

付録 別表1 DPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）結果の概要

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も 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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第 2 版)		
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↓、ヘモグロビン濃度↓、血小板数↑、網赤血球数↑、γ-GT↑、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死、総胆管粘膜上皮の空胞化、脾臓の髄外造血、尿細管上皮の好酸性小滴、角膜の炎症性細胞浸潤及</p>		

び水腫 雌：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、脾臓重量の増加と髄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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第 2 版)
動物種：	ラット
性：	雄
系 統：	Wistar
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	21 日間
投与量：	0、100 ppm
動物数：	各群 6 匹
主な影響：	100 ppm 群（約 5 mg/kg/day） 顕著な飲水忌避がみられ、飲水量は対照群の 50～60% しかなかった。 体重↓、振戦、ふらつき歩行、脳重量↓、ブリッジテスト（落下までの時間）↓
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	オープンフィールド試験（総移動距離、平均移動速度、中央滞在時間）の結果に有意な差はなかった。脳重量の低下は摂餌量及び飲水量の低下に伴う二次的なもの。
出典：	根岸隆之 (2010): 初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸 (DPAA) の神経毒性メカニズムに関する研究, 「平成 21 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, 財団法人日本科学技術振興財団.
動物種：	ラット
性：	雄
系 統：	Wistar
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	21 日間
投与量：	0、100 ppm
動物数：	各群 6 匹
主な影響：	100 ppm 群（約 5 mg/kg/day） 顕著な飲水忌避がみられ、摂餌量も減少。 体重↓ オープンフィールド試験では顕著なふらつき、歩行障害による総移動距離の減少傾向がみられた。
回復試験：	35 日間
回復性：	体重はばく露開始前以上に増加したが、対照群と比較すると低かった。 7、14 日後のオープンフィールド試験では、総移動距離は有意に多く、多動であった。 総移動距離への影響は 21 日後に消失。 移動の直進性への影響は 28 日後にもみられたが、35 日後に消失。
備考：	
出典：	根岸隆之 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による酸化ストレス神経障害, 「平

成 21 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, 財団法人日本科学技術振興財団.

動物種	ラット	性	雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与 (飲水投与)		
投与期間	21 週間		
投与量	0、12.5、25、50 ppm		
動物数	各群 5 匹		
主な影響	<p>50 ppm 群 (1 週: 6.0 mg/kg/day、2 週: 2.0 mg/kg/day、以降は評価できず)                      1/5 匹死亡 (投与開始後 2 週間)                      強い体重増加の抑制がみられたため、3 週以降は 25 ppm に変更                      神経症状なし</p> <p>25 ppm 群 (1.8 mg/kg/day)                      体重増加↓ (投与開始後 3 週間から)                      神経症状なし</p> <p>12.5 ppm 群 (0.9 mg/kg/day)                      体重への影響なし                      神経症状なし</p>		
回復試験	-		
回復性	-		
備 考	ラット肝中期発がん性試験のための予備試験 飲水量から求めた用量は私信による。		
出 典	鰐淵英機, 魏民, 梯アンナほか (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する予備研究, 「平成 19 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	マウス	性	雌雄
系 統	C57BL/6J		
投与方法	飲水に添加して投与 (飲水投与)		
投与期間	28 日間		
投与量	0、25、50、100、200 ppm (飲水量から用量を求めると、下記の通り) (雄 0、5.0、8.7、9.1、7.0 mg/kg/day、雌 0、5.3、9.9、8.9、8.0 mg/kg/day)		
動物数	各群 10 匹		
主な影響	<p>200 ppm 群                      雌雄: 全数 (各 10 匹) 死亡、体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎</p> <p>100 ppm 群                      雌雄: 体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎                      雄: 8 匹死亡、ヘマトクリット値↓、                      雌: 5 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、                      ヘマトクリット値↓、血小板数↑、肝臓 (絶対・相対重量) ↓、胸腺 (絶対・相対重量) ↓</p> <p>50 ppm 群                      雌雄: 体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎                      雌: 1 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、                      ヘマトクリット値↓、肝臓 (絶対・相対重量) ↓、胸腺 (絶対・相対重量) ↓                      ↓</p> <p>25 ppm 群                      雄: 影響なし                      雌: 慢性胆管炎</p>		
回復試験	-		
回復性	-		

