

平成 30 年度 厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）

研究課題名：インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質の
ヒト健康リスクの評価戦略の開発
(H30-化学-指定-005)

分担研究報告書

反復投与毒性のカテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究

研究分担者	山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	室長
研究協力者	辻井 伸治	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	栗本 雅之	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	川村 智子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	三浦 稔	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	大畑 秀雄	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	研究員
研究協力者	田邊 思帆里	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部	主任研究官
研究協力者	小野 敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科		教授

研究要旨

本研究では、数万種に及ぶ既存化学物質のヒト健康リスクを効果的に評価するために、*in silico* 手法の高度化と実用化に基づいた強化戦略の構築の一環として、反復投与毒性について、カテゴリーアプローチモデルの高度化に関する研究を実施した。まず、カテゴリーアプローチモデルの適用範囲の拡大・高度化を図るため、国内外で公開されている反復投与毒性試験のデータを可能な限り入手し統合することで、世界最大規模のデータベースを構築した。次に、統合により得られた約 2500 物質の反復投与試験データの活用として、化学物質の影響が最初に現れることが多い血液毒性について、共通する化学構造（部分構造または官能基）を検索（抽出）し、それらに起因する毒性発現機序の情報を収集・解析することで、既存カテゴリーの同定と精緻化（＝高度化）に利用すると共に新規カテゴリー候補も見出すことができ、本件統合データベースが化学物質のヒト健康リスクの評価（予測）に有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

WSSD2020 年目標の達成に向け、膨大な数の試験データを必要とする化学物質の安全性評価が大きな課題となっており、また、

動物愛護の観点から、動物実験の削減の流れも着実に進んでいる。このような世界の動向に対応するため、現状の *in silico* 評価技術レベルの向上、適応範囲の拡大、安全性

評価での実運用が強く求められている。

近年 OECD では、AOP（毒性発現経路）の開発が精力的に進められており、QSAR の適用が困難と考えられる複雑な毒性エンドポイントについては、AOP に基づき *in silico*、*in vitro*、*in vivo* の情報を組み合わせ化学物質の安全性を評価する統合的アプローチ（IATA）の活用が提案・推奨されている。従って、2020 年以降は動物実験への依存度を軽減しつつ、化学物質が発現するヒトへの毒性を高い精度で予測する *in silico* の評価技術を確立し、IATA に基づいたヒト健康リスクの評価手法を進化させる動きが加速すると考えられる。

本研究では、上記の国際動向に歩調を合わせ、新たな評価スキームの開発と実用化を目指す。本年度は、まず、化学物質の毒性情報について、網羅的かつ容易に、検索し解析することができるデータベースを構築するため、国内外で公開されている毒性試験データを、当研究機関の国内外ネットワークを活用して可能な限り入手し、世界最大規模の毒性データベースを構築する。さらに、統合したデータベースを活用して、反復毒性についてのカテゴリーアプローチを実践し、統合データベースが有用性を明らかにする。即ち、統合データベースの検索・解析で示唆される化学物質についてカテゴリーを予測し、さらにそれぞれについて代謝経路や毒性発現機序に関する情報を収集して体系的に整理することで、カテゴリーを精緻化（高度化）し未試験（又は新規）化学物質の毒性予測の新たなスキームの確立を図る。

B. 研究方法

国内外で公開されている化学物質の反復投与毒性試験データについて、信頼性の高いデータベース（HESS、COSMOS、ToxRef、RepDose、食品健康影響評価書等、総計約 2,500 物質）から毒性試験データを入手した。それぞれのデータベースから入手した情報は、それぞれの構成を調査し、データベース間で共通または類似する項目を整理し、必要に応じて修正を加え、データの検索と解析が容易な形式で、世界最大規模の反復毒性試験データベースとして統合した。

統合データベースの有用性評価（バリデーション）は、NO(A)EL の推定根拠となることが多い血液毒性を対象に、体重 1kg 当たりの 1 日摂取量が 300mg 以下で毒性所見が認められる物質を検索・収集し、共通する化学構造（部分構造または特性的な官能基）からカテゴリーを予測した後、それぞれの代謝経路や毒性機序に関する情報を別途収集して化学構造と血液毒性の因果関係を検討することで、エビデンスに基づく化学物質のカテゴリーを構築した。また、共通する化学構造を保有していても血液毒性を発現しない物質を併せて評価することでカテゴリーアプローチの適用範囲の限定等、精緻化（高度化）を試みる。

（倫理面への配慮）本研究は動物を用いた研究を行わないため対象外である。

C. 研究結果

国内外で公開されている信頼性が高い毒性試験データベースの内、（独）製品評価技術基盤機構と国衛研が構築した我が国化審法にかかる化学物質（HESS：709 物質）、欧州共同体 EU から化粧品等に使用される化学物質（COSMOS：668 物質）、米国 EPA か

