

ヒ素遺伝毒性とりまとめ（ヒト *in vivo* 以外）① *in vitro* 試験（ヒト細胞を含む）

ヒ素化合物の *in vitro* 試験の結果を表 1 に示す。

a. 遺伝子突然変異

(a) 無機ヒ素化合物

○As(III)

亜ヒ酸ナトリウムは、大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験（それぞれ 1,873,000L で処理、144 $\mu\text{g As/plate}$ ）、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた遺伝子突然変異試験（用量不明）において、いずれも陰性であった (Rossman et al. 1980, Singh 1983, Kligerman et al. 2003)。また、哺乳類培養細胞を用いた試験においては、ウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標としたシリアンハムスター胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験（それぞれ 750、750 $\mu\text{g As/L}$ ）、6-チオグアニン抵抗性を指標としたチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（749 $\mu\text{g As/L}$ ）、及びウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標とした CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（それぞれ 375 並びに 750 及び 7,492 $\mu\text{g As/L}$ ）においていずれも陰性であった (Rossman et al. 1980, Lee et al. 1985a, b, Yang et al. 1992)。一方、CHO-AS52 細胞に対して 3,746 $\mu\text{g As/L}$ を用いた試験では細胞生存率が著しく低下する用量で陽性であった (Meng and Hsie 1996)。また、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/−}) を用いた試験（577、865 $\mu\text{g As/L}$ ）、標準的な試験ではないがヒト/ハムスターハイブリッド細胞 (S1) を用いた遺伝子突然変異試験（577 $\mu\text{g As/L}$ ）ではいずれも陽性であった (Oberly et al. 1996, Moore et al. 1997, Hei et al. 1998)。

○As(V)

ヒ酸ナトリウムは、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験（1,200 $\mu\text{g As/plate}$ ）、ウアバイン耐性又は 6-チオグアニン抵抗性を指標としたシリアンハムスター胚細胞を用いた遺伝子突然変異試験（いずれも 7,492 $\mu\text{g As/L}$ ）において、いずれも陰性であったが (Lee et al. 1985a, Kligerman et al. 2003)、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/−}) を用いた試験（4,571 $\mu\text{g As/L}$ ）では陽性であった (Moore et al. 1997)。

(b) 有機ヒ素化合物

サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では、MMA(III)（7.07 $\mu\text{g As/plate}$ ）、DMA(III)（161 $\mu\text{g As/plate}$ ）、MMA(V)（1,156 $\mu\text{g As/plate}$ ）、DMA(V)（1,170 $\mu\text{g As/plate}$ ）ではいずれも陰性であったが、大腸

菌 (*E. coli*) を用いた復帰突然変異試験では高濃度であるが DMA(V) (749,200 µg As/L で処理) は陽性であった (Yamanaka et al. 1989b、Kligerman et al. 2003)。Yamanaka ら (1989b) は、大腸菌において DMA(V) が変異原性を示したのは、代謝物である dimethylarsine と酸素分子による反応産物が関与したためであるとしている。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/-}) を用いた遺伝子突然変異試験では、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V) で、生存率の低い比較的高い濃度 (それぞれ 21、96.6、1,156,530、2,341,543 µg As/L) で陽性であった (Kligerman et al. 2003、Moor MM et al. 1997)。また、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (G12) では、細胞生存率が低い条件下 (MMA(III) ≥ 45 µg As/L、生存率 43%) において *gpt* 遺伝子座の変異原性がみられた (Klein et al. 2007)。

(c) 人工有機ヒ素化合物

ロキササルソンは、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*) を用いた遺伝子突然変異試験 (2,848 µg As/plate) では陰性であったが、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/-}) (284,824 µg As/L) では陽性であった。(NTP 1989b)。

(d) 遺伝子突然変異のまとめ

ヒ素化合物は、細菌を用いた突然変異試験では陰性であると考えられる。動物の培養細胞を用いた試験では、細胞生存率の低い比較的高い濃度で一部陽性のものがあるが、これらの多くはマウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/-}) を用いた試験で認められている。ヒ素化合物は、大きな欠失変異を誘発する可能性はあるものの、点突然変異の誘発能は低いと考えられる。

b. 染色体異常

(a) 染色体異常試験

○無機ヒ素化合物

As(III)

哺乳類培養細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムはマウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/-})、シリアンハムスター胚細胞に対して、それぞれ 865、465 µg As/L で染色体異常の増加がみられた (Moore et al. 1997c、Lee et al. 1985a)。亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞に対して 75、749、2,997 µg As/L で染色体異常を引き起こすが (Wan et al. 1982、Lin and Tseng 1992、Haung et al. 1993、Kochhar et al. 1996)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) では 285 µg As/L (50%細胞増殖抑制: 476 µg As/L) で 4 倍体形成はみられなかった (Eguchi et al. 1997)。

ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 0.75×10^{-8} µg As/L (Vega et al. 1995)、0.07 µg As/L (Ramirez et al. 1997) で微小管の機能障害による異