備考	振戦等の中枢神経系への影響は報告されていない。	
出典	鰐淵英機, 魏民, 梯アンナほか (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.	
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、ミオクロヌス、閉眼状態、黄疸、 大脳及び基底核に S100β 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	ddY	
投与方法	飲水に添加して投与 (飲水投与)	
投与期間	7、28 日間	
投与量	0、35 ppm (飲水中濃度、ヒ素濃度として 0、10 mgAs/L)	
動物数	各群 6 匹	
主な影響	7 日間投与で DPAA の摂取量は 2.47 mgAs/kg/day 28 日間投与で DPAA の摂取量は 1.76 mgAs/kg/day 体重、飲水量に有意な差はなし。全般的な運動活性にも特段の差はなし。 投与から 9 週間の間の実施した Morris 水迷路試験	

7週までの試験結果（到達時間）に有意差はなかったが、8、9週では35 ppm群が有意に長い時間を要した。

回復試験：－

回復性：－

備考：10 mgAs/L のヒ素濃度となるようにして投与したヒ酸水素二ナトリウム、亜ヒ酸ナトリウムの投与群では、到達時間に有意差はなかった。

出典：Ozone, K., S. Ueno, M. Ishizaki and O. Hayashi (2010): Toxicity and oxidative stress induced by organic arsenical diphenylarsinic acid and inorganic arsenicals and their effects on spatial learning ability in mice. *J. Health Sci.* 56(5): 517-526.

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：5日間

投与量：0、30、100、300 ppm（飲水中濃度）

動物数：各群3匹

主な影響：シャトル箱条件反応回避試験結果に有意な差はなかった。

回復試験：－

回復性：－

備考：－

出典：Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. *Neurotoxicol Teratol.* 34(1): 143-151.

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↓、運動活性↑、条件回避反応↑、ブリッジ試験（落下までの時間）↓、高架式十字迷路の進入回数↓（不安増強）

30 ppm群

死亡（1/10匹）、運動活性↑、条件回避反応↑

回復試験：－

回復性：－

備考：受動的回避反応試験（記憶・学習能力）の結果に影響なし。

出典：Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. *Neurotoxicol Teratol.* 34(1): 143-151.

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：57週間

投与量：0、7.5、15、30 ppm（飲水中濃度）

動物数：各群10匹（対照群のみ9匹）

主な影響：30 ppm群

運動活性↑

15 ppm群

高架式十字迷路の進入回数↑ (不安減弱)、ロータ・ロッド滞在時間↓	
7.5 ppm 群	
高架式十字迷路の進入回数↑ (不安減弱)、ロータ・ロッド滞在時間↓	
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	体重増加に影響なし。ブリッジ試験・受動的回避反応試験の結果に影響なし。 15、30 ppm 群の脳、小脳の重量などにも影響なし。 7.5 ppm の DPAA 摂取は 0.32~0.38 mgAs/kg/day のヒ素摂取量に相当する。
出典：	Umezumi T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. Neurotoxicol Teratol. 34(1): 143-151.
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：	13、26、49 週間
投与量：	0、7.5、15、30 ppm (飲水中濃度)
動物数：	各群 18 匹 (各投与期間後、1 群 6 匹ずつ解剖)
主な影響：	30 ppm 群 Y 字型迷路進入回数↑ (26、49 週投与期間終了前の試験のうち、24 週のみ)
	15 ppm 群 ロータ・ロッド滞在時間↓ (各投与期間終了前の試験のうち、22 週のみ)
	7.5 ppm 群 影響なし
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	Y 字型迷路自発交代反応試験の結果に影響なし。 別途実施したマウス小脳ミトコンドリア分画中の PAG 活性の測定結果とあわせ、行動異常と小脳内グルタミンナーゼ活性低下の関連を明確にすることはできなかった。
出典：	越智崇文, 北加代子, 梅津豊司 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 中毒のバイオマーカーとしてのグルタミンナーゼに関する研究, 「平成 20 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, 財団法人日本科学技術振興財団.
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ス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、ミオクローヌス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 : サル 性 : 雌雄

系 統 : カニクイザル

投与方法 : 強制経口投与

投与期間 : 28 日間

投与量 : 1 mg/kg/day

動物数 : 20 匹

主な影響 : 1 mg/kg/day 群  
投与期間及びその後の飼育期間の観察で、行動変化及び症状出現なし。  
肝臓で胆管増生、肝細胞の浸潤などの肝臓組織の変性がみられた。

回復試験 : -

回復性 : -

備考 :

出 典 : 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太, 森下由紀雄 (2011): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中枢神経影響, 「平成 22 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, 公益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)、精巣黄色化 (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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第 2 版)

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/day 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/day 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.