

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          骨髄の造血細胞減少、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。骨髄で造血細胞が減 少していたことから、赤血球の骨髄における分化・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          ルルビン↑、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：GOT↑、グリソン鞘の線維化</p>		

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	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		
	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		
	12.5 ppm 群（0.9 mg/kg/day） 体重への影響なし 神経症状なし		
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	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		
	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）↓		
	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）↓		
	25 ppm 群 雄：影響なし 雌：慢性胆管炎		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	振戦等の中樞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、ミオクロームス、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週間の間に実施した 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
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
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
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
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ア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アーゼに関する研究, 「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
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樞神経影響, 「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.		