らヒト・環境に影響を及ぼす化学物質 (ToxRef : 417 物質)、から欧州化学工業会 (Cefic) の委託を受け独国フラウンホーファー研究所が纏めた化学物質 (RepDose : 939 物質)、内閣府食品安全委員会の委託を受け国衛研で纏められた食品健康影響評価書の化学物質 (FCSJ : 194 物質) 等、これまでに総計約 2,500 物質の「反復毒性試験データ」を入手し、共通するデータ項目を整理すると共に、各データベースに特有のデータ項目は維持して統合データベースを構築した (表 1、図 1)。統合に際し、各データ項目の品質管理 (QC) を実施したところ、化学物質の毒性情報データベースとして最も重要な化学構造式の情報に誤記や混乱を招く記述が存在したため、統合データベースでは米国ケミカル・アブストラクト・サービス (CAS) 記載の化学構造式に統一し、立体異性体 (相対的および光学的) や位置異性体を有する化学物質については、詳細な化学構造情報を含む SMILES 表記に修正し、それぞれの CAS 登録番号ごとに毒性データを再帰属した。その結果、これまで既存毒性データベースの利用の際に生じていたと考えられる (多くの場合、データベースの利用者は認知していないかもしれない)、例えば、同じ平面構造を持つ化学物質の異性体間での毒性情報の混乱や誤解の問題を解決した。ただし、構造異性体が複数存在する化学物質であっても、既存の毒性データがどの異性体に帰属されるべきかが明らかでない場合、原典データベースの帰属に従い、CAS 登録番号ごとに毒性データを帰属した。なお、化学構造情報を修正した場合、原典データベースとの互換性 (連携) を維持するため、出典データベース名の記載と共に、必要に

応じて、平面構造に帰属された CAS 登録番号や SMILES 表記等を併記した。

毒性情報の QC については、収録情報の 80%以上 (約 52 万データポイント中約 43 万データポイント) が、我が国化審法又は厚生労働省、米国 EPA 又は NTP、OECD 推奨のテストガイドラインに従い実施されたデータであり信頼性は高いが、収録に使用している用語が原典データベースにより若干異なっている。統合データベース利用時の混乱を回避するためには用語の統一もしくは同義語索引などで作成が必要であるが、いずれの対応も未だ完了しておらず、改善課題である。

以下に、統合データベースに収録されている主な毒性情報の項目を示した。

- 試験動物 (種・性別)
- 試験物質 (純度)
- 投与量 (最大-最小値)
- 投与経路および方法
- 投与期間
- エンドポイント : LO(A)EL/NO(A)EL
- 標的臓器又は組織
- 観察所見 : 生化学パラメータ等の変化
- 試験動物の挙動等 (特記すべき場合)
- 準拠ガイドライン
- 試験報告 (公開年)

これらすべての情報は、上述した通り、完全に化学物質 (=化学構造) の情報と紐づいている (帰属されている) ため、任意の項目 (例えば、毒性発現臓器または組織等) の任意のデータ (毒性を発現する投与量等) を満足する化学物質 (化学構造) を容易に検索 (抽出) することができ、化学構造と毒性レベルや標的エンドポイントとの関係を解析する際有効に利用することができる (表 2、

図 2)。

以上の通り、統合データベースの構築により、カテゴリーアプローチに必要な化学構造(部分構造を含む)と毒性エンドポイント及びその強度や発現条件など、個別又は複合的に情報収集や解析等、一連の作業が極めて容易に実行することが可能となり、より高度なカテゴリーアプローチを実施する基盤が構築できたと考えている。

次に、統合データベースの有用性を評価(バリデーション)として、反復投与による化学物質の毒性予測のカテゴリーアプローチの高度化を検討した。

毒性エンドポイントは、化学物質のNO(A)ELの推定根拠となることが多い血液毒性(赤血球数低下、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値低下、網赤血球数変動)を指標とし、体重1kg当たりの1日摂取量が300mg以下で毒性所見が認められる物質を検索し、類似(部分)構造を指標に、以下の6つの化学構造のカテゴリー候補を見出した(表3)。

1. アニリン(アシルアミン)類
2. ニトロベンゼン類
3. オキシム類
4. ヒドラジン類
5. エチレングルコールアルキルエーテル(EGA)
6. アリル-X-アリル類

これらのカテゴリー物質は、血液毒性が主要な毒性である。多くの場合、肝臓を中心に他の臓器にも毒性影響があらわれているが、血液毒性が他の毒性と比べて低用量あるいは同レベルから毒性が発現しており、血液毒性所見(赤血球数低下、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値低下、網赤血球数

変動、脾臓における色素沈着)が、NO(A)ELの推定根拠となっているものが多い。一方、同一カテゴリーの化学構造を有する物質で、血液毒性を示さない物質がある。構造の違いが血液毒性に与える影響を考察しカテゴリーの領域を精緻化すること、毒性機序情報を整理して血液毒性にリンクする測定・予測可能なキーイベントを同定することが、信頼性の高いカテゴリーアプローチの適用のために重要となると考えられる。