数体の増加がみられ、58 $\mu\text{g As/L}$ (Nordenson et al. 1981)、187 $\mu\text{g As/L}$ (Kligerman et al. 2003) で染色体異常がみられた。また、ヒト白血球に対して、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及び三酸化ヒ素はそれぞれ 1,800、450、1,800 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常を誘発した (Nakamuro and Sayato 1981)。亜ヒ酸ナトリウムはヒト臍帯線維芽細胞に対して 285 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常を誘発した (Oya-Ohta et al. 1996)。ヒト皮膚線維芽細胞では 375 $\mu\text{g As/L}$ (細胞生存率 13%) で染色体異常がみられた (Yih et al. 1997)。亜ヒ酸ナトリウムによりヒト子宮頸がん細胞では、225 $\mu\text{g As/L}$ 以上で紡錘体の攪乱阻害作用による異数体の増加がみられた (Huang and Lee 1998)。

As(V)

哺乳類培養細胞を用いた試験において、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して、ヒ酸ナトリウムでは 4,571 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた (Moore et al. 1997c)。シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 2,397 $\mu\text{g As/L}$ で倍数体を有意に増加させ、4,795 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常を増加させた (Lee et al. 1985a)。V79 細胞に対して、ヒ酸ナトリウムは 13,486 $\mu\text{g As/L}$ (50%細胞増殖抑制 : 21,104 $\mu\text{g As/L}$) で 4 倍体形成はみられなかったという報告もあるが (Eguchi et al. 1997)、チャイニーズハムスター卵巢由来細胞に対して 749 $\mu\text{g As/L}$ で染色分体交換、染色体異常が有意に増加したという報告もみられた (Kochhar et al. 1996)。

ヒト末梢血リンパ球に対して、ヒ酸ナトリウムは 232 $\mu\text{g As/L}$ では染色体異常がみられなかったが (Nordenson et al. 1981)、749 $\mu\text{g As/L}$ ではみられた (Kligerman et al. 2003)。ヒト白血球に対して、ヒ酸及び五酸化二ヒ素ではいずれも 5,400 $\mu\text{g As/L}$ で (Nakamuro and Sayato 1981)、ヒト臍帯線維芽細胞に対して、ヒ酸ナトリウムでは 1,199 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた (Oya-Ohta et al. 1996)。

○有機ヒ素化合物

哺乳類培養細胞を用いた試験においては、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して MMA(V)、DMA(V)ではそれぞれ 1,850,448、3,746,468 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられたが、著者らは本結果から染色体異常誘発性があると判断するには不十分であるとしている (Moore et al. 1997)。シリアンハムスター胚細胞に対して、DMA(III)では 75 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた (Ochi et al. 2004)。V79 細胞に対して、MMA(V)、アルセノベタイン、アルセノコリンはそれぞれ 104,888 $\mu\text{g As/L}$ 、5,244,400 $\mu\text{g As/L}$ 、457,012 $\mu\text{g As/L}$ で 4 倍体形成はみられなかったが、DMA(V)、TMAO はそれぞれ 52,444 $\mu\text{g As/L}$ 、524,440 $\mu\text{g As/L}$ で 4 倍体形成を誘発した (Eguchi et al. 1997)。また、V79 細胞に対して、DMA(V)は 33,931 $\mu\text{g As/L}$ で 4 倍体形成を誘発したという報告もある (Endo et al. 1992)。

ヒト末梢血リンパ球に対して、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ 45.0、101、224,760、224,760 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられた (Kligerman et al. 2003)。一方、ヒト末梢血リンパ球に対して、DMA(V)では 8,469 $\mu\text{g As/L}$ で染色体異常がみられなかったという報告もある (Endo et al. 1992)。

ヒト臍帯線維芽細胞では、MMA(V)、DMA(V)、TMAO、アルセノベタイン、アルセノコリン、ヨウ化テトラメチルアルソニウム、アルセノシュガー (2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose) はそれぞれ 104,888、52,444、277,204、824,120、2,247,600、1,423,480、1,123,800 $\mu\text{g As/L}$ (すべて細胞生存率のデータなし) で染色体毒性がみられた (Oya-Ohta et al. 1996)。

(b) 小核試験

○As (III) 及び As (V)

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 865 $\mu\text{g As/L}$ 、ヒ酸ナトリウムは 4,571 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の増加がみられた (Moore et al. 1997c)。CHO-K1 細胞、CHO-XRS-5 細胞では、亜ヒ酸ナトリウムがそれぞれ 375 (Fan et al. 1996)、749 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の増加が観察された (Wang and Huang 1994)。Wang and Huang (1994) は、亜ヒ酸はおそらく過酸化水素の過剰産生を介して小核を誘発するとしている。V79 細胞に対して、三酸化二ヒ素は 75 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成の有意な増加が確認された (Gebel 1998)。一方、シリアンハムスター胚細胞に対して、ヒ化ガリウム 5,180 $\mu\text{g As/L}$ では小核試験は陰性であった。

ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5 $\mu\text{g As/L}$ で小核形成が確認された (Schaumloffel and Gebel 1998)。ヒト繊維芽細胞では、亜ヒ酸ナトリウムは低い濃度 (375 $\mu\text{g As/L}$) で、紡錘体機能を干渉することで異数性誘発物質として作用し、動原体のある小核を形成したが、高い濃度 (2,248 $\mu\text{g As/L}$) では染色体切断物質として作用し、動原体のない小核を形成した (Yih and Lee 1999)。

○有機ヒ素化合物

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) に対して、MMA(V)は 1,850,448 $\mu\text{g As/L}$ で小核頻度の増加がみられたが、DMA(V)は 4,683,085 $\mu\text{g As/L}$ でも増加がみられなかった (Moore et al. 1997c)。

