

付録 別表5 DPAA を反復経口投与した生殖・発生毒性試験結果の概要

動物種	ラット	性	雌
系統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	妊娠7日目から17日目まで（胎児器官形成期）；妊娠20日目に帝王切開		
投与量	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数	各群22匹		
主な影響	<p>3.0 mg/kg/day 群 母ラット：死亡（1/22匹）、易刺激性、振戦、体重↓、摂餌量↓、死亡例で肝臓の腫大や退色など 胚・胎児：影響なし</p>		
	<p>1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし</p>		
	<p>0.3 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	黄体数や着床数、胚死亡率、生存胎児数や体重、外表や内臓、骨格のいずれにも影響はなく、DPAAによる催奇形性は認められなかった。		
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	ラット	性	雌雄
系統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	交尾前14日から交尾期間を経て妊娠7日まで；妊娠13日目に帝王切開		
投与量	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数	各群20匹		
主な影響	<p>3.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：死亡（雄6/20匹、雌2/20匹）、瀕死になり屠殺（雄2/20匹、雌1/20匹）、易刺激性、振戦、間代性あるいは強直性痙攣、自発運動の低下、歩行異常、着色尿、体重↓、摂餌量↓、胸腺の小型化、総胆管の硬化、眼球の混濁 雄（親）：交尾率↓（受胎率には影響なし）、肝腫大 胚の発生：黄体数↓、着床数↓、生存胚数↓、早期死亡胚数↑、総胚死亡率↑、着床前後胚死亡率↑。無処置群の雄と3 mg/kg/day 雌との交尾では影響がみられたが、逆の組み合わせでは影響なし。</p>		
	<p>1.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし</p>		
	<p>0.3 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	交尾率の低下は状態悪化に伴う二次的な影響として現れた変化と考えられた。着床数や生存胚数などの低下については、雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響により生じた変化の可能性が考えられた。		
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 (F ₁ 雌雄)
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで		
投与量	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day		
動物数	各群24匹		
主な影響	<p>1.0 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雄)：4～5 週齢での行動検査結果 (立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、8～9 週齢での追加検査結果 (立ち上がり回数↓) に差がみられた。</p> <p>児 (雌)：影響なし</p> <hr/> <p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雄)：4～5 週齢での行動検査結果 (立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、8～9 週齢での追加検査結果 (立ち上がり回数↓) に差がみられた。</p> <p>児 (雌)：4～5 週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9 週齢での追加検査結果 (立ち上がり回数↓) に差がみられた。</p> <hr/> <p>0.1 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雄)：4～5 週齢での行動検査結果 (立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓) に差がみられたが、8～9 週齢での追加検査結果に差はなかった。</p> <p>児 (雌)：4～5 週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9 週齢での追加検査結果 (立ち上がり回数↓) に差がみられた。</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	<p>母ラットの一般状態や体重、摂餌量、分娩・哺育状態及び剖検所見のいずれにも影響なし。</p> <p>出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重、生後形態分化、反射反応性、運動協調機能、学習機能、生殖機能のいずれにも影響なし。</p> <p>オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。</p> <p>雌8～9 週齢の行動検査結果に用量依存性はなく、その意義についても不明。</p>		
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 (F ₁ 雌雄)
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで		
投与量	0、0.01、0.03、0.1 mg/kg/day		
動物数	24、24、21、24匹		
主な影響	<p>0.1 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雄)：影響なし</p> <p>児 (雌)：4 週齢のオープンフィールド試験で行動検査結果 (立ち上がり回数↓) に差がみられたが、8 週齢の検査時には差はなかった。</p> <hr/> <p>0.03 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雌雄)：影響なし</p> <hr/> <p>0.01 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>児 (雌雄)：影響なし</p>		
回復試験	—		