D. 考察

統合データベースを利用した血液毒性物質の評価で見出した6つのカテゴリーについて、それぞれの毒性発現情報を収集し、以下の通り整理することができた。即ち、カテゴリーに分類したアニリン類とニトロベンゼン類の物質は共に、生体内で代謝されて生成するN-水酸化体が、血中のヘモグロビンを酸化してさらに活性酸素(過酸化水素やスーパーオキシド)を生成し、血液毒性を発現する可能性を見出している。また、アゾ化合物やアミド化合物は代謝により、アニリン類を生成し、血液毒性を発現する可能性がある。

オキシム類は、ヒドロキシルアミン類と同様に、グルタチオンパーオキシダーゼやグルタチオントランスフェラーゼを阻害することで赤血球内のグルタチオンの欠乏を引き起こし、赤血球の酸化防御機構を低下させ血液毒性を発現する機序が示唆された。また、オキシムエステルやオキシムシランなどは加水分解によりオキシム類を生成し、血液毒性を発現する可能性がある。

ヒドラジン類は、主にヘモグロビンを含む酸化還元反応系で生成する炭素ラジカル

や活性酸素類がヘモグロビンと反応しその機能を阻害することで血液毒性を発現すると考えられるが、その機序は多様で詳細は不明である(Ortiz de Montellano *et al.* (1983), Shetlar and Hill (1985))。

EGA は、機序の詳細に議論もあるが、主にエチレングリコール構造に由来する細胞膜親和性により赤血球膜に作用してその構造や機能に変化することで血液毒性の発現に寄与している可能性が示唆されている。

EGA のエステル、ジエチレングリコールアルキルエーテルは代謝により EGA を生成し、血液毒性を発現する可能性がある。

アリル-X-アリル類は、上記カテゴリーの血液毒性発現機構とは全く異なり、ヘモグロビンの4つのサブユニットで形成される中央部分の空洞内壁部分やヘム結合サイト近傍の疎水ポケット等に複数の分子が非特異的に結合することで、ヘモグロビンのアロステリーに影響を及ぼしその酸素運搬機能の一部を阻害することで血液毒性を発現する可能性を示唆する知見が報告されている(Perutz *et al.* (1986), Shibayama *et al.* (2002), Mehanna and Abraham (1990))。

次に、カテゴリーアプローチの高度化を図るため、先ず、各カテゴリーの適用範囲について検討した。

アニリン類は、表3(A)から明らかな通り、芳香環にアルキル基、アリル基、アルコキシル基、ハロゲン又は水酸基が1つ若しくは複数置換していても血液毒性を発現することがわかる。アニリン類の血液毒性を発現する強度(最低投与量)は、反復投与期間に依存するため予測は容易ではない。また、複数の異なる官能基を有する場合も、血液毒性発現するアミノ基の代謝(活性化)

が、分子内の他の官能基の代謝や物質の体外への排泄等、様々な要因と競合するため、同様にその強度の正確な予測は難しい。例えば、CAS 99-09-2 (3-nitro-aniline)は強い血液毒性を示すが、CAS 99-57-0 (3-nitro-5-hydroxy-aniline)は、恐らく水酸基由来の水溶性の増大や二次代謝(抱合)等により体外排出能が増大した結果、血液毒性を発現しないと考えられる。

ニトロベンゼン類は、(ハロ)アルキル基、アルコキシル基、(N-アルキル置換)アミノ基、ハロゲン又は水酸基が1つ若しくは複数置換していても血液毒性を発現することがわかる。血液毒性の発現強度は、アニリン類と同様、投与期間や他の官能基との競合や排泄能の影響を受け予想は困難である。したがって両カテゴリーに属する未試験物質の血液毒性を、カテゴリーアプローチによりスクリーニングレベルで評価するためには、NOAEL値が最も低いワーストケースアナログを選択し、そのキースタディの試験期間を考慮した不確実性係数を適用して、TDI値を算出するなどのプロセスが必要となると考えられる。毒性レベルをより精緻に推計する必要があるケースでは、評価対象物質の*in vivo*におけるキネティクスやダイナミクスの詳細なデータが必要になると考えられる。

オキシム類は、事例が少なくC4の鎖状アルキル基を有する物質のみであり、現状ではカテゴリーの領域の精緻化は難しい。

ヒドラジン類は、アシル置換(チオカルボニル基を含む)された誘導体は毒性試験の最大投与量でも血液パラメータに変動はない。無置換又はアルキル若しくはアリル置換ヒドラジンが、先述した作用機序で血液

毒性を発現する。

EGA 類は、単量体で最も強い血液毒性を示し、二重化により減弱する。三量体は、弱い血液毒性を示す可能性を否定しない (CAS 112-49-2: PLT↓, RBC 等は変化無し)。末端の水酸基の置換基は、分岐 (CAS 7580-85-0 : t-Bu) を許容し、C1~C4 までのアルキル基 (CAS 112-59-4 (C6) は血液毒性なし) 又はアリル基 (CAS 94-74-6) も血液毒性を示す。一方、他端の水酸基は、カルボン酸に酸化されることが必須で、当該部分が 2 級水酸基であるプロピレングリコール誘導体は、血液毒性を示さない (CAS 108-65-6、CAS 29911-28-2)。また、EGA 類の血液毒性発現機序として赤血球膜への親和性に由来する膜機能の障害が示唆されているが、鎖長の短い EGA 類がより強い毒性を示すことから、その他の機序の存在も示唆していると考えられる。