(c) 染色体異常のまとめ

哺乳類細胞及びヒトの種々の培養細胞において、ヒ素化合物により染色体の構造異常と数的異常の両方の染色体異常が引き起こされる。染色体異常誘発能は、**3 価のヒ素の方が 5 価よりも高く**、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。

c. 姉妹染色分体交換 (SCE)

(a) As(III) 及び As(V)

CHO 細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムは 1、75、375、1,498 $\mu\text{g As/L}$ で、ヒ酸ナトリウムは 0.75 $\mu\text{g As/L}$ で姉妹染色分体交換がみられた (Wan et al. 1982、Lee et al. 1985b、Fan et al. 1996、Kochhar et al. 1996)。シリアンハムスター胚細胞を用いた試験で、亜ヒ酸ナトリウムは 60 $\mu\text{g As/L}$ で、ヒ酸ナトリウムは 749 $\mu\text{g As/L}$ で姉妹染色分体交換がみられた (Lee et al. 1985a)。

一方、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウムでは 60、292、375 $\mu\text{g As/L}$ で姉妹染色分体交換がみられたという報告があったが (Nordenson et al. 1981、Beckman and Nordenson 1986、Jha et al. 1992、Hartmann and Speit 1994)、749 $\mu\text{g As/L}$ ではみられなかったという報告もあった (Kligerman et al. 2003)。ヒ酸ナトリウムは 11,238 $\mu\text{g As/L}$ という高濃度においても陰性であった (Kligerman et al. 2003)。ヒトリンパ芽球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であったが、ヒ酸は 749 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

(b) 有機ヒ素化合物

ヒト末梢血リンパ球を用いた試験で、DMA(III)は 230 $\mu\text{g As/L}$ で姉妹染色分体交換がみられ、MMA(V)及び DMA(V)はそれぞれ 224,760、749,200 $\mu\text{g As/L}$ で弱い異常がみられたが、MMA(III)は 135 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であった (Kligerman et al. 2003)。また、ヒトリンパ芽球を用いた試験では、DMA(V)は 749 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であった (Rasmussen and Menzel 1997)。

(c) 姉妹染色分体交換のまとめ

ヒ素化合物により誘発される姉妹染色分体交換は、ヒ素化合物の化学形態によりその毒性の強さが異なる。動物培養細胞に対しては、As(III)及び As(V)は姉妹染色分体交換を引き起こすが、有機ヒ素化合物についての報告は見当たらなかった。また、ヒト末梢血リンパ球やヒトリンパ球に対しては、As(III)は姉妹染色分体交換を引き起こすものの、As(V)、MMA(III)及び DMA(V)は陰性であった。

d. DNA 損傷

(a) DNA 損傷

○細菌を用いた試験

無機ヒ素化合物

亜ヒ酸ナトリウムは、60,386、239,749 $\mu\text{g As/L}$ においても、*E. coli* (WP2_s(λ), PQ37) の SOS 遺伝子発現を誘導しないことが報告されている (Rossman et al. 1984、Lantzsch and Gebel 1997)。また、枯草菌 (*Bacillus subtilis*) を用いた rec assay では、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及びヒ酸ナトリウムは 3,746,000

μg As/L という高用量でいずれも陽性であった (Nishioka 1975)。

有機ヒ素化合物

MMA(III)及び DMA(III)を用いた大腸菌 (*E. coli* (WP2_s(λ)) を用いたプロファージ誘導活性を指標としたインダクション試験ではいずれも 0~749 μg As/L で陰性であった (Kligerman et al. 2003)。

○アルカリ溶出法

As(III)

三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した試験では、ヒト胎児肺線維芽細胞において 75 μg As/L で DNA 鎖切断がみられた (Dong and Luo 1993)。

有機ヒ素化合物

DMA(V)によりヒト II 型肺胞上皮細胞で DNA 鎖切断がみられた (Tezuka et al. 1993, Rin et al. 1995, Kato et al. 1994, Kawaguchi et al. 1996, Yamanaka et al. 1990, 1995, 1997)。

人工有機ヒ素化合物

ロキサルソンは、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK^{+/+}) において、細胞毒性を示した用量 (299,680 μg As/L) でアルカリ溶出法による DNA 鎖切断が認められた (Storer et al. 1996)。

○不定期 DNA 合成試験

三酸化二ヒ素をアルカリで溶解して亜ヒ酸として使用した不定期 DNA 合成試験では、ヒト胎児肺線維芽細胞において 75 μg As/L で陽性であった (Dong and Luo 1994)。

○DNA ニッキングアッセイ

無機ヒ素化合物

バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイでは、亜ヒ酸ナトリウム (22,476,000 μg As/L) 及びヒ酸ナトリウム (74,920,000 μg As/L) はいずれも陰性であった (Mass et al. 2001)。

有機ヒ素化合物

バクテリオファージ ΦX174 DNA を用いた DNA ニッキングアッセイでは、MMA(III) (2,247,600 μg As/L) 及び DMA(III) (11,238 μg As/L) は陽性であ

ったが、MMA(V) (224,760,000 $\mu\text{g As/L}$) 及び DMA(V) (22,476,000 $\mu\text{g As/L}$) では陰性であった (Mass et al. 2001)。

(b) コメットアッセイ

○As(III) 及び As(V)

亜ヒ酸ナトリウムは、CHO 細胞及びウシ動脈内皮細胞を用いたコメットアッセイでそれぞれ 749、375 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Lynn et al. 1997, 1998, Liu and Jan 2000)。

