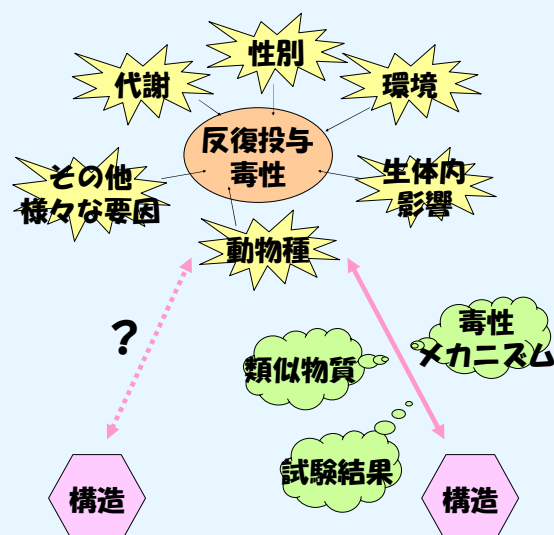


開発目的

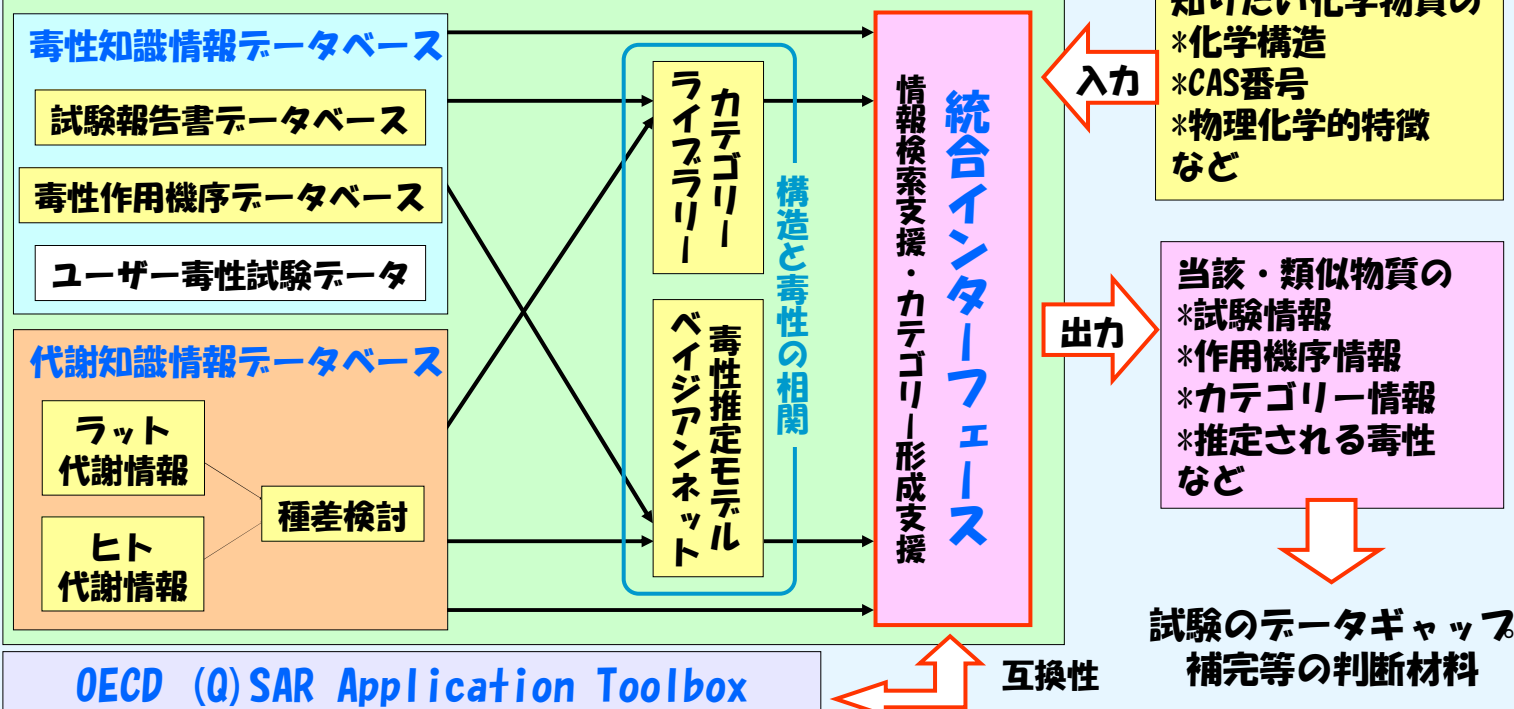
化学物質の有害性をその構造から推定する為、構造活性相関や**カテゴリーアプローチ**による予測手法が確立されており、分解性や濃縮性、生態毒性など多くの有害性評価項目について、試験の優先順位付けやリスク評価におけるデータギャップの補完などに活用されています。しかし、化学物質の重要な評価項目の一つである**反復投与毒性**に関しては、その実用的な手法は未だ確立されていません。**反復投与毒性**の発現には様々な要因があり、これらを化学構造上の特徴と直接関連付けることが困難であることが大きな原因と考えられます。