アリル-X-アリル類は、表 3 (B) に示す物質が含まれるが、これらの他にも多数の類似物質が存在する。また、その作用機序が他の血液毒性物質とは異なり、非特異的に複数ヘモグロビンに結合することでアロステリーに影響を与え酸素運搬能の一部を障害することで血液毒性を発現することが、高脂血症治療剤として開発されたベザフィブラート等が、ヘモグロビンと結合することや臨床上の副作用として貧血が起こすことから示唆されている (KEGG DRUG Database)。本カテゴリーの物質は、構造や置換基の変化でヘモグロビンへの結合部位が異なることが知られており、適用範囲を明確に規定することは困難であるが、アリル-X-アリルの部分構造を有する物質が血液毒性を発現する可能性を予測することに

利用できると考えている。

続いて、カテゴリーアプローチの更なる高度化を図るため、同じカテゴリーに属する化学構造で血液毒性を発現しない化学物質について、個々に、統合データベースの毒性情報や、必要に応じて、統合前のデータベースの毒性情報 (毒性試験報告書が入手可能な場合は、それを含む) 等、詳細に検討した。結果は、弱い血液毒性は有するものの検索条件外であったことが主な原因であったが、稀に毒性データの未記載や不十分な記述が認められた。また、誤記も少数存在することが判明した。更に、検索そのものや結果を混乱させる一つの要因として、同じ毒性情報でも、統合に利用したデータベースにより、使用している用語や記載方法が異なる場合があることが判明した。

以上のことから、信頼性の高いカテゴリーアプローチの適用のためには、精緻化したカテゴリー領域を OECD QSAR Toolbox や HESS などのカテゴリーアプローチ支援ツールのカテゴリープロファイラーに実装するとともに、解析結果を知識ベースとして整備する必要がある。さらに、今後統合データベースを有効に活用するためには収載した毒性情報の整備を再度実施し、統合データベースの更なる品質の向上が必要である。

E. 結論

国内外で信頼性が確立された化学物質の毒性情報を入手・統合することで、世界最大規模の統合データベースを構築した。

また、統合データベースの有用性評価として、反復毒性情報を使用したカテゴリーアプローチを実践し、予想したカテゴリー

物質の代謝経路や毒性発現機序等の情報を収集して体系的に整理することにより、カテゴリーの適用範囲を明確にし、カテゴリーアプローチの高度化(精緻化)を行った。

以上、統合データベースの構築とカテゴリーアプローチの高度化の実践により、将来的に、化学物質のヒト健康に与える影響の予測の新たなスキームの基盤を構築した。但し、統合データベースには修正が必要な課題があることも判明した。

F. 参考文献

1. KEGG DRUG Database, https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?dr_ja:D01366
2. Mehanna A.S. and D.J. Abraham, Comparison of crystal and solution hemoglobin binding of selected antigelling agents and allosteric modifiers. *Biochemistry*, 1990, **29**,3944-52.
3. Ortiz de Montellano P.R., O. Augusto, F.Viola and K.L.Kunze , Carbon radicals in the metabolism of alkyl hydrazines. *J Biol Chem.*, 1983, **258**, 8623-9.
4. Perutz M.f., G. Fermi, D.J. Abraham, C. Poyart and E. Bursaux, Hemoglobin as a receptor of drugs and peptides: x-ray studies of the stereochemistry of binding. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 1064-1078.
5. Shetlar M.D. and H.A. Hill, Reactions of hemoglobin with phenylhydrazine: a review of selected aspects. *Environ Health Perspect.*, 1985, **64**, 265-81.
6. Shibayama N, S. Miura, J.R. Tame, T. Yonetani and S.Y. Park, Crystal structure of horse carbonmonoxyhemoglobin-

bezafibrate complex at 1.55-Å resolution. A novel allosteric binding site in R-state hemoglobin. *J Biol Chem.*, 2002, **277**, 38791-6.

G. 研究発表

誌上発表

1. Matsumoto M, Furukawa M, Kobayashi K, Iso T, Igarashi T, Yamada T, Hirose A. A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethyl-hexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2018, **5**, 1-11.
2. Yamada T, Tanaka Y, Hasegawa R, Igarashi T, Hirose A. Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2018, **5**, 75-82.
3. Igarashi T, Serizawa H, Kobayashi K, Suzuki H, Matsumoto M, Iso T, Kawamura T, Inoue K, Ono A, Yamada T, Hirose A. Initial hazard assessment of 4-benzylphenol, a structural analog of bisphenol F: Genotoxicity tests *in vitro* and a 28-day repeated-dose toxicity study in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, **96**, 64-75.
4. 山田 隆志. OECDにおけるQSAR、AOPの開発状況. 皮膚の安全性・有用性評価法. 技術情報協会. 2018, **4-3**, 151-157.
5. Chesnut M, Yamada T, Adams T, Knight D, Kleinstreuer N, Kass G, Luechtefeld T, Hartung T. Regulatory acceptance of read-across. *ALTEX*. 2018, **35**, 413-419.
6. Igarashi T, Takashima H, Takabe M, Suzuki H, Ushida K, Kawamura T, Matsumoto M, Iso T, Tanabe S, Inoue K, Ono A, Yamada