ヒト白血球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムにおいていずれも 74,902 $\mu\text{g As/L}$ で DNA 鎖切断の用量依存的なわずかな増加がみられた (Mass et al. 2001)。ヒト白血病細胞を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムにおいて、14,984 $\mu\text{g As/L}$ (Hartmann and Speit 1994)、7.49 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Wang et al. 2002)。

○有機ヒ素化合物

ヒト白血球を用いたコメットアッセイにおいて、MMA(III)、DMA(III)はそれぞれ 1,498、394 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であったが、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ 65,555、74,920 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であった (Mass et al. 2001)。ヒト白血病細胞を用いた試験において、MMA(III)、MMA(V)、DMA(V)はそれぞれ 7.49、7.49、74.9 $\mu\text{g As/L}$ で陽性であった (Wang et al. 2002)。

(c) DNA 損傷まとめ

ヒ素化合物は、細菌を用いた DNA 損傷試験では陽性的場合と陰性的場合があった。DNA 損傷に関する動物培養細胞を用いた試験の報告は少ないが、ヒト培養細胞を用いた複数の試験の報告があり、ヒト培養細胞に対して無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物ともに DNA 鎖切断を引き起こす。また、コメットアッセイは陽性であるが、試験法の特徴として一部、アポトーシスも観察されてしまうことを留意しておく必要がある。

e. その他

(a) 細胞形質転換試験

○As(III) 及び As(V)

亜ヒ酸ナトリウムはマウス線維芽細胞に対して 749 $\mu\text{g/L}$ でコロニー形成能が増加した (Sabbioni et al. 1991)。シリアンハムスター胚細胞に対して、亜ヒ酸ナトリウム (0~375 $\mu\text{g/L}$)、ヒ酸ナトリウム (599~8,990 $\mu\text{g/L}$) では用量依存的にコロニー形成の増加がみられた (Lee et al. 1985a)。また、ヒ化ガリウムは 129 $\mu\text{g/L}$ で形質転換の頻度が有意に上昇した (Kerckaert et al. 1996)。

○有機ヒ素化合物

アルセノベタインは、マウス線維芽細胞に対して、37,460 µg/L でも細胞形質転換試験は陰性であった (Sabbioni et al. 1991)。

f. *in vitro* 試験のまとめ

ヒ素化合物はヒト細胞を含めた培養細胞において、DNA 損傷及び染色体異常を引き起こすと考えられる。その毒性の強さは、As(III)の方がAs(V)よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。

② *in vivo* 試験

ヒ素化合物の *in vivo* 試験の結果を表 2 に示す。

a. 遺伝子突然変異試験

Muta™マウスに三酸化二ヒ素又はDMA(V) (各 5,756 µg As/kg 体重) を 5 回腹腔内投与したところ、肺、腎臓、膀胱、骨髄に *LacZ* 遺伝子の変異は認められなかった (Noda et al. 2002)。

b. 染色体異常

(a) 染色体異常試験

○As(III)

Swiss マウスに亜ヒ酸ナトリウムを 58 µg As/kg 体重で皮下投与(4回)又は1,442 µg As/kg 体重で単回強制経口投与を行った場合に骨髄細胞に染色体異常が認められたが (Das et al. 1993、Roy Choudhury et al. 1996、Biswas et al. 1999、Poddar et al. 2000)、三酸化二ヒ素を 2~8 週間飲水投与 (250,000 µg As/L) 又は腹腔内投与 (12,000 µg As/kg 体重) したところ、骨髄細胞及び精原細胞に染色体毒性はみられなかった (Poma et al. 1981、1987)。

○有機ヒ素化合物

ICR マウスにDMA(V)を腹腔内投与 (162,870 µg As/kg 体重) したところ、骨髄細胞において異数性は誘発されたが、染色体異常は誘発されなかった (Kashiwada et al. 1998)。

(b) 小核試験

○As(III)

亜ヒ酸ナトリウムを B6C3F1 マウスに経口投与 (2,884 µg As/kg 体重) (4回) を行った場合や BALB/c マウスに 288、2,884、5,768 µg As/kg 体重で腹腔内投与を行った場合には、骨髄細胞における小核形成の増加が確認された (Tice et al. 1997、Deknudt et al. 1986、Tinwell et al. 1991)。また、Muta™マウスに三酸化二ヒ素を 5,756 µg As/kg 体重で腹腔内投与 (5回) を行ったところ、対照群と比較して網赤血球に小核形成の有意な増加が確認された (Noda et al. 2002)。

○有機ヒ素化合物

MutaTMマウスに DMA(V)を腹腔内投与 (5,755 µg As/kg 体重) (5回) したところ、網赤血球の小核形成はみられなかった (Noda et al. 2002)。

c. DNA 損傷

(a) DNA 損傷

アルカリ溶出法を用いた試験では、ICR マウスへ高用量の DMA(V) (702,463 µg As/kg 体重) を単回経口投与することにより、投与 12 時間後に肺で DNA 鎖の切断がみられたが、肝臓、腎臓及び脾臓では認められなかった (Yamanaka et al. 1989, 1993, Yamanaka and Okada 1994)。

(b) コメットアッセイ

雄の Swiss アルビノマウスに三酸化二ヒ素 (98~1,629 µg As/kg 体重) を経口投与したところ、投与 24 時間以降に白血球の DNA 鎖切断増加がみられた (Sleha et al. 2001)。

d. その他

(a) 優性致死試験

○As(III)

