8. 登録情報の変更

処方医師、責任薬剤師は、各々の登録情報（医療機関情報も含む）に変更が生じた場合は、速やかにRevMate®センターに届け出なければならない。患者は、患者登録情報（薬剤管理代行者情報も含む）に変更が生じた場合は、処方医師に連絡する。

8.1. 処方医師及び責任薬剤師の登録情報の変更

- 1) 登録情報を変更する処方医師または責任薬剤師は、「RevMate®登録情報変更申請書」(様式12)をRevMate®センターに送付する。
- 2) 「RevMate®登録情報変更申請書」(様式12)を受領したRevMate®センターは内容確認後、登録情報を変更し、申請者に「RevMate®登録変更通知書」(様式13, 14)を送付する。

8.2. 責任薬剤師の変更

- 1) 同施設の新任責任薬剤師もしくは変更前責任薬剤師は、「RevMate®責任薬剤師変更申請書」(様式15)をRevMate®センターに送付する。
- 2) 新任責任薬剤師が既にRevMate®に関する説明会に出席している場合は、「RevMate®に関する同意書」(様式3)を提出する。RevMate®センターは、内容確認後、「RevMate® ID登録通知書」(様式8)を送付し、変更手続きが完了する。
- 3) 新任責任薬剤師がRevMate®に関する説明会に出席していない場合は、7.2. 責任薬剤師の申請・登録手順に基づき手続きを行う。

8.3. 患者登録情報(薬剤管理代行者情報を含む)の変更

- 1) 患者(もしくは患者が、処方医師により自ら薬剤を管理できないと判断された場合は、薬剤管理代行者)は、患者登録情報が変更になった場合、処方医師に連絡する。
- 2) 処方医師及び患者(薬剤管理代行者)は、「患者登録情報変更申請書」(様式16)に必要事項を記入し、責任薬剤師に提出する。
- 3) 責任薬剤師は、「患者登録情報変更申請書」(様式16)をRevMate®センターにFAX送信する。RevMate®センターは、内容を確認後、「患者登録情報連絡書」(様式10)を責任薬剤師にFAX送信する。

9. 登録取消しに関する基準

RevMate®に対する逸脱があった場合は、対象者に対して注意喚起を行うとともに、必要に応じて、情報の提供及び教育等を再度行い、本剤の適正な使用及び安全確保管理への協力を依頼する。

なお、胎児への曝露に直接影響を及ぼす重大な逸脱等があった場合は、運営委員会での審議により、処方医師、責任薬剤師及び患者の登録取消しを行う場合がある。

10. 処方・調剤

10.1. 提供資材

セルジーンは、登録が完了した処方医師、責任薬剤師及び患者に対し表1の資材を提供し、RevMate®に関する十分な理解と重要性の徹底を図る。

表 1：提供資材

資材名	資材の内容	提供先		
		処方医師	責任薬剤師	患者 (交付者)
RevMate [®] ガイドンス	RevMate [®] 総合説明書	○	○	
RevMate [®] 患者教育用資材	患者教育, カウンセリング時の説明冊子	○	○	
患者教育用 DVD	初回患者教育用 DVD	○		
レブラミド [®] 小冊子	治療と RevMate [®] に関する患者用解説書			○ (医師)
治療日記	治療の記録をつける日誌			○ (医師)
避妊法の解説	避妊法に関する説明文書			○ (医師)
患者関係者用説明文書	家族等患者関係者用説明文書			○ (医師)
レブメイト [®] キット	薬剤保管用キット			○ (医師)
レブメイト [®] カード (患者登録申請書に貼付)	患者用 ID カード			○ (薬剤師)
服薬指導せん	毎処方時の服薬指導補助文書			○ (薬剤師)
ハンディ端末操作ガイド	ハンディ端末操作に関するマニュアル		○	

10.2. 処方・調剤の手順 (p20, 21 図2-1, -2 参照)

1) 初回処方時の手順

1) -① 患者及び薬剤管理代行者への事前教育及び同意の取得

- ・ 処方医師は, 初回処方前に, 患者及び薬剤管理代行者に対し, 本剤に関する治療及び RevMate[®] について, 患者用説明資材等 (p.10 表 1 参照) を提供し教育するとともに, 「患者関係者用説明文書」を提供し, 患者の家族等の関係者にも説明するよう指導する。なお, 薬剤管理代行者が同席できない場合, 処方医師は, 患者に対し, 患者用説明資材等にて薬剤管理代行者に説明するよう指導する。
- ・ 但し, 処方医師は, 患者本人が薬剤の管理を行うことができないと判断した場合には, 薬剤管理代行者に対し, 患者と同様の教育を直接行う。

- ・患者または薬剤管理代行者が、本剤の治療に関する説明を十分に理解した上で本剤による治療を希望した場合、処方医師は、患者に「レブメイト®への登録及び遵守事項に関する同意説明文書」(以下、「同意説明文書」)(様式 17~19)を用いて説明する。
 - ・患者または薬剤管理代行者は、「同意説明文書」の内容を確認し、同意した場合は、「レブメイト®患者登録申請書」(様式 9)へ署名するとともに、薬剤管理代行者情報を記入する。
 - ・処方医師は、「レブメイト®患者登録申請書」(様式 9)に、患者情報等を記入する。なお、薬剤管理代行者が設置できない場合で、患者本人が確実に薬剤を管理できることを確認した場合は、薬剤管理代行者の不要欄にチェックをする。
- 1) -② 諸検査の実施(妊娠反応検査、血算等)
- ・C女性(妊娠する可能性のある女性患者)については、本剤治療開始予定日の4週間前及び処方直前(処方開始3日前から処方日までのいずれかの日)に医療機関にて妊娠反応検査(尿検査:25mIU/mLの感度以上)を実施し、処方医師は、必ず検査結果が陰性であること、処方日までの4週間において、適切な避妊を実施していることを確認する。但し、本剤治療開始予定日の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認された場合には、処方4週間前の妊娠反応検査は省略することができる。
 - ・また、全ての患者に対し、血算等の血液検査を実施し、血液毒性等の発現に注意する。
- 1) -③ 患者へのカウンセリング
- 処方医師は、患者に対し、RevMate®の遵守事項に関する説明や本剤によって発現する可能性のある副作用等に関してRevMate®患者教育用資材等を用いて説明し、注意喚起を行う。この際、処方医師は、「レブラミド®処方要件確認書」(様式 20~22)にて、カウンセリング内容に漏れがないか確認し、医師確認欄にチェックする。
- 1) -④ 処方せんの発行
- ・処方医師は、本剤処方時に「レブラミド®処方要件確認書」(様式 20~22)を用いた患者カウンセリングや妊娠反応検査等の結果等に全く問題がなく、当該患者に対し本剤の処方が適切と判断した場合のみ、処方せんを発行する。
 - ・処方医師は「レブラミド®処方要件確認書」(様式 20~22)に署名等必要事項を記入し、処方せんと共に「レブラミド®処方要件確認書(様式 20~22)」、「レブメイト®患者登録申請書」(様式 9)が責任薬剤師に提出されるよう取り計らう。
- 1) -⑤ 患者の登録
- ・責任薬剤師は、初回処方時に患者登録を実施する。
 - ・責任薬剤師は、「レブメイト®患者登録申請書」(様式 9)に不備がないか確認し、施設名、端末コード、担当薬剤師名、連絡先を記入後、RevMate®センターにFAX送信する。
 - ・RevMate®センターは、登録を承認後、「患者登録情報連絡書」(様式 10)を責任薬剤師にFAX送信する。
- 1) -⑥ ハンディ端末への患者情報の取り込み
- ・責任薬剤師は、「患者登録情報連絡書」(様式 10)を受領後、ハンディ端末に患者登録データを取り込む。

