

付録 別表1 DPAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要

短～中期毒性

動物種	ラット	性	雌雄
系統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28日間		
投与量	0、0.3、1.2、5.0 mg/kg/day		
動物数	10、5、5、10匹		
主な影響	<p>5 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：死亡（雄 2/10 匹、雌 6/10 匹；雄の 1 匹は事故死） 着色尿（黄色）、振戦、易刺激性、流涎、活動性の低下、反応性低下又は亢進、覚醒度更新、歩行異常、後肢握力の低下など 体重、摂餌量、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、肝臓重量（相対）、胸腺重量（絶対・相対） 脾臓及び胸腺の小型化、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤及び肉芽腫、肝細胞の限局性壊死、脾臓の白脾髄の萎縮、胸腺の急性萎縮、大腿骨骨髓の造血細胞減少、腺胃の赤色・褐色斑やびらんなどの組織変化 雄：血小板、網赤血球数、GOTやGPT、ALPなど、総ビリルビン</p> <p>1.2 mg/kg/day 群</p> <p>雌：ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値 雄：影響なし</p> <p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	14日間（対照群：雌雄各5匹、5.0 mg/kg/day 群：雄3匹）		
回復性	回復期間の3日目に雄1匹が死亡。5 mg/kg/day 群に発現した変化については回復期間終了時には回復又は回復傾向を示し、回復性は良好であった。振戦については回復期間終了時1/2匹でみられた。		
備考	鉄欠乏性貧血又は溶血性貧血では、血液の酸素運搬能低下に対する代償として網赤血球数が上昇するが、本試験では上昇せず、むしろ低下していた。骨髓で造血細胞が減少していたことから、赤血球の骨髓における分化・成熟段階への影響が考えられた。		
出典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	ラット	性	雌雄
系統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	91日間		
投与量	0、0.1、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day		
動物数	15、10、10、10、15匹		
主な影響	<p>2.0 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、ALP、総コレステロール、肝臓（絶対・相対重量）、肝腫大、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤、総胆管の増殖性炎 雄：振戦、強直性痙攣と一過性の自発運動の低下、着色尿、易刺激性、眼球の混濁及び膨大、体重、摂餌量、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網赤血球数、GTP、総ビリルビン、総タンパク、カルシウム、A/G比、ビリルビン及びウロビリノーゲン、角膜血管新生、角膜水腫あるいは角膜変性を伴う角膜混濁、心臓（絶対・相対重量）、脾臓（絶対・相対重量）、胸腺（絶対重量）、肝臓の表面顆粒状化及び白色斑、総胆管の拡張、胸腺の萎縮、グリソン鞘内の肉芽腫、肝細胞の肥大や脂肪化及び限局性壊</p>		

死、総胆管粘膜上皮の空胞化、脾臓の髓外造血、尿細管上皮の好酸性小滴、角膜の炎症性細胞浸潤及び水腫 雌：赤血球数、ヘマトクリット値、GOT、グリソン鞘の線維化
0.8 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし
0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし
0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし
回復試験：30日間（対照群及び5.0 mg/kg/day 群：雌雄各5匹）
回復性：2 mg/kg/day 群に発現した変化のほとんどで、投与の休止により、消失、変化の程度や発現の減少がみられ、回復性が認められた。振戦について2週間内に消失した。
備考：血球成分の変化はいずれも軽度であったが、若干、雄の方が強く発現した。また、雄では網赤血球数の高値、脾臓重量の増加と髓外造血の発現増加がみられ、血球成分の変化に対する造血亢進と考えられた。
出典：環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書
動物種：マウス 性：雄
系統：ICR/JcL
投与方法：強制経口投与
投与期間：約5週間（神経症状が出現した時点で屠殺）
投与量：0、5.0 mg/kg/day
動物数：5、17匹
主な影響：5.0 mg/kg/day 群 躯幹の保持不能、寡動ならびに無動、震え、ミオクローヌス、閉眼状態、黄疸、大脳及び基底核にS100陽性グリアの増加、小脳の空胞変性（顆粒細胞層）及び軸索変性、GOTやGPT、総ビリルビン、アンモニアの上昇、出血性壊死性肝炎
回復試験：-
回復性：-
備考：死亡はなかった。また、四肢の明らかな運動麻痺はなく、大脳、海馬、基底核、視床、中脳、脊髄に明らかな神経細胞脱落もなかった。 投与群の神経症状は投与開始後約5週で全数に出現した。
出典：伊藤恭子、矢追毅、辻本ユカ、山中健三、圓藤吟史、伏木信次（2006）：ジフェニルヒ素化合物による中毒の発症機序解明。日本アルコール・薬物医学会雑誌，41：286-287。（一部聞き取りにより追加）
動物種：マウス 性：雄
系統：ICR/JcL
投与方法：強制経口投与
投与期間：5週間
投与量：0、5.0 mg/kg/day
動物数：
主な影響：5.0 mg/kg/day 群 小脳で細胞核の萎縮（核濃縮）を認め、特にプルキンエ細胞で著明。 大脳などの他の組織に異常なし。
回復試験：-
回復性：-
備考：死亡はなかった。 脳への影響を主目的にした試験。
出典：Kato, K., M. Mizoi, Y. An, M. Nakano, H. Wanibuchi, G. Endo, Y. Endo, M. Hoshino, S. Okada and K. Yamanaka (2007): Oral administration of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, induces oxidative and nitrosative stress in cerebellar