BALB/c マウスに亜ヒ酸ナトリウム (2,884 µg As/kg 体重) を腹腔内投与したところ、優性致死試験において有意差はなく、生殖細胞に対し遺伝毒性はみられなかった (Deknudt et al. 1986)。

(b) 伴性劣性致死試験

○人工有機ヒ素化合物

ショウジョウバエに対して、ロキササルソンを 1,953,890 µg As/L で注入投与、1,988,638 µg As/L で経口投与をしたところ、伴性劣性致死突然変異率の増加はみられなかった (NTP 1989b)。

e. *in vivo* 試験のまとめ

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに As(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異数性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。

表1 ヒ素 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

文献番号	試験名	化合物	対象	用量 ($\mu\text{g As/L}$)	結果	文献名、発行年
a. 遺伝子突然変異						
(原核生物)						
61	復帰突然変異試験	亜ヒ酸ナトリウム	<i>Escherichia coli</i> WP2	1,873,000	—	Rossmann et al. 1980
27			<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	144 $\mu\text{g As/plate}$	—	Kligerman et al. 2003
27		ヒ酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	1,200 $\mu\text{g As/plate}$	—	Kligerman et al. 2003
27		MMA(III)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	7.07 $\mu\text{g As/plate}$	—	Kligerman et al. 2003
27		DMA(III) ($\text{C}_2\text{H}_6\text{AsI}$)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	161 $\mu\text{g As/plate}$	—	Kligerman et al. 2003
27		MMA(V)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	1,156 $\mu\text{g As/plate}$	—	Kligerman et al. 2003
80		DMA(V)	<i>E. coli</i>	749,200	+	Yamanaka et al. 1989b
27				<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA104	1,170 $\mu\text{g As/plate}$	—
50	遺伝子突然変異試験	Roxarsone	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535、TA1537、TA98	2,848 $\mu\text{g As/plate}$	—	NTP 1989b
(真核生物)						
68	遺伝子突然変異試験	亜ヒ酸ナトリウム	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	749,200	—	Singh 1983
(哺乳類細胞)						
43	遺伝子突然変異試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y ($\text{Tk}^{+/+}$)	577 (細胞生存率 50% 又は 44%)	+	Moore et al. 1997
51				865	+	Oberly et al. 1996
30			シリアンハムスター胚細胞 (ウアブイン耐性)	750	—	Lee et al. 1985a
30			シリアンハムスター胚細胞 (6-チオグアニン抵抗性)	750	—	Lee et al. 1985a

31		CHO 細胞 (ウア バイン耐性)	375	—	Lee et al. 1985b
31		CHO 細胞 (6-チ オグアニン抵抗 性)	750	—	Lee et al. 1985b
42		CHO 細胞 (CHO-AS52)	3,746 (細胞生 存率 24.04%)	+	Meng and Hsie 1996
61		CHO 細胞 (ウア バイン耐性)	375	—	Rossman et al. 1980
61		CHO 細胞 (6-チ オグアニン抵抗 性)	7,492	—	Rossman et al. 1980
85		CHO 細胞	749	—	Yang et al. 1992
17		ヒト/ハムスター ハイブリッド細 胞(S1)	577 (細胞生 存率 60%)	+	Hei et al. 1998
1	ヒ酸ナトリ ウム	マウス L5178Y (トリフルオロチ ミジン抵抗性)	32,651	—	Amacher and Paillet 1980
43		マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4571 (細胞生 存率 6%又は 35%)	+	Moore et al. 1997
30		シリアンハムス ター胚細胞(ウア バイン耐性)	7,492	—	Lee et al. 1985a
30		シリアンハムス ター胚細胞 (6- チオグアニン抵 抗性)	7,492	—	Lee et al. 1985a
27	MMA(III)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	21.0 (細胞生 存率 53%)	+	Kligerman et al. 2003
27			21.0 (細胞生 存率 43%)	+	Kligerman et al. 2003
25		チャイニーズハ ムスター卵巣細 胞 (<i>gpt</i> 遺伝子)	45.0 (細胞生 存率 43%)	+	Klein et al. 2007
27	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	96.6 (細胞生 存率 43%)	+	Kligerman et al. 2003
27			176 (細胞生 存率 16%)	+	Kligerman et al. 2003
43	MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,156,530 (細 胞生存率 55 or 66%)	+	Moore et al. 1997
43	DMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	2,341,543 (細 胞生存率 38, 64 or 70%)	+	Moore et al. 1997
50	Roxarsone	マウス L5178 (トリフルオロチ ミジン抵抗性)	284,824 (細 胞毒性: 341,840)	+	NTP 1989b

b. 染色体異常							
(a) 染色体異常試験							
(動物培養細胞)							
43	染色体異常試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	865	+	Moore et al. 1997	
30			シリアンハムスター胚細胞	465	+	Lee et al. 1985a	
2			シリアンハムスター胚細胞	225	+	Barrett et al. 1989	
74			CHO 細胞	75	+	Wan et al. 1982	
32				749	+	Lin and Tseng 1992	
19			CHO 細胞 (CHO-K1)	2,997	+	Huang et al. 1993	
28				75	+	Kochhar et al. 1996	
11			チャイニーズハムスターV79 細胞	285 (50%細胞増殖抑制: 476)	-	Eguchi et al. 1997	
12			三酸化二ヒ素	チャイニーズハムスターV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12		三塩化ヒ素	チャイニーズハムスターV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992	
43		ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y(TK ^{+/+})	4,571	+	Moore et al. 1997	
30			シリアンハムスター胚細胞	4,795	+	Lee et al. 1985a	
2				4,795	+	Barrett et al. 1989	
74			CHO 細胞	3,746	+	Wan et al. 1982	
28				749	+	Kochhar et al. 1996	
12			チャイニーズハムスターV79 細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992	
11				13,486 (50%細胞増殖抑制: 21,104)	-	Eguchi et al. 1997	
52			DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	シリアンハムスター胚細胞	75	+	Ochi et al. 2004
43			MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,850,448	+	Moore et al. 1997
11	チャイニーズハムスターV79 細胞	104,880 (50%細胞増殖抑制: 374,600)		-	Eguchi et al. 1997		
43	DMA(V)	マウス	3,746,468	+	Moore et al. 1997		