1) -⑦ 処方適格性の確認

・責任薬剤師は、「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20~22) の記載内容を確認しながら、ハンディ端末に下記必要事項を入力または読み取り、処方適格性の確認を行う。

- 包装バーコード (薬剤外箱, PTP シートに印刷)
- 医療機関コード (「レブラミド[®]処方要件確認書」の右上部に印刷されたバーコード)
- 処方医師 (ハンディ端末に表示された登録医師リストより選択)
- 患者 ID (レブメイト[®]カードに印刷されたバーコード)
- 処方要件に関する確認 (「レブラミド[®]処方要件確認書」による確認/妊娠反応検査結果を含む)
- 当日の処方数量 (処方せんによる確認)

・なお、ハンディ端末の不具合等により、処方適格性が確認できない場合は、「ハンディ端末不具合時 調剤申請書」(様式 24) に必要事項を記入し、「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20~22) とともに RevMate[®]センターに FAX 送信する。RevMate[®]センターでは、内容を確認し、調剤諾否の連絡を「ハンディ端末不具合時 調剤諾否連絡書」(様式 25) にて FAX 送信する。なお、記載不備等の確認事項がある場合、RevMate[®]センターは、責任薬剤師に対し、電話にて問い合わせを行う。

1) -⑧ 責任薬剤師による疑義照会

責任薬剤師は、処方せんを発行した医師が処方可能な医師のリストに登録されていない、もしくは「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20~22) の不備等により、ハンディ端末にて調剤・薬剤の交付が不適格との判定を確認した場合は、必ず処方医師に疑義を照会する。

1) -⑨ 調剤・薬剤交付及び服薬指導

- ・責任薬剤師は、ハンディ端末による処方適格性の確認後、本剤を調剤する。
- ・責任薬剤師は、患者への薬剤交付の都度、本剤服用時の注意 (本剤により生じる可能性のある副作用及び妊娠の防止に関する事項等)、薬剤の管理、不要な薬剤の返却等について服薬指導せん等を用いて十分に説明する。

1) -⑩ 「レブメイト[®]カード」の交付

・責任薬剤師は、患者に対して「レブメイト[®]カード」(様式 11) を交付し、以降の診療時には必ず持参するよう説明する。

1) -⑪ 「レブラミド[®]処方要件確認書」の保管

「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20~22) は、責任薬剤師が一時保管し、セルジーンの出発者が定期的に回収する。

2) 2回目以降処方時の手順

2) -① 諸検査の実施 (妊娠反応検査, 血算等)

・C 女性 (妊娠する可能性のある女性) については、医療機関にて毎処方時に妊娠反応検査 (尿検査: 25mIU/mL の感度以上) を実施し、処方医師は、必ず検査結果が陰性であることを、前回処方以降において、適切な避妊を実施していることを確認する。また、全ての患者に対し、定期的に血算等の血液検査を実施し、血液毒性等の発現に注意する。

2) -② 患者へのカウンセリング

処方医師は、患者に対し、RevMate[®]の遵守事項に関する説明や本剤によって発現する可能性のある副作用等に関してRevMate[®]患者教育用資材等を用いて説明し、注意喚起を行う。この際、処方医師は、「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)にて、カウンセリング内容に漏れがないか確認し、医師確認欄にチェックする。

2) -③ 処方せんの発行

- ・ 処方医師は、本剤処方時に「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)を用いた患者カウンセリングや妊娠反応検査等の結果等に全く問題がなく、当該患者に対し本剤の処方が適切と判断した場合のみ、処方せんを発行する。
- ・ 処方医師は「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)に署名等必要事項を記入し、処方せんと共に「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)が責任薬剤師に提出されるよう取り計らう。
- ・ なお、患者が持参したレブメイト[®]キットの残薬及び服用した後の空のPTPシートを確認し、残薬がある場合は、必要薬数から残薬数を差し引いて処方する。

2) -④ 処方適格性の確認

- ・ 責任薬剤師は、「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)の記載内容を確認しながら、ハンディ端末に下記必要事項を入力または読み取り、処方適格性の確認を行う。
 - 包装バーコード(薬剤外箱, PTPシートに印刷)
 - 医療機関コード(「レブラミド[®]処方要件確認書」の右上部に印刷されたバーコード)
 - 処方医師(ハンディ端末に表示された登録医師リストより選択)
 - 患者ID(レブメイト[®]カードに印刷されたバーコード)
 - 処方要件に関する確認(「レブラミド[®]処方要件確認書」による確認/妊娠反応検査結果を含む)
 - 当日の処方数量(処方せんによる確認)
 - 残薬数量(「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)に記入された残薬数及び患者が持参したレブメイト[®]キットの残薬を確認)
- ・ なお、ハンディ端末の不具合等により、処方適格性が確認できない場合は、「ハンディ端末不具合時 調剤申請書」(様式 24)に必要事項を記入し、「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)とともにRevMate[®]センターにFAX送信する。RevMate[®]センターでは、内容を確認し、調剤諾否の連絡を「ハンディ端末不具合時調剤諾否連絡書」(様式 25)にてFAX送信する。なお、記載不備等の確認事項がある場合、RevMate[®]センターは、責任薬剤師に対し、電話にて問い合わせを行う。