多種多様な毒性発現要因が混在する反復投与毒性を化学構造から推定するためには、その要因を総合的に判断し結論を導き出す**カテゴリーアプローチ**による推定が有効と考えられます。当機構では、NEDO「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクトの一環として、化学物質の反復投与毒性を**カテゴリーアプローチ**により推定する際に必要となる判断材料(類似物質・代謝・毒性作用機序など)を評価者に効率よく提供する**有害性評価支援システム統合プラットフォーム**の開発を行っています(平成23年度に完成予定)。本統合プラットフォームは、化審法審査における反復投与毒性の評価ツールとしての利用が期待されています。また、開発した機能やデータベースはOECD(Q) SAR Application Toolboxに搭載することを予定しています。



システム構成(予定)

有害性評価支援統合プラットフォーム



統合インターフェース (出力結果)

NEDO Hazard Evaluation Support System

Input

Profiling

RDT Data

Categories

Gap Filling

Metabolism

Chemical name: **2,3-Dimethylaniline**

CAS No: **000095-78-3**

SMILES: **c1(C)c(N)cc(C)c1**

Chemical structure: Cc1cc(C)c(N)cc1

評価対象物質 (Target)

比較対象物質 (類縁物質)

	1 (Target)	2	3	4	5
Structure	<chem>Cc1cc(C)c(N)cc1</chem>	<chem>Cc1cc(C)c(N)cc1</chem>	<chem>Cc1cc(C)c(N)cc1</chem>	<chem>Cc1cc(C)c(N)cc1</chem>	<chem>Cc1cc(C)c(N)cc1</chem>
Substance Information					
CAS Number	95-78-3	87-59-2	87-62-7	95-64-7	95-68-1
Name (OECD name)	2,3-Dimethylaniline	2,6-Dimethylaniline	2,6-Dimethylaniline	3,4-Dimethylaniline	2,4-dimethylaniline
Parameters					
Repeated Dose toxicity					
LOEL					
Blood chemical examination	(11/84)	T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 50 mg/kg/day, 250 m...	T: 10 mg/kg/day, 50 mg...
General signs	(11/59)	T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...
Hematological examination					
Blood cell (Coagulation)	(5/8)				T: 10 mg/kg/day, 50 mg...
Blood cell (Erythrocyte)					
HGB↓	(12/20)	T: 60 mg/kg/day, 60 mg...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	T: 10 mg/kg/day, 50 mg...
HTC↓	(10/17)	T: 60 mg/kg/day, 300 m...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...	
Methemoglobin↑	(5/8)	T: 300 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day		
RBC↓	(11/19)	T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	
Reticulocyte↑	(10/18)	T: 300 mg/kg/day, 300 ...	T: 250 mg/kg/day	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	
Blood cell (Leukocyte)	(7/17)	T: 300 mg/kg/day, 300 ...		T: 250 mg/kg/day, 250 ...	
Blood cell (Platelet)	(4/5)			T: 250 mg/kg/day, 250 ...	T: 10 mg/kg/day
Histopathological findings	(12/167)	T: 12 mg/kg/day, 60 mg...	T: 50 mg/kg/day, 50 mg...	T: 50 mg/kg/day, 250 m...	T: 10 mg/kg/day, 10 mg...
Organ weights	(11/76)	T: 60 mg/kg/day, 300 m...	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	T: 250 mg/kg/day, 250 ...	T: 10 mg/kg/day, 10 mg...
NOEL	(12/6595)	T: 12 mg/kg/day, 12 mg...	T: 10 mg/kg/day, 10 mg...	T: 10 mg/kg/day, 10 mg...	T: 2 mg/kg/day, 2 mg/k...
Profile					
DNA Binding	Aromatic Amines	Aromatic Amines	No Binding	Aromatic Amines	Aromatic Amines
Protein Binding	No Binding	No Binding	No Binding	No Binding	No Binding
CSCC Class	(N/A)	Designated(Type II Mon...	(N/A)	Type III Monitoring	-
Rat Liver Metabolism Database	Root of map No. 59	N/A	Root of map No. 315	Root of map No. 1	Root of map No. 199
NITE	Hemolytic anemia (Anilin...	Hemolytic anemia (Anilin...	Hemolytic anemia (Anilin...	Hemolytic anemia (Anilin...	Hemolytic anemia (Anilin...