12	L5178Y(TK+/-) チャイニーズハムスターV79細胞	33,931	+	Endo et al. 1992
11		52,444 (50%細胞増殖抑制: 1,791,565)	+	Eguchi et al. 1997
11	TMAO チャイニーズハムスターV79細胞	524,440 (50%細胞増殖抑制: > 5,508,823)	+	Eguchi et al. 1997
11	AsBe チャイニーズハムスターV79細胞	5,244,400 (50%細胞増殖抑制: > 4,208,989)	-	Eguchi et al. 1997
11	AsC チャイニーズハムスターV79細胞	457,012 (50%細胞増殖抑制: > 4,540,606)	-	Eguchi et al. 1997
12	p-Arsenoso benzoic acid, sodium salt チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12	Methylthio arsine チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12	Oxophenyl arsine チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12	(2-Diphenylarsino ethyl)diphenyl phosphine チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12	4-Aminophenyl arsonic acid (p-Arsanilic acid) チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992
12	Tetraphenyl arsonium chloride, hydrochloride チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	-	Endo et al. 1992

12		4-((2-Arsonophenyl)azo)-3-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid, disodium salt	チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	—	Endo et al. 1992	
12		2-Amonobenzenearsonic acid	チャイニーズハムスターV79細胞	記載なし	—	Endo et al. 1992	
(ヒト培養細胞)							
49	染色体異常試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	58	+	Nordenson et al. 1981	
74				37	+	Wan et al. 1982	
69				172	+	Sweins 1983	
3				60	+	Beckman and Nordenson 1986	
10				225	+	Eastmond and Tucker 1989	
20				375	+	Jha et al. 1992	
73				0.75×10^{-8}	+	Vega et al. 1995	
58				0.07	+	Ramírez et al. 1997	
64				674	(+)	Rupa et al. 1997	
27				187	+	Kligerman et al. 2003	
46				ヒト白血球	1,800	+	Nakamuro and Sayato 1981
87				ヒト皮膚線維芽細胞	375 (細胞生存率 13%)	+	Yih et al. 1997
53				ヒト臍帯線維芽細胞	285	+	Oya-Ohta et al. 1996
18			ヒト子宮頸がん細胞 (HelaS3)	375	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞 (Hela CCL2)	225	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞 (KB)	225	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞 (HFW)	375	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞 (HFLF)	375	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞 (C33A)	375	+	Huang and Lee 1998	
18			ヒト子宮頸がん細胞	375	+	Huang and Lee	

		細胞 (293)			1998
46	三塩化ヒ素	ヒト白血球	450	+	Nakamuro and Sayato 1981
46	三酸化ヒ素	ヒト白血球	180	+	Nakamuro and Sayato 1981
49	ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	232	-	Nordenson et al. 1981
27			749	+	Kligerman et al. 2003
53		ヒト臍帯線維芽細胞	1,199	+	Oya-Ohta et al. 1996
46	ヒ酸	ヒト白血球	5,400	(+)	Nakamuro and Sayato 1981
46	五酸化二ヒ素	ヒト白血球	5,400	(+)	Nakamuro and Sayato 1981
27	MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	45.0	+	Kligerman et al. 2003
27	DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト末梢血リンパ球	101	+	Kligerman et al. 2003
27	MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	+	Kligerman et al. 2003
53		ヒト臍帯線維芽細胞	104,888	+	Oya-Ohta et al. 1996
27	DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	+	Kligerman et al. 2003
12		ヒトリンパ球	8,469	-	Endo et al. 1992
53		ヒト臍帯線維芽細胞	52,444	+	Oya-Ohta et al. 1996
53	TMAO	ヒト臍帯線維芽細胞	277,204	+	Oya-Ohta et al. 1996
53	AsBe	ヒト臍帯線維芽細胞	824,120	+	Oya-Ohta et al. 1996
53	AsC	ヒト臍帯線維芽細胞	2,247,600	+	Oya-Ohta et al. 1996
53	Tetramethyl arsonium iodide (CH ₃) ₄ As ⁺ I ⁻	ヒト臍帯線維芽細胞	1,423,480	+	Oya-Ohta et al. 1996
53	Arsenosugar (2',3'-Dihydroxypropyl-5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-b-D-ribose)	ヒト臍帯線維芽細胞	1,123,800	+	Oya-Ohta et al. 1996