2) -⑤ 責任薬剤師による疑義照会

責任薬剤師は、処方せんを発行した医師が処方可能な医師のリストに登録されていない、もしくは「レブラミド[®]処方要件確認書」(様式 20, 21, 23)の不備等により、ハンディ端末にて調剤・薬剤の交付が不適格との判定を確認した場合は、必ず処方医師に疑義を照会する。

2) -⑥ 調剤・薬剤交付及び服薬指導

- ・責任薬剤師は、ハンディ端末による処方適格性の確認後、本剤を調剤する。
- ・責任薬剤師は、患者への薬剤交付の都度、本剤服用時の注意（本剤により生じる可能性のある副作用及び妊娠の防止に関する事項等）、薬剤の管理、不要な薬剤の返却等について服薬指導せん等を用いて十分に説明する。

2) -⑦ 遵守状況の確認

遵守状況確認実施時期に該当する患者であることがハンディ端末に表示された場合、責任薬剤師は、交付日を記入した「レブメイト®遵守状況確認票」（様式27）を患者に手渡し、RevMate®センターへ必ず提出するよう指導する。（遵守状況確認実施の手順は、「13. RevMate®に関する遵守状況確認」を参照。）

2) -⑧ 「レブラミド®処方要件確認書」の保管

「レブラミド®処方要件確認書」（様式20, 21, 23）は、責任薬剤師が一時保管し、セルジーンの出発者が定期的に回収する。

11. 薬剤の管理

11.1. 外来患者の場合

患者は、処方された本剤をレブメイト®キットに納めた状態で保管する。服用後の空のPTPシートについても、レブメイト®キットに納め、飲み忘れ等による残薬とともに診察時ごとに病院へ持参する。

11.2 入院患者の場合

患者が入院した場合、医師、薬剤師等の医療関係者またはその他適切に薬剤管理を行うことのできる者が、処方医師及び責任薬剤師と協力し、レブメイト®キットを用いて本剤の管理を行う。

11.3. 処方数量

処方医師は、患者が持参したレブメイト®キット中に納められた残薬数及び服用後の空のPTPシートの数を確認し、次回の診察までに必要な数から残薬数を差し引いた数量の本剤を処方する。

11.4. 不要な薬剤の返却

本剤による治療の中止等により、不要な薬剤が発生した場合、患者（薬剤管理代行者）等は不要な薬剤を責任薬剤師へ返却する。返却を受けた責任薬剤師は、ハンディ端末に所定の事項を入力し、「返却薬剤受領書」（様式26）を発行する。

11.5. 不要な薬剤の廃棄

不要な薬を受領した責任薬剤師は、医療廃棄物として本剤を確実に廃棄する。なお、廃棄の際は、薬剤に曝露しないよう絶対に脱カプセルはしないこと。

11.6. 薬剤紛失時等の報告

薬剤を紛失等した者（患者、医療関係者）は、速やかに処方医師または責任薬剤師に報告する。報告を受けた処方医師または薬剤師は、紛失の経緯等を確認し、適切な管理方法を指導するとともに薬剤紛失等報告書（様式27）をRevMate®センターにFAX報告する。

なお、報告された薬剤紛失等報告書（様式27）は、RevMate®運営委員会に提出され、必要

に応じ適切な対応が検討される。

12. 妊娠防止の手順 (p22: 図3参照)

12.1. 避妊の対象者

- ・ A. 男性 (女性パートナーにも避妊の実施を推奨する)
- ・ C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) 及び男性パートナー

12.2. 避妊の期間

- ・ A. 男性: 本剤治療開始時から本剤治療終了4週間後まで
- ・ C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) 及び男性パートナー
: 本剤治療開始4週間前から本剤治療終了4週間後まで

12.3. 避妊の方法

男性, 女性ともに性交渉を控えることが最も確実な妊娠回避の方法である。

・ A. 男性の避妊法

必ずコンドームを使用すること。

なお, 効果的な妊娠回避を行うため, 女性パートナーも以下の【女性の避妊法】を実施することを推奨する。

・ C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) 及び男性パートナーの避妊法

C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) は以下の【女性の避妊法】から1種類以上実施し, 且つ男性パートナーは必ずコンドームを使用すること。

避妊法の選択にあたっては, 各避妊法のリスク等をよく考慮し, 必ず産婦人科医を受診し指示に従うこと。

【女性の避妊法】

- 経口避妊薬 (ピル)
- 子宮内避妊器具 (IUD)
- 卵管結紮術

なお, 避妊に失敗した場合, あるいは失敗したと考えられる場合は, 直ちに処方医師に連絡すること。

また, C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) は, 直ちに本剤の服用を中止し, 処方医師に相談する。処方医師は, 連携先の産婦人科医に患者を紹介する等の措置を行うこと。

12.4. 妊娠反応検査

C. 女性 (妊娠する可能性のある女性患者) は, 以下の時期に医療機関にて妊娠反応検査 (尿検査: 25mIU/mLの感度以上) を実施し, 処方医師は必ず検査結果が陰性であることを確認した上で本剤を処方する。

検査結果が (擬) 陽性の場合, 服用を中止し, 48時後, 1週間後, 2週間後及び3週間後に妊娠反応検査を実施して, 妊娠の有無を確認する。

【妊娠反応検査の実施時期】

- 本剤治療開始4週間前^{注)}
- 処方前4週間の避妊後，処方直前（処方開始3日前から処方日までのいずれかの日）
- 毎処方時
- 本剤治療終了時
- 本剤治療終了4週間後

注) 本剤治療開始予定日の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認された場合には，処方4週間前の妊娠反応検査は省略することができる。