Purkinje cells. Life Sci. 81: 1518-1525.

動物種	マウス	性	雄
系統	ICR		
投与方法	飲水に添加して投与(飲水投与)		
投与期間	27週間		
投与量	0、30、100、300 ppm(飲水中濃度)		
動物数	10、10、10、9匹		
主な影響	300 ppm 群 死亡(6週目までに9/9匹) 体重減少		
	100 ppm 群 死亡(3/10匹) 体重増加の抑制、移所運動活性、ブリッジテスト(落下までの時間)		
	30 ppm 群 死亡(1/10匹) 体重増加の抑制傾向、移所運動活性		
回復試験	-		
回復性	-		
備考	不安感受性(高架式迷路試験)及び記憶・学習能力(受動的回避反応試験)の結果に影響なし 体重当たりの飲水量を0.19 L/kg/dayとすると ¹⁷⁾ 、各群のDPAA摂取量は次のとおり。 300 ppm 群; 57 mg/kg/day、100 ppm 群; 19 mg/kg/day、30 ppm 群; 5.7 mg/kg/day		
出典	梅津豊司(2004):ジフェニルアルシン酸等を投与したマウスにおける行動と神経伝達物質の変化、「平成16年度ジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究」報告書,財団法人科学技術振興機構。		

動物種	サル	性	雌
系統	カニクイザル		
投与方法	経鼻カテーテルによる経口投与		
投与期間	100日間(2回/日)		
投与量	0、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day		
動物数	各群2匹		
主な影響	2.0 mg/kg/day 群 1匹で投与後にミオクローヌ様の症状が複数回みられた。		
	0.8 mg/kg/day 1匹で投与初期に、投与後、ミオクローヌ様の症状がみられたが、以降はこのような症状は観察されなかった。		
	0.3 mg/kg/day 群 雌雄:影響なし		
	0.1 mg/kg/day 群 雌雄:影響なし		
回復試験	-		
回復性	-		
備考	体重や摂餌量、血液学的及び生化学的検査結果のいずれにも影響なし。 妊娠サルへの投与試験の予備実験として実施したもの。		
出典	吉川泰弘、根岸隆之(2004):ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査、「平成16年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告,財団法人日本科学技術振興財団。 吉川泰弘、小山高正、川崎勝義、根岸隆之、濱崎裕子(2005):ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査、「平成17年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告,財団法人日本科学技術振興財団。		

動物種	ラット	性	雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	経皮投与（皮膚塗布）		
投与期間	7日間反復		
投与量	0、1,000 mg/kg		
動物数	各群5匹		
主な影響	1,000 mg/kg/day 群 着色尿、体重の低値傾向、肝臓（絶対・相対重量）、脾臓（絶対・相対重量）、腎臓（絶対・相対重量）、副腎（絶対・相対重量） 肝臓の腫大（3/5匹）、精巢黄色化（2/5匹）、副腎の腫大（2匹）、脾臓の暗赤色化・腫大（1/5匹）、肝臓の褪色・赤色斑（各1/5匹）、腎臓の腫大（1/5匹）		
回復試験	-		
回復性	-		
備考	死亡はなかった。		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	マウス	性	雄
系 統	ICR		
投与方法	皮下投与		
投与期間	10日間		
投与量	0、1、5 mg/kg/day		
動物数	各群5～6匹		
主な影響	投与期間終了後に回転棒試験（1、3、5、7日目）、明暗試験を実施 5 mg/kg/ay 群 回転棒から落下するまでの時間（3日目）、落下回数（1、3日目） 明暗試験法により、不安感受性の変化はみられなかった。 1 mg/kg/ay 群 回転棒から落下するまでの時間（3日目）		
回復試験	回復時期に実施した試験		
回復性	投与中止から時間経過とともに対照群と同程度まで回復した。		
備考	1 mg/kg/day 群の落下数は各試験日とも対照群と同程度であった。		
出 典	宮川和他，成田年，宮竹真由美，加藤孝一，山中健三，鈴木勉（2007）：Diphenylarsinic acid（DPAA）慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響．日本神経精神薬理学雑誌，27：181-189．		