(b) 小核試験

(動物培養細胞)						
43	小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	865	+	Moore et al. 1997
75			CHO 細胞 (CHO-K1)	749	+	Wang and Huang 1994
13			CHO 細胞 (CHO-XRS-5)	375	+	Fan et al. 1996
33			CHO 細胞	2,997	+	Liu and Huang 1996
34				2,997	+	Liu and Huang 1997
76				2,997	+	Wang et al. 1997
38				749	+	Lynn et al. 1998
14			三酸化二ヒ素	チャイニーズハムスターV79 細胞	75	+
15		ヒ化ガリウム	シリアンハムスター胚細胞	5,180	-	Gibson et al. 1997
43		ヒ酸ナトリウム	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4,571	+	Moore et al. 1997
43	MMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	1,850,448	+	Moore et al. 1997	
43	DMA(V)	マウス L5178Y (Tk ^{+/+})	4,683,085	-	Moore et al. 1997	
(ヒト培養細胞)						
67	小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	37.5	+	Schaumloffel and Gebel 1998
86			ヒト線維芽細胞	375	+	Yih and Lee 1999
c. SCE 試験 (動物培養細胞)						
30	SCE 試験	亜ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胚細胞	60	+	Lee et al. 1985a
74			CHO 細胞	75	+	Wan et al. 1982
31				375	+	Lee et al. 1985b
13				1,498	+	Fan et al. 1996
28			CHO 細胞 (CHO-K1)	1	+	Kochhar et al. 1996
28		ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	0.75	+	Kochhar et al. 1996
30			シリアンハムスター胚細胞	749	+	Lee et al. 1985a
(ヒト培養細胞)						
49	SCE 試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	292	+	Nordenson et al. 1981
3				60	+	Beckman and Nordenson 1986
20				375	+	Jha et al. 1992
16				375	+	Hartmann and

						Speit 1994
27				749	—	Kligerman et al. 2003
59			ヒトリンパ芽球	37.5	+	Rasmussen and Menzel 1997
59		ヒ酸	ヒトリンパ芽球	749	—	Rasmussen and Menzel 1997
27		ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	11,238	—	Kligerman et al. 2003
27		MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	135	—	Kligerman et al. 2003
27		DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト末梢血リンパ球	230	(+)	Kligerman et al. 2003
27		MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	224,760	(+)	Kligerman et al. 2003
27		DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	749,200	(+)	Kligerman et al. 2003
59			ヒトリンパ芽球	749	—	Rasmussen and Menzel 1997
d. DNA 損傷						
(a) DNA 損傷						
(原核生物)						
29	SOS 試験	亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> PQ37	60,386 (細胞毒性用量 30,193)	—	Lantzsch and Gebel 1997
62			<i>E. coli</i>	239,749	—	Rossmann et al. 1984
47	rec-assay	亜ヒ酸ナトリウム	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
47		三塩化ヒ素	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
47		ヒ酸ナトリウム	枯草菌	3,746,000	+	Nishioka 1975
27	Prophage 誘導法	MMA(III)	<i>E. coli</i> WP2s(λ)	0~749	—	Kligerman et al. 2003
27		DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	<i>E. coli</i> WP2s(λ)	0~749	—	Kligerman et al. 2003
(試験管内)						
40	DNA Nicking Assay	亜ヒ酸ナトリウム	バクテリオファージ ΦX174 DNA	22,476,000	—	Mass et al. 2001
40		ヒ酸ナトリウム	バクテリオファージ ΦX174 DNA	74,920,000	—	Mass et al. 2001
40		MMA(III)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	2,247,600	+	Mass et al. 2001
40		DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	11,238	+	Mass et al. 2001

			DNA			
40		MMA(V)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	224,760,000	—	Mass et al. 2001
40		DMA(V)	バクテリオファージ ΦX174 DNA	22,476,000	—	Mass et al. 2001
(動物培養細胞)						
88	アルカリ溶出法	Roxarsone	マウス L5178Y	299,680 (細胞毒性: 599,360)	+	Storer et al. 1996
(ヒト培養細胞)						
8	アルカリ溶出法	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞	75	+	Dong and Luo 1993
81		DMA(V)	ヒト肺胞上皮細胞	不明	+	Yamanaka et al. 1990
22		DMA(V)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	374,600	+	Kato et al. 1994
83				749,200	+	Yamanaka et al. 1995
70		DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	37,460	+	Tezuka et al. 1993
60				749,200	+	Rin et al. 1995
23				749,200	+	Kawaguchi et al. 1996
84		DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na · 3H ₂ O)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	375	+	Yamanaka et al. 1997
9	不定期 DNA 合成試験	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞(2BS cells)	75	+	Dong and Luo 1994
22	filter 結合法	DMA(V)	ヒト II 型肺胞上皮細胞	749,200	+	Kato et al. 1994
(b) コメットアッセイ						
(動物培養細胞)						
37	コメットアッセイ	亜ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞 (CHO-K1)	749	+	Lynn et al. 1997
38			CHO 細胞	5,994	+	Lynn et al. 1998
38			ウシ大動脈内皮細胞	375	+	Lynn et al. 1998
35			ウシ動脈内皮細胞	375	+	Liu and Jan 2000
(ヒト培養細胞)						
40	コメットアッセイ	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト白血球	0~74,920	(+)	Mass et al. 2001
16		亜ヒ酸ナトリウム	ヒト白血球細胞	14,984	+	Hartmann and Speit 1994
77				7.49	+	Wang et al. 2002
40		ヒ酸ナトリウム	ヒト白血球	0~74,920	(+)	Mass et al. 2001