13. RevMate[®]に関する遵守状況確認

患者に対し，RevMate[®]に関する遵守状況確認を定期的に行う。なお，「レブメイト[®]遵守状況確認票」（様式 28）の提出が，責任薬剤師，処方医師等による指導にもかかわらず，長期間に渡り全く得られない患者においては，処方が一時中止される場合もある。

遵守状況確認の結果は，第三者評価委員会，行政に報告し，RevMate[®]に関する評価資料の一部とする。

13.1. 確認内容

- ・患者の RevMate[®]の遵守状況

13.2. 実施頻度

実施頻度は，患者区分により異なる。

- ・ A. 男性：2ヶ月毎
- ・ B. 女性：6ヶ月毎
- ・ C. 女性（妊娠する可能性のある女性患者）：1ヶ月毎

13.3. 実施方法

- 1) 遵守状況確認時期に該当する患者においては，ハンディ端末での適格性確認時に，その旨が表示される。
- 2) 責任薬剤師は，ハンディ端末の表示を確認後，交付日を記入した「レブメイト[®]遵守状況確認票」（様式 27）を患者に渡し，必ず RevMate[®]センターへ提出するよう指導するとともに，「レブメイト[®]遵守状況確認票」（様式 28）の提出が滞る場合は，処方が中止される可能性もあることを説明する。
- 3) 患者は，責任薬剤師から手渡された「レブメイト[®]遵守状況確認票」（様式 28）に記入後，RevMate[®]センター宛の封筒に封入し，投函する。
- 4) なお，「レブメイト[®]遵守状況確認票」（様式 28）の受領が RevMate[®]センターで確認されない限り，それ以降の処方の都度，ハンディ端末に未提出の情報が表示されるので，責任薬剤師

は、患者に RevMate®センターへの「レブメイト®遵守状況確認票」(様式 28) の提出状況を確認し、必要に応じて処方医師と協力し、提出するよう指導する。

14. 禁止事項

本剤による治療中(休薬期間中も含む)の患者の禁止事項及びその期間は以下の通りとする。

【患者共通】

- ・本剤の譲渡及び廃棄
- ・献血

【A. 男性】

- ・コンドームを使用しない性交渉
: 本剤治療開始時から本剤治療終了4週間後まで
- ・妊婦との性交渉
: 本剤治療開始時から本剤治療終了4週間後まで
- ・精子、精液の提供
: 本剤治療開始時から本剤治療終了4週間後まで

【C. 女性(妊娠する可能性のある女性患者)】

- ・授乳 : 本剤治療開始時から本剤治療終了4週間後まで
- ・避妊をしない性交渉
: 本剤治療開始4週間前から本剤治療終了4週間後まで

15. セルジーンへの報告

処方医師は、以下の事象が発現した場合、直ちにセルジーンの医薬情報担当者もしくは直接セルジーンへ報告し、その後の経過情報等の情報収集に協力する。

- ・A. 男性の女性パートナーの妊娠(妊娠中の女性パートナーが、本剤治療中のA. 男性とコンドームなしで性交渉した場合を含む)
- ・C. 女性(妊娠する可能性のある女性患者)の妊娠(患者以外の妊娠中の女性が、本剤に曝露した場合を含む)
- ・C. 女性(妊娠する可能性のある女性患者)の妊娠反応検査結果が陰性以外の場合
- ・本剤に曝露した胎児・新生児の転帰が判明した場合

16. 行政への報告

セルジーンは、以下のとおり行政報告する。なお、薬事法に基づく副作用・感染症例報告は、RevMate®とは別に行うものとする。

16.1. 定期報告

セルジーンは、RevMate®の遵守状況、第三者評価委員会からの提言等について、定期的に行政へ報告する。

16.2. 緊急報告

セルジーンは、以下の場合、速やかに行政へ報告する。

- ・女性患者が妊娠（妊娠中の女性が、本剤に曝露した場合を含む）した、あるいは妊娠反応検査の結果が陰性以外であった場合
- ・男性患者の女性パートナーが妊娠（妊娠中の女性が、本剤治療中の男性患者とコンドームなしで性交渉した場合を含む）した、あるいは妊娠反応検査の結果が陰性以外の場合

16.3. 追跡調査

セルジーンは、妊娠関連情報を入手した場合、追跡調査を実施し行政へ報告する。妊娠が確認された場合は、処方医師を通じて出産後に至るまで、追跡調査を行い、結果を報告する。

17. 流通

17.1. セルジーンから特約店への出荷

セルジーンは、特約店に対して、事前に RevMate®に関する説明を行い、本剤を適切に取り扱うことができるとセルジーンが判断した特約店にのみ、本剤を出荷する。

特約店からセルジーンに対しての発注数量が適切でないと考えられる場合、セルジーンは特約店に速やかに確認をとる。また、特約店はセルジーンの求めに対して情報を提供する。

17.2. 特約店から医療機関への出荷

セルジーンは、常に RevMate®センターで登録・管理されている本剤に関する医療機関情報を特約店に提供する。特約店は、当該情報に基づき、登録されている医療機関にのみ本剤を適正に出荷する。

17.3. 医療機関における入出庫状況

セルジーンは、医療機関ごとに本剤の入出庫状況を常に監視する。異常を発見した場合は、速やかに原因を究明するとともに、適宜、第三者評価委員会に報告する。

18. 情報の管理及び個人情報の保護

セルジーンが収集、保有、使用する個人に関する情報については、セルジーンのパライバシーポリシーに基づき RevMate®及び製造販売後調査の範囲のみに使用し、他の目的には使用しない。

また、得られた情報は社内基準に基づき、厳重に管理される。ただし、行政より情報提供を求められた場合はこの限りではない。

なお、以下のいずれかに該当する場合は、第三者へ開示することがある。

- ・開示することに同意が得られた場合
- ・個人が識別できない状態で開示する場合
- ・予めセルジーンとの間で秘密保持契約を締結している企業及び業務委託先等において利用目的を遂行するため必要な限度において開示する場合
- ・法令により、または裁判所、警察等の公的機関から開示を求められた場合

19. 情報の提供

RevMate®及びRevMate®に関する情報は、RevMate®専用Webサイト (<http://www.revmate-japan.jp>) 等にて提供する。