- T, Hirose A. Initial hazard assessment of benzyl salicylate: *In vitro* genotoxicity test and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, **100**, 105-117.
7. Petkov PI, Schultz TW, Honma M, Yamada T, Kaloyanova E, Mekenya OG. Validation of the performance of TIMES genotoxicity models with EFSA pesticide data. *Mutagenesis.* 2019, **34**, 83-90.
 8. Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A. Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), *in press*, 2019.
- 学会発表
1. Evaluation of QSAR models for daphnia and fish chronic toxicities of human pharmaceuticals. Yamada, T., Kurimoto, M., Shiraishi, H., Yamamoto, H., Tatarazako, N., Nishimura, T., Hirose, A. *SETAC Europe 28th Annual Meeting* (May 2018 Rome, Italy)
 2. Validation of the *in silico* prediction tool for toxicity of Algae by pharmaceuticals in environment. Hirose, A., Kurimoto, M., Shiraishi, H., Yamamoto, H., Tatarazako, N., Nishimura, Yamada, T., *SETAC Europe 28th Annual Meeting* (May 2018 Rome, Italy)
 3. 毒性関連大規模データベースの利用とリードアクロスによる安全性評価, 山田隆志, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 4. Adverse Outcome Pathway(AOP)の構築～ヒストン脱アセチル化酵素阻害による精巣毒性に関する AOP を例に～, 田邊思帆里, 広瀬明彦, 山田隆志, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 5. サリチル酸ベンジルの遺伝毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング, 五十嵐智女, 高部道仁, 高島宏昌, 鈴木洋, 牛田和夫, 松本真理子, 磯貴子, 川村智子, 井上薫, 小野敦, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 6. アセナフチレンのヒト健康影響に係る安全性試験結果: 28 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験, 松本真理子, 田邊思帆里, 芹沢英樹, 高部道仁, 川村智子, 五十嵐智女, 磯貴子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 第 45 回日本毒性学会学術大会 (2018 年 7 月大阪)
 7. Category assessment of repeated-dose hepatotoxicity of phenolic benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016. Yamada, T., Matsumoto, M., Kitajima, S. Aisaki, K., Kanno, J., Hirose, A., *EUROTOX 2018* (September 2018 Brussels)
 8. Updates and overview of derivation of subacute guidance values for contaminants in drinking water in Japan, Matsumoto, M., Kawamura, T., Inoue, K., Yamada, T., Kobayashi, N. Hirose, A. *EUROTOX 2018* (September 2018 Brussels)
 9. 非発がんエンドポイントの TTC アプローチを改良するための新しいデータベース

- ースの開発, 山田隆志, 栗本雅之, 広瀬明彦, Chihae Yang, James F Rathman, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月熊本)
10. 分子キーイベントのインビトロ試験データを用いた肝毒性予測モデルの開発, 城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会 (2018 年 11 月熊本)
 11. インビトロ試験データを用いた分子レベルのイベントによる肝毒性予測, 城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦, 第46回構造活性相関シンポジウム (2018 年 12 月大阪)
 12. Establishing mechanistic key event information of repeated dose toxicity to support category-based read-across assessment. Yamada, T., Kurimoto, M., Miura, M., Kawamura, T., Jojima, K., Taira, N., Ohata, H., Tsujii, S., Ohno, A., Hirose, A, *58th Annual Meeting of Society of Toxicology* (March 2019, Baltimore, USA)
 13. AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ, 山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦, 日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