40		MMA(III)	ヒト白血球	1,498	+	Mass et al. 2001
77			ヒト白血病細胞	7.49	+	Wang et al. 2002
40		DMA(III) (C ₂ H ₆ AsI)	ヒト白血球	394	+	Mass et al. 2001
40		MMA(V)	ヒト白血球	65,555	-	Mass et al. 2001
77			ヒト白血病細胞	7.49	+	Wang et al. 2002
40		DMA(V)	ヒト白血球	74,920	-	Mass et al. 2001
77		DMA(V) (C ₂ H ₆ AsO ₂ Na · 3H ₂ O)	ヒト白血病細胞	74.9	+	Wang et al. 2002
e. その他						
65	細胞形質転換 試験	亜ヒ酸ナトリウム	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3 C1 A 31-1-1)	749	+	Sabbioni et al. 1991
30			シリアンハムスター胚細胞	0~375	+	Lee et al. 1985a
24		ヒ化ガリウム	シリアンハムスター胚細胞	129	+	Kerckaert et al. 1996
7		ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胚細胞	1,008	+	DiPaolo and Casto, 1979
30				599~8,990	+	Lee et al. 1985a
65		carboxymethylene trimethylarsonium bromide: C ₅ H ₁₂ AsBrO ₂	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3 C1 A 31-1-1)	37,460	-	Sabbioni et al. 1991

+ : 陽性、 (+) : 弱陽性、 - : 陰性

文献番号欄に示した数字は、資料3-2の文献番号。

表 2 ヒ素 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

文献番号	試験名	化合物	対象	用量 ($\mu\text{g As/kg}$ 体重)	結果 ¹⁾	文献名
a. 遺伝子突然変異						
48	変異原性試験	三酸化二ヒ素	Muta TM マウス 肺、腎臓、膀胱、 骨髄(腹腔内投与 (5回))	5,756	—	Noda et al. 2002
48		DMA(V)	Muta TM マウス 肺、腎臓、膀胱、 骨髄(腹腔内投与 (5回))	5,755	—	Noda et al. 2002
b. 染色体異常						
(a) 染色体異常試験						
5	染色体異常 試験	亜ヒ酸ナトリウム	Swiss マウス骨 髄細胞(経口投 与)	1,442	+	Das et al. 1993
4			Swiss マウス骨 髄細胞 (経口投 与)	1,442	+	Biswas et al. 1999
55			Swiss マウス骨 髄細胞(経口投 与)	1,442	+	Poddar et al. 2000
63			Swiss マウス骨 髄細胞(皮下投与 (4回))	58	+	Roy Choudhury et al. 1996
57		三酸化二ヒ素	Swiss マウス骨 髄細胞(飲水投与 (2~8週間))	250,000 μg As/L	—	Poma et al. 1987
57			Swiss マウス精 祖細胞(飲水投与 (2~8週間))	250,000 μg As/L	—	Poma et al. 1987
56			Swiss マウス骨 髄細胞(腹腔内投 与)	12,000	—	Poma et al. 1981
56			Swiss マウス精 原細胞(腹腔内投 与)	12,000	—	Poma et al. 1981

45			CFLP マウス(妊娠マウスへの吸入暴露(妊娠 9～12 日に各 4 hr))	21,589 µg As/m ³	(+)	Nagymajtenyi et al. 1985
21		DMA(V)	ICR マウス骨髄(腹腔内投与)	162,870	+	Kashiwada et al. 1998
(b) 小核試験						
71	小核試験	亜ヒ酸ナトリウム	B6C3F1 マウス骨髄(経口投与(4回))	2,884	+	Tice et al. 1997
6			BALB/c マウス骨髄(腹腔内投与)	288	+	DeKnudt et al. 1986
6			BALB/c マウス骨髄(腹腔内投与)	5,768	+	DeKnudt et al. 1986
72			BALB/c マウス骨髄(腹腔内投与)	2,884	+	Tinwell et al. 1991
48		三酸化二ヒ素	Muta TM マウス末梢血網赤血球(腹腔内投与(5回))	5,756	+	Noda et al. 2002
48		DMA(V)	Muta TM マウス末梢血網赤血球(腹腔内投与(5回))	5,755	-	Noda et al. 2002
c. DNA 損傷						
79	アルカリ溶出法	DMA(V) (Dimethyl arsenic acid sodium salt : C ₂ H ₆ AsO ₂ Na)	ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka et al. 1989
82			ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka et al. 1993
78			ICR マウス肺(経口投与)	702,463	+	Yamanaka and Okada 1994
78			ICR マウス肝臓、腎臓、脾臓(経口投与)	702,463	-	Yamanaka and Okada 1994

79			ICR マウス肝臓、腎臓、脾臓(経口投与)	702,463	—	Yamanaka et al. 1989
66	コメットアッセイ	三酸化二ヒ素	Swiss アルビノマウス白血球(経口投与)	98	+	Saleha et al. 2001
d. その他						
6	優性致死試験	亜ヒ酸ナトリウム	BALB/c マウス(腹腔内投与)	2,884	—	Deknudt et al. 1986
50	伴性劣性致死試験	Roxarsone	ショウジョウバエ(経口投与)	1,988,638 µg As/L	—	NTP 1989b.
50			ショウジョウバエ(注入投与)	1,953,890 µg As/L	—	NTP 1989b.

+ : 陽性、 (+) : 弱陽性、 - : 陰性

1) 結果が+又は(+)の場合 : lowest effective dose、結果が-の場合 : highest ineffective dose unless otherwise stated

文献番号欄に示した数字は、資料3-2の文献番号。