20. RevMateの評価及び改善

RevMate運営委員会及びRevMate第三者評価委員会による評価の結果、改善すべき点が認められた場合は、行政に報告し、指示に従うものとする。

なお、RevMateの改訂については、速やかに関係者に対し情報提供を行う。

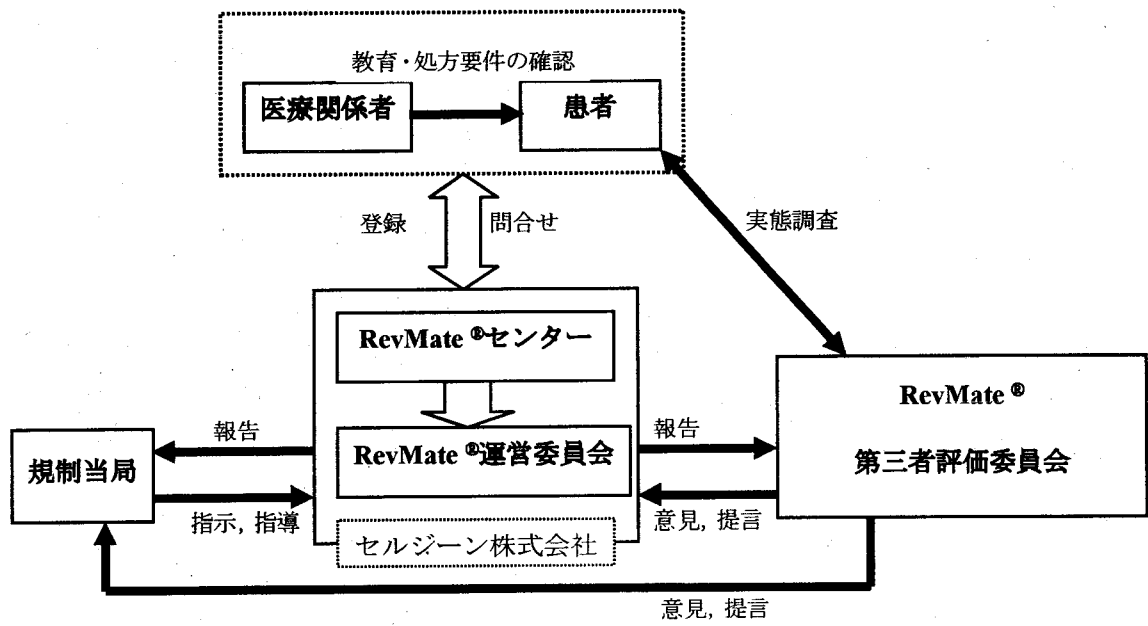


図 1 : RevMate®組織体制

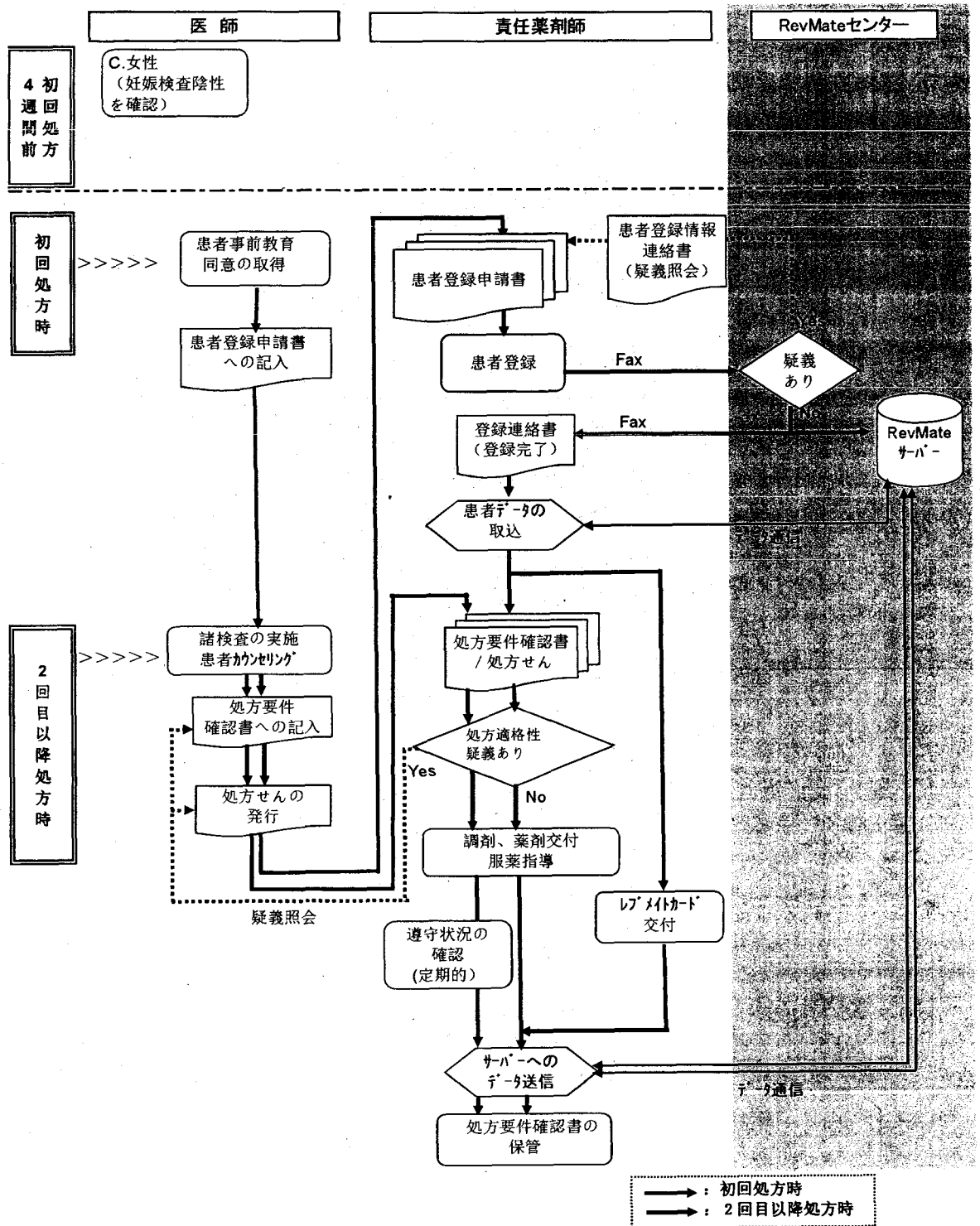


図2-1. 処方・調剤の概要 (1)