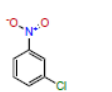
なし

表 1. Ms-Excel 形式で統合された反復投与毒性データベース

Source	CAS No.	Chemical Name	SMILES(Data Value)	Data Unit	Purity (%)	Strain	Endpoint	Route	Test Orga	Duration	Effect	Gender	Reliability	Organ (TnTissue)	Test Guid	Max Dose	Min Dose	Dose Unit	Examination Items	Year	Reps	Usable
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Triglyceride ↓	Male		Blood serum (Lipid)					Blood chemical examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Other findings	Male		Blood serum					Blood chemical examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	RBC ↓	Male		Blood cell (Erythrocyte)					Hematological examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	HGB ↓	Male		Blood cell (Erythrocyte)					Hematological examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	HCT ↓	Male		Blood cell (Erythrocyte)					Hematological examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Absolute organ w	Male		Liver					Organ weights	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Relative organ w	Male		Liver					Organ weights	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Body weight ↓	Male		Whole body					General signs	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Triglyceride ↓	Male		Blood serum (Lipid)					Blood chemical examin	1972	Yes	
COSMOS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	752 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Oral (Feedrat)		90 day	Other findings	Male		Blood serum					Blood chemical examin	1972	Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	420 mg/kg/day		Sprague-Daw	LOEL	Feed rat		21 day	Cholesterol	male	B	clinical chemistry							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	420 mg/kg/day		Sprague-Daw	LOEL	Feed rat		21 day	Changes in Organ	male	B	liver							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	420 mg/kg/day		Sprague-Daw	LOEL	Feed rat		21 day	Functional Disord	male	B	liver							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	5235 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Gavage rat		21 day	Mortality Increased	female	B	clinical symptoms							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	5235 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Gavage rat		21 day	Weight Increased	female	B	kidney							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	1047 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Gavage rat		21 day	Changes in Organ	female	B	liver							Yes	
Fraunhofer RepDose	84-74-2	1,2-Benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	1047 mg/kg/day		Wistar	LOEL	Gavage rat		21 day	Changes in Organ	female	B	spleen							Yes	
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	120 mg/kg/day		Wistar	NOEL	Gavage Rat		3 month	Total	Male		Whole bod	No description	1200	120 mg/kg/day	NOAEL/LOEL			2004	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	120 mg/kg/day		Wistar	NOEL	Gavage Rat		3 month	Relative organ w	Male		Liver	No description	1200	120 mg/kg/day	Organ weights			2004	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	120 mg/kg/day		Wistar	NOEL	Gavage Rat		3 month	Total	Female		Whole bod	No description	1200	120 mg/kg/day	NOAEL/LOEL			2004	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	120 mg/kg/day		Wistar	NOEL	Gavage Rat		3 month	Relative organ w	Female	No descrip	Liver	No description	1200	120 mg/kg/day	Organ weights			2004	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	Total	Male	No descrip	Whole bod	No description	688	27 mg/kg/day	NOAEL/LOEL			2000	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	RBC ↓	Male	No descrip	Blood cell	No description	688	27 mg/kg/day	Hematological examin			2000	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	HGB ↓	Male	No descrip	Blood cell	No description	688	27 mg/kg/day	Hematological examin			2000	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	HCT ↓	Male	No descrip	Blood cell	No description	688	27 mg/kg/day	Hematological examin			2000	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	Alb ↓	Male	No descrip	Blood seru	No description	688	27 mg/kg/day	Blood chemical examin			2000	Yes
FSCJ	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	142 mg/kg/day	No descrip	Wistar	NOEL	Feed Rat		3 month	Triglyceride ↓	Male	No descrip	Blood seru	No description	688	27 mg/kg/day	Blood chemical examin			2000	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	138 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Total	Male	FDA GLP	Whole body	NTP short	2500	138 mg/kg/day	NOEL/LOEL			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	138 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Triglyceride ↓	Male	FDA GLP	Blood serum (Lipid)	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	RBC ↓	Male	FDA GLP	Blood cell (Erythrocyt)	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Hematological examin			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	HGB ↓	Male	FDA GLP	Blood cell (Erythrocyt)	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Hematological examin			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	PLT ↓	Male	FDA GLP	Blood cell (Platelet)	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Hematological examin			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Alb ↓	Male	FDA GLP	Blood serum (Enzym)	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Absolute organ w	Male	FDA GLP	Liver	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	279 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Relative organ w	Male	FDA GLP	Liver	NTP short	2500	138 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	294 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Total	Female	FDA GLP	Whole body	NTP short	2450	147 mg/kg/day	NOEL/LOEL			1995	Yes
HESS	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	294 mg/kg/day	≥ 98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Other findings	Female	FDA GLP	Blood serum	NTP short	2450	147 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Alb ↓	Male		Blood serum (Enzym)	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Other findings	Male		Blood serum	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	T. cholesterol ↓	Male		Blood serum (Lipid)	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	ALP ↑	Male		Blood serum (Enzym)	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Relative organ w	Male		Testis	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Absolute organ w	Male		Testis	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Relative organ w	Male		Liver	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	T. protein ↓	Male		Blood serum (Enzym)	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Blood chemical examin			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	Relative organ w	Male		Kidney	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Organ weights			1995	Yes
ToxRef	84-74-2	1,2-benzenedicarboxyl	OC(=O)c1ccccc1C(=O)O	2000 mg/kg/day	98	F344	LOEL	Oral (Feed Rat)		91 day	PLT ↓	Male		Blood cell (Platelet)	Subchroni	2000	125 mg/kg/day	Hematological examin			1995	Yes

図 1. 部分構造検索を可能とする ChemDraw 形式に変換した反復投与毒性データベース

Structure



Chemical information

Chemical Name: 1-Chloro-3-nitrobenzene[3]-CHLORO-NITROBENZENE[3]-CHLORONITROBENZENE[3]Benzene, 1-chloro-3-nitro-[1-Chloronitrobenzene]M-CHLORONITROBENZENE