回復性	：	—
備考	：	母ラットの一般状態や体重、摂餌量、分娩・哺育状態及び剖検所見のいずれにも影響なし。 出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重などにも影響なし。 オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。
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 (新生児: 4日齢)
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、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day
動物数	：	各群10匹
主な影響	：	1.0 mg/kg/day 群 雌雄：胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤 雄：赤血球数↓、単球比↓、トリグリセライド↑、A/G比↓ 雌：体重↓、血小板数↑、プロトロンビン時間の延長、肝臓 (相対重量) ↑ 0.3 mg/kg/day 群 雄：赤血球数↓ 雌：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	：	各群で死亡はなく、一般状態、病理解剖所見にも何ら異常は認められなかった。 赤血球の変化は軽微なもので、正常と考えられる範囲を逸脱するようなものでなかった。また、造血系器官である骨髄、脾臓には異常変化はみられず、また脳のヘマトキシリン・エオジン染色標本では器質的变化は認められなかった。
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	：	ラット (新生児: 1日齢)
性	：	—
系統	：	Wistar
投与方法	：	飲水に添加して投与 (飲水投与) 生後1日から21日 (離乳) までは飲水投与した母ラットを介してばく露。 離乳後は飲水によりばく露。
投与期間	：	6、12週間 CC群：水のみ (6週間) + 水のみ (6週間) CD群：水のみ (6週間) + DPAA (6週間) DC群：DPAA (6週間) + 水のみ (6週間) DD群：DPAA (6週間) + DPAA (6週間) (飲水量から求めた用量は哺乳期の母ラットで 5.64 mg/kg/day 4~6週齢のDC群、DD群で 3.13 mg/kg/day、 6~12週齢のCD群で 3.13 mg/kg/day、DD群で 2.07 mg/kg/day)
投与量	：	0、20 ppm
動物数	：	各群8匹
主な影響	：	各群の母ラットの体重に影響はなかったが、CD群、DC群、DD群の新生児では体重増加の抑制がみられた。 オープンフィールド試験 6週齢：DC群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑ 12週齢：CD群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑ 受動的回避学習試験 6週齢：DC群、DD群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間 (学習能力) ↓

12 週齢： CD 群、DC 群、DD 群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間↓

回復試験： —

回復性： 6 週間の回復期間があった DC 群では、オープンフィールド試験の成績に回復がみられたが、受動的回避学習試験の成績には回復がみられなかった。

備考： —

出典： 根岸孝之(2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 24 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.
Negishi, T., Y. Matsunaga, Y. Kobayashi, S. Hirano and T. Tashiro (2013): Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. Toxicol. Sci. 136: 478-486.

動物種： マウス 性： 雌 (F₁雌雄)

系統： ICR

投与方法： 飲水に添加して母マウスに投与 (F₁には母乳を介した間接投与)

投与期間： 出産後から離乳時まで

投与量： 0、5 mg/L (飲水中濃度)

動物数： 母マウスは不明、F₁は 10 匹

主な影響： 5 mg/L 群 (F₁)

7 週齢での回転棒試験で 7 日間のトレーニング日数に伴う成績の向上 (回転棒から落下するまでの時間の延長、落下回数の減少) は対照群に比べて劣った。

7 週齢での明暗試験法、高下式十字迷路法により、不安感受性の亢進がみられた。

回復試験： 回復時期に実施した試験

回復性： 運動学習障害は不可逆的と考えられた。

備考： 母マウスの養育行動や体重に異常はみられなかった。

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.

動物種： マウス 性： 雌 (F₁雌雄)

系統： CD-1

投与方法： 飲水に添加して母マウスに投与 (一生涯ばく露群の F₁には母乳を介した間接投与)

投与期間： 妊娠 8 日から妊娠 18 日まで (経胎盤ばく露群)

妊娠 8 日から出産後 3 週 (授乳期) まで (一生涯ばく露群)

投与量： 0、12.5、25 ppm (飲水中濃度) 25 ppm (一生涯ばく露群)

動物数： 母マウスは 7~14 匹/群

主な影響： 12.5 ppm 群 (経胎盤ばく露群)

母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし

25 ppm 群 (経胎盤ばく露群)

母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし

25 ppm 群 (一生涯ばく露群)

母マウスの体重、出産率、産児数、離乳率に影響なし

回復試験： —

回復性： —

備考： 5 週齢時の児にみられた体重の低値は、授乳期の母マウスからの影響によるものと推測された。

出典： 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 石井真美, 藤岡正喜ほか (2014): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 26 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, 日本エヌ・ユー・エス株式会社.

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	妊娠 50 日目から出産までの約 100 日間 (98~121 日間で 2 回/日投与)		
投与量	0、1.0 mg/kg/day		
動物数	各群 8 匹		
主な影響	1.0 mg/kg/day 群 母サル：影響なし 新生児：影響なし		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	母ザルの体重、出産成績（妊娠期間、出生時体重）に影響なし。ミオクローヌス様の症状もみられなかった。 新生児に形態異常はなく、生後 30 日から 40 日後に実施した神経機能検査（握力、疼痛反応、聴覚反応、瞳孔反応）にも影響なし。		
出 典	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.		