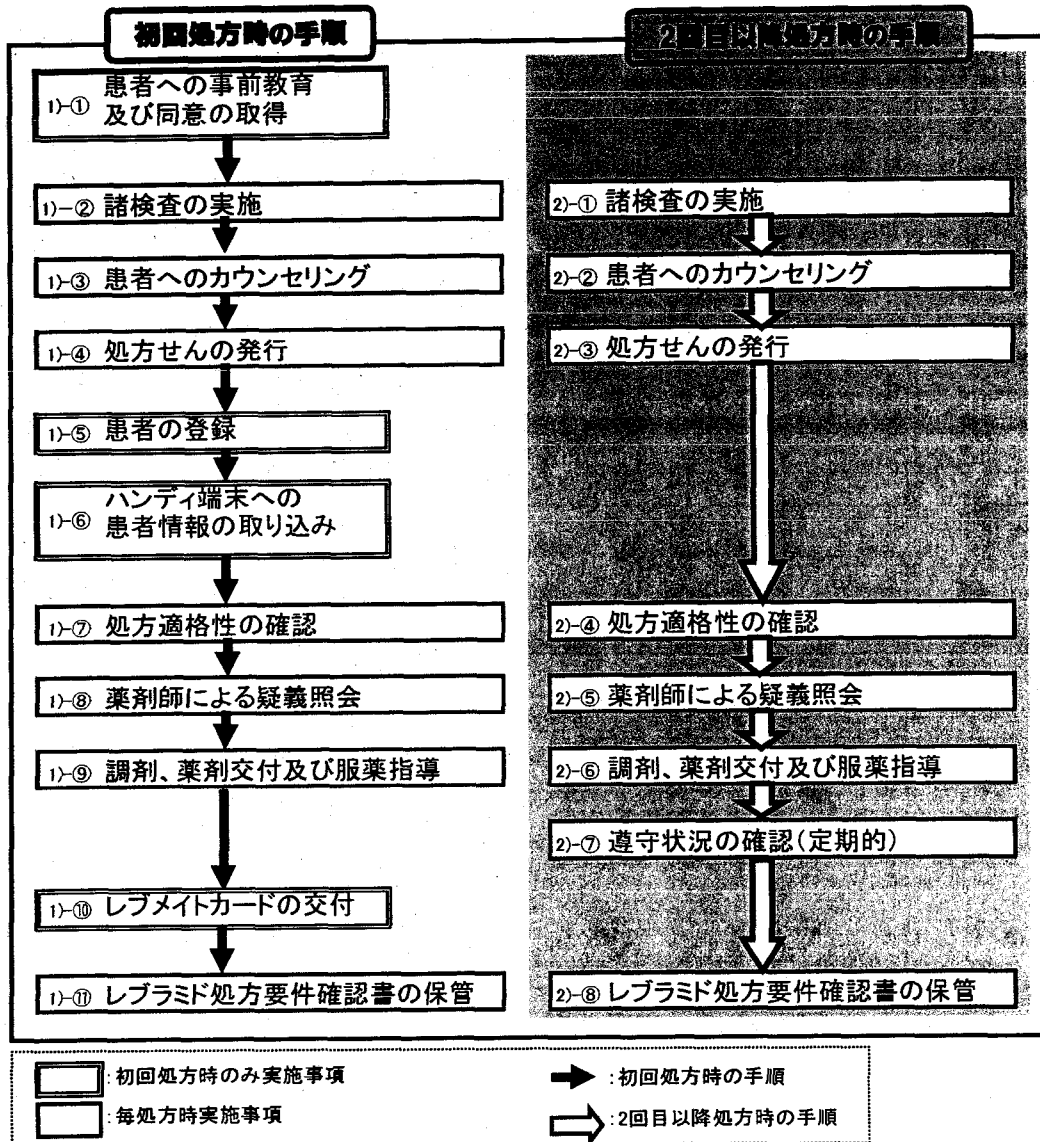


図2-2. 処方・調剤の概要 (2)