SMILES: [O-][N+](=O)c1ccc(Cl)cc1

CAS No.: 121-79-3

Mol ID: 36

Purity (%)

Test Organisms (Species)

Strain

Duration

Test Guideline

Min Dose

Max Dose

Unit

Route

Source

Test results (LOEL)

Endocrine system

Adrena: Mammary gland: Thyroid: Pituitary:

Digestive system

Pancreas: Large intestine (Cecum/Colon): Liver: Salivary gland: Small intestine (Duodenum): Stomach:

Immune system

Bone marrow: Lymph node: Spleen: Thymus:

Reproductive system

Epididymis: Prostate: Seminal vesicle: Testis: Ovary: Urinary bladder:

Urinary system

Kidney: Uterus:

Other system

Blood: Heart: Brain: Lung: Skeletal muscle:

5

1

25

表2 反復投与毒性データベースの活用：化審法有害性クラス2・
クラス外相当物質をソートした例

CAS No.	化学物質名	NO(A)EL	試験期間	補正值	D値	有害性クラス
104653-34-1	difethialone	<0.002 mg/kg/day	90 day	2	<0.000001	クラス2相当
21725-46-2	cyanazine;propanenitrile, 2-[[<0.005 mg/kg/day	91 day	2	<0.0000025	クラス2相当
58-89-9	lindane	<0.01 mg/kg/day	90 day	2	<0.000005	クラス2相当
7786-34-7	mevinphos	<0.011 mg/kg/day	90 day	2	<0.0000055	クラス2相当
50-28-2	17beta-estradiol	0.003 mg/kg/day	90 day	2	0.000015	クラス2相当
51-52-5	6-n-propyl-2-thiouracil;propy	0.01 mg/kg/day	28 day	6	1.66667E-05	クラス2相当
57-63-6	ethynlestradiol;ethynyl estrad	0.01 mg/kg/day	28 day	6	1.66667E-05	クラス2相当
96182-53-5	tebupirimfos	<0.2 mg/kg/day	86 day	6	<0.0000333333333333	クラス2相当
98886-44-3	fosthiazate	<0.08 mg/kg/day	91 day	2	<0.00004	クラス2相当
98-07-7	benzotrithloride;trichloromet	0.025 mg/kg/day	28 day	6	4.16667E-05	クラス2相当
5598-13-0	chlorpyrifos-methyl;chlorpyrif	<0.1 mg/kg/day	91 day	2	<0.00005	クラス2相当
298-00-0	methyl parathion	<0.12 mg/kg/day	90 day	2	<0.00006	クラス2相当
13194-48-4	ethoprophos	0.015 mg/kg/day	90 day	2	0.000075	クラス2相当
36437-37-3	2-(2h-benzotriazol-2-yl)-4-(t	<0.5 mg/kg/day	42 day	6	<0.0000833333333333	クラス2相当
333-41-5	diazinon;phosphorothioic acid	0.018 mg/kg/day	90 day	2	0.00009	クラス2相当
117-81-7	di(2-ethylhexyl) phthalate;ph	<0.25 mg/kg/day	91 day	2	<0.000125	クラス2相当
173584-44-6	indoxacarb	<0.25 mg/kg/day	90 day	2	<0.000125	クラス2相当
69409-94-5	fluvalinate	<0.3 mg/kg/day	91 day	2	<0.00015	クラス2相当
95465-99-9	cadusafos	0.031 mg/kg/day	90 day	2	0.000155	クラス2相当
2058-94-8	perfluoroundecanoic acid;her	0.1 mg/kg/day	42 day	6	0.000166667	クラス2相当
112-60-7	tetraethylene glycol;ethanol, 2	2000 mg/kg/day	33 day	6	3.33333333333	クラス外
6373-74-6	c.i. acid orange 3	750 mg/kg/day	91 day	2	3.75	クラス外
107-43-7	betaine;methanaminium, 1-ca	769 mg/kg/day	90 day	2	3.845	クラス外
81334-34-1	imazapyr	816 mg/kg/day	90 day	2	4.08	クラス外
208465-21-8	mesosulfuron-methyl	977 mg/kg/day	91 day	2	4.885	クラス外
79-01-6	trichloroethylene;1,1,2-trichlo	1000 mg/kg/day	91 day	2	5	クラス外
1854-26-8	4,5-dihydroxy-1,3-bis(hydroxy	1000 mg/kg/day	90 day	2	5	クラス外
152019-73-3	metolachlor oxanilic acid (oa)	1020 mg/kg/day	90 day	2	5.1	クラス外
111-27-3	1-hexanol;hexyl alcohol	1130 mg/kg/day	90 day	2	5.65	クラス外
71203-19-5	ethanaminium, 2-hydroxy-n,n	1170 mg/kg/day	91 day	2	5.85	クラス外
100-21-0	terephthalic acid	1180 mg/kg/day	90 day	2	5.9	クラス外
7177-48-2	ampicillin trihydrate	1500 mg/kg/day	91 day	2	7.5	クラス外
90-43-7	2-phenylphenol;1,1'-biphenyl	1550 mg/kg/day	90 day	2	7.75	クラス外
114311-32-9	imazamox	1660 mg/kg/day	91 day	2	8.3	クラス外
104098-48-8	imazapic	1730 mg/kg/day	91 day	2	8.65	クラス外
93-92-5	benzenemethanol, alpha-met	2000 mg/kg/day	91 day	2	10	クラス外
42609-52-9	dymron;daimuron	3120 mg/kg/day	90 day	2	15.6	クラス外
9005-65-6	polysorbate 80	3850 mg/kg/day	91-94 day	2	19.25	クラス外
27882-76-4	chromium picolinate monohy	4240 mg/kg/day	91 day	2	21.2	クラス外
13718-94-0	6-o-(alpha-d-glucopyranosyl)-d-	7690 mg/kg/day	90 day	2	38.45	クラス外