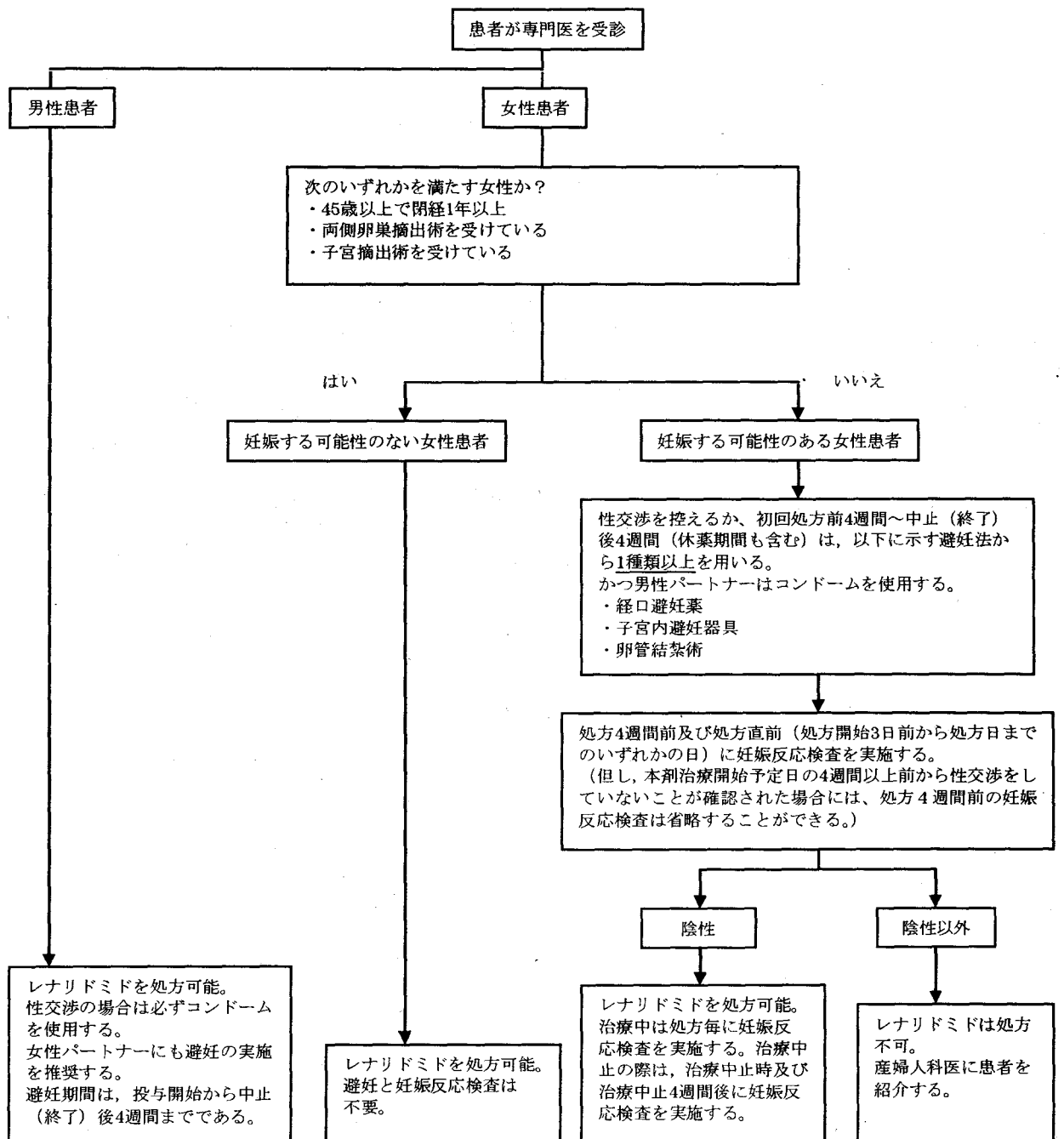


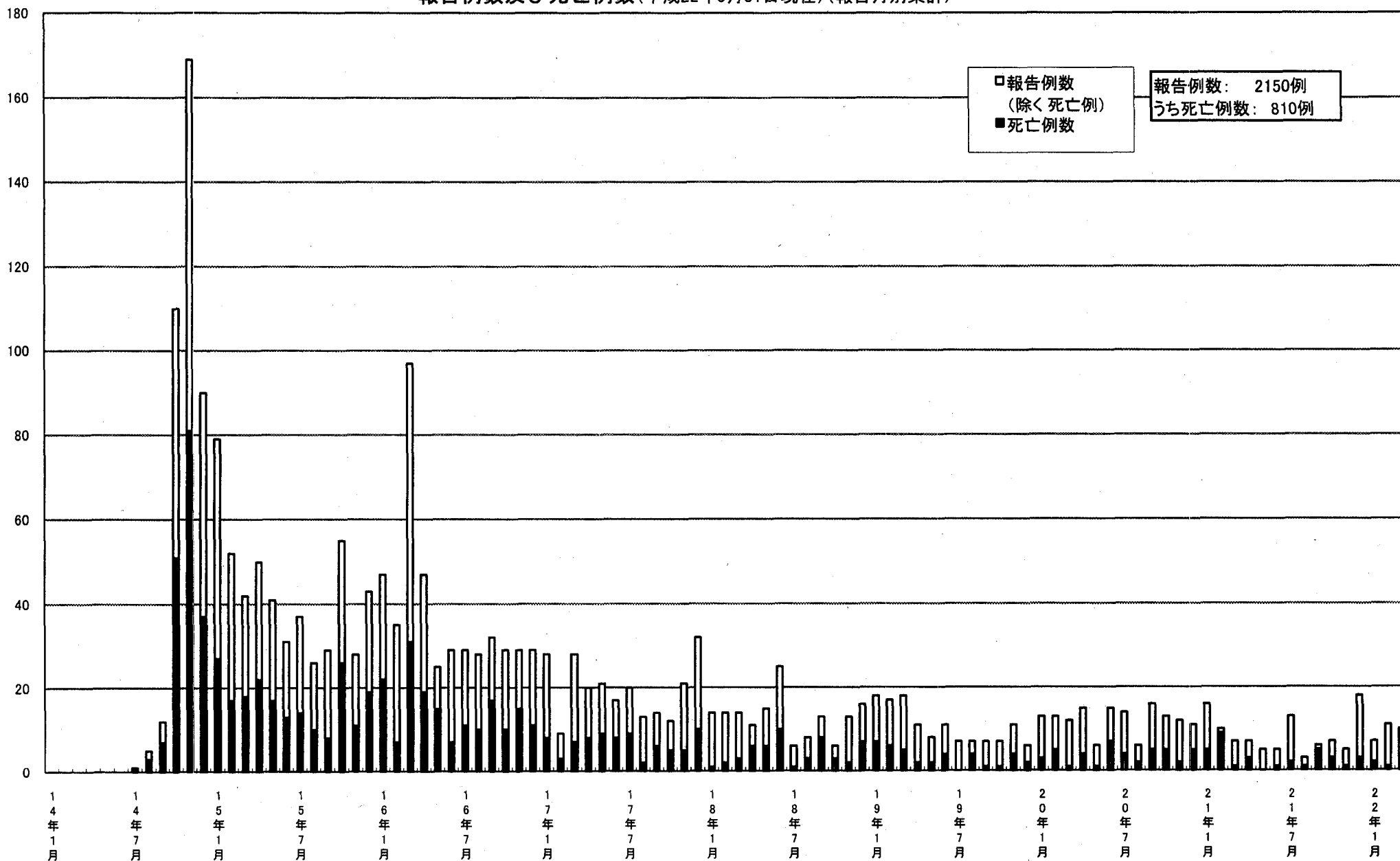
図 3. 妊娠防止の手順

RevMate®様式 一覧

- 様式 1 RevMate®説明会申込書 (医師)
- 様式 2 RevMate®説明会案内書 (医師)
- 様式 3 RevMate®に関する同意書
- 様式 4 RevMate®説明会出席者リスト
- 様式 5 RevMate® ID 登録通知書 (処方医師)
- 様式 6 RevMate®説明会申込書 (薬剤師)
- 様式 7 RevMate®説明会案内書 (薬剤師)
- 様式 8 RevMate® ID 登録通知書 (責任薬剤師)
- 様式 9 レブメイト®患者登録申請書
- 様式 10 患者登録情報連絡書
- 様式 11 レブメイト®カード
- 様式 12 RevMate®登録情報変更申請書
- 様式 13 RevMate® 登録変更通知書 (処方医師)
- 様式 14 RevMate® 登録変更通知書 (責任薬剤師)
- 様式 15 RevMate®責任薬剤師変更申請書
- 様式 16 患者登録情報変更申請書
- 様式 17 レブメイト®への登録及び遵守事項に関する同意説明文書 (A : 男性)
- 様式 18 レブメイト®への登録及び遵守事項に関する同意説明文書 (B : 女性)
- 様式 19 レブメイト®への登録及び遵守事項に関する同意説明文書 (C : 女性)
- 様式 20 レブラミド®処方要件確認書 (A : 男性)
- 様式 21 レブラミド®処方要件確認書 (B : 女性)
- 様式 22 レブラミド®処方要件確認書 (初回処方用) (C : 女性)
- 様式 23 レブラミド®処方要件確認書 (継続処方用) (C : 女性)
- 様式 24 ハンディ端末不具合時 調剤申請書
- 様式 25 ハンディ端末不具合時 調剤諾否連絡書
- 様式 26 返却薬剤受領書
- 様式 27 薬剤紛失等報告書
- 様式 28 レブメイト®遵守状況確認票

[件数]

ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の 報告例数及び死亡例数(平成22年3月31日現在)(報告月別集計)



[報告月]

別添

ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告例数及び死亡例数

平成22年3月31日現在

報告年月	報告例数	うち死亡例数
平成14年01月		
平成14年02月		
平成14年03月		
平成14年04月		
平成14年05月		
平成14年06月		
平成14年07月 (販売開始)	1	1
平成14年08月	5	3
平成14年09月	12	7
平成14年10月	110	51
平成14年11月	169	81
平成14年12月	90	37
平成15年01月	79	27
平成15年02月	52	17
平成15年03月	42	18
平成15年04月	50	22
平成15年05月	41	17
平成15年06月	31	13
平成15年07月	37	14
平成15年08月	26	10
平成15年09月	29	8
平成15年10月	55	26
平成15年11月	28	11
平成15年12月	43	19
平成16年01月	47	22
平成16年02月	35	7
平成16年03月	97	31
平成16年04月	47	19
平成16年05月	25	15
平成16年06月	29	7
平成16年07月	29	11
平成16年08月	28	10
平成16年09月	32	17
平成16年10月	29	10
平成16年11月	29	15
平成16年12月	29	11
平成17年01月	28	8
平成17年02月	9	3
平成17年03月	28	7
平成17年04月	20	8
平成17年05月	21	9
平成17年06月	17	8
平成17年07月	20	9
平成17年08月	13	2
平成17年09月	14	6
平成17年10月	12	5
平成17年11月	21	5
平成17年12月	32	10
平成18年01月	14	1
平成18年02月	14	2

報告年月	報告例数	うち死亡例数
平成18年03月	14	3
平成18年04月	11	6
平成18年05月	15	6
平成18年06月	25	10
平成18年07月	6	1
平成18年08月	8	3
平成18年09月	13	8
平成18年10月	6	3
平成18年11月	13	2
平成18年12月	16	7
平成19年01月	18	7
平成19年02月	17	6
平成19年03月	18	5
平成19年04月	11	2
平成19年05月	8	2
平成19年06月	11	4
平成19年07月	7	
平成19年08月	7	4
平成19年09月	7	1
平成19年10月	7	1
平成19年11月	11	4
平成19年12月	6	2
平成20年01月	13	3
平成20年02月	13	5
平成20年03月	12	1
平成20年04月	15	4
平成20年05月	6	1
平成20年06月	15	7
平成20年07月	14	4
平成20年08月	6	2
平成20年09月	16	5
平成20年10月	13	5
平成20年11月	12	2
平成20年12月	11	5
平成21年01月	16	5
平成21年02月	10	9
平成21年03月	7	1
平成21年04月	7	3
平成21年05月	5	
平成21年06月	5	1
平成21年07月	13	2
平成21年08月	3	1
平成21年09月	6	5
平成21年10月	7	3
平成21年11月	5	1
平成21年12月	18	3
平成22年01月	7	2
平成22年02月	11	1
平成22年03月	10	2
総数	2150	810

ゲフィチニブに係る新規処方患者数及び継続投与患者数等

表1 2009年6月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2009年4-6月の新規処方患者数	2,404	1300	1050	54
施設数 ^{*3}	1,843	383	1112	348
2009年6月末の継続投与患者数	7,533	4374	2934	225
施設数 ^{*3}	1,843	383	1112	348

表2 2009年9月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2009年7-9月の新規処方患者数	2047	1167	831	49
施設数 ^{*3}	1836	396	1090	350
2009年9月末の継続投与患者数	7438	4389	2842	207
施設数 ^{*3}	1836	396	1090	350

表3 2009年12月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2009年10-12月の新規処方患者数	2307	1265	972	70
施設数 ^{*3}	1848	389	1085	374
2009年12月末の継続投与患者数	7611	4350	3009	252
施設数 ^{*3}	1847	388	1085	374

表4 2010年3月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2010年1-3月の新規処方患者数	1856	1105	710	41
施設数 ^{*3}	1862	393	1093	376
2010年3月末の継続投与患者数	7640	4529	2907	204
施設数 ^{*3}	1864	394	1093	377

*1: 国立・国立病院機構・公立等のがんセンター、特定機能病院、がん診療連携拠点病院（表1: 2009年9月時点、表2-4: 2010年5月現在）

*2: 日本肺癌学会会員又は日本癌治療学会会員（表1: 2009年9月時点、表2-4: 2010年5月現在）

*3: 調査患者数の把握できた施設数。全納入施設数は、2009年4-6月: 1,852、2009年7-9月: 1,844、2009年10-12月: 1,866、2010年1-3月: 1,873。