図2 反復投与毒性データベースの活用：亜急性試験を対象とした標的器官ごとに影響を及ぼす化学物質のLO(A)ELと物質数

表3 (A) アニリンカテゴリー

CAS	Structure	Study duration	Blood	Heart	Brain	Spinal Cord	Lung	Skeletal muscle	Adrenal	Mammary gland	Thyroid	Pituitary	Pancreas	Large Intestine (Cecum/Colon)	Liver	Salivary gland	Small Intestine (Duodenum)	Stomach	Bone marrow	Lymph node	Spleen	Thymus	Epitidymis	Prostate	Seminal vesicle	Testis	Ovary	Uterus	Kidney	Urinary bladder
20265-96-7		91 d	Red												Red				Red	Red									Red	
103-69-5		28 d	Red												Red				Red	Red									Red	
95-51-2		93d (5d/w)	Red												Yellow				Yellow	Yellow									Yellow	
108-42-9		93 d	Red												Yellow				Yellow	Red									Red	
156-43-4		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
578-54-1		42 d	Yellow												Red				Yellow	Red										
536-90-3		50 d	Yellow												Yellow				Yellow	Red									Yellow	
99-88-7		48 d	Red												Yellow				Red	Red										
122-42-9		90 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
90-41-5		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow									Yellow	
108-44-1		42 d	Yellow												Yellow				Yellow	Red									Yellow	
14861-17-7		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Red									Yellow	
95-64-7		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
87-62-7		42 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
95-78-3		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
2185-92-4		91-92 d													Green				Green	Yellow						Yellow			Yellow	Yellow
99-09-2		28 d	Red												Red				Red	Red			Yellow						Red	
89-63-4		42 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										
97-52-9		28 d	Yellow												Yellow				Yellow	Yellow										

Red : LOEL ≦ 30 , Yellow : 30 < LOEL ≦ 100 , Light Yellow : 100 < LOEL ≦ 300 , Green : 300 < LOEL (mg/kgbw/day)

CAS	Structure	Study duration	Blood	Heart	Brain	Spinal Cord	Lung	Skeletal muscle	Sciatic nerve	Adrenal	Mammary gland	Thyroid	Pituitary	Pancreas	Large intestine (Cecum/Colon)	Liver	Salivary gland	Small intestine (Duodenum)	Stomach	Bone marrow	Lymph node	Spleen	Thymus	Epididymis	Prostate	Seminal vesicle	Testis	Ovary	Uterus	Kidney	Urinary bladder		
591-27-5		91 d	Yellow																			Yellow											
95-85-2		91 d	Yellow													Green			Green			Yellow										Green	
61693-43-4		90 d	Green								Yellow					Yellow																Yellow	
123-30-8		28 d	Green																			Yellow										Yellow	
84540-50-1		90 d									Green					Yellow			Green														
88-44-8		28 d																Green															
6627-59-4		42 d																															
2840-28-0		42 d																				Green											
121-47-1		28 d																															
121-88-0		91 d														Green																	
99-57-0		91 d																															Green
96-96-8		42 d														Yellow						Green											
88-74-4		63 d																															

Red : LOEL ≤ 30 , Yellow : 30 < LOEL ≤ 100 , Light Yellow : 100 < LOEL ≤ 300 , Green : 300 < LOEL (mg/kgbw/day)

表 3 (B) アリル-X-アリルカテゴリー

CAS	Structure	Study duration	Blood	Heart	Brain	Lung	Skeletal muscle	Sciatic nerve	Adrenal	Mammary gland	Thyroid	Pituitary	Pancreas	Large intestine (Cecum/Colon)	Liver	Salivary gland	Small intestine (Duodenum)	Stomach	Bone marrow	Lymph node	Spleen	Thymus	Epididymis	Prostate	Seminal vesicle	Testis	Ovary	Uterus	Kidney	Urinary bladder			
68359-37-5		91d	Red												Red																		
51338-27-3		91d	Red												Red																		
102851-06-9		90d	Red												Red																		

Red : LOEL ≤ 30 , Yellow : 30 < LOEL ≤ 100 , Light Yellow : 100 < LOEL ≤ 300 , Green : 300 < LOEL (mg/kgbw/day)