反復投与毒性所見 (約400項目)

試験データなし

物質情報

各種パラメータ (記述子)

反復投与毒性試験情報 (各所見に対するLOEL又はNOEL)

各所見に対するLOELを物質間で比較できる。 (この場合、赤血球の減少)

作用機序情報

代謝情報

該当カテゴリー

この場合、未試験物質と同じアニリン類の溶血性貧血カテゴリーに該当する物質を類縁物質として抽出している。

代謝知識情報データベース

カテゴリーライブラリー

Metabolism profiling...

what to add

sub-tree

whole map(w/o parent)

METABOLISM DATABASE

- 52. [41001] 000525-66-6; Propranolol; c...
- 53. [42001] 000117-81-7; Bis(2-Ethylhex...
- 54. [43001] 000117-84-0; Di-n-octyl phth...
- 55. [44001] 000104-40-5; 4-n-Nonylpher...
- 56. [45001] 000470-90-6; Chlorfenvinph...
- 57. [46001] 000083-32-9; 1,2-Dihydroac...
- 58. [46002] 000083-32-9; 1,2-Dihydroac...
- 59. [47001] 000095-78-3; 2,5-Xylydine; c...
- 60. [48001] 000095-33-0; Thiohexam; c1
- 61. [49001] 000100-01-6; 4-Nitroaniline;
- 62. [50001] 065321-41-7; 2-(3-tert-Buty...
- 63. [51001] 000100-69-6; 2-Vinylpyridine
- 64. [52001] 000537-46-2; Methamphetamine
- 65. [53001] 000108-69-0; 3,5-Xylydine; c
- 66. [54001] 000123-30-8; p-Aminopheno...
- 67. [54002] 000123-30-8; p-Aminopheno...
- 68. [55001] 001241-94-7; 2-Ethylhexyl d...
- 69. [56001] 000101-84-8; Diglyceryl ether
- 70. [56002] 003739-38-6; 3-Phenoxycyber
- 71. [57001] 000108-91-8; Cyclohexylam...
- 72. [58001] 000098-95-3; Nitrobenzene;
- 73. [58002] 000098-95-3; Nitrobenzene;
- 74. [59001] 000639-34-9; 1-Amino-2-nac...
- 75. [60001] 000915-67-3; Amaranth; c1;

Search target

search parents only

search as fragment

NITE (Custom) - Profiling Scheme Browser

Advanced

NITE - Category definitions

Bladder (Sulfonamides)

Category 29

Hemolytic anemia (Anilines, 0=<logKow...

Hemolytic anemia (Anilines, logKow<0)

Hemolytic anemia (Anilines, logKow>=1)

Hemolytic anemia (Di-, Tri-, nitrobenzenes)

Hemolytic anemia (Disulphides)

Hemolytic anemia (Hydrazines)

Hemolytic anemia (Nitrobenzenes, 0=<log...

Hemolytic anemia (Nitrobenzenes, logKow...

Kidney (a2u-globulin, male rat)

Kidney (Bromobenzenes)

Kidney (p-Aminophenol)

Liver (Anthracinon)

Liver (bromo benzenes)

Liver (Enzyme induction)

Mitochondrial dysfunction (Di-, Tri-, nit...

Mucous stimulativeness (Phenols, logKo...

Mucous stimulativeness (Phenols, logKo...

Nervous system (Acrylamide)

Nervous system (Ammonium salts)

Nervous system (Guanidines, logKow...

Nervous system (Phosphoric ester)

Phenols

Testis (Di-, Tri-, nitrobenzenes)

Testis (Phthalic acids)

Testis (TOCP)

Thyroid gland (Enzyme induction)

Thyroid gland (Thioamides)

Profile Description

アニリン類の溶血性貧血パスウェイ

Nc1ccccc1 → Nc1ccc(O)cc1 → Nc1ccc(O)cc1 + Hb → Nc1ccc(O)cc1 + ROS → Nc1ccc(O)cc1 + ROS → ROSによる赤血球脂質膜過酸化 → 溶血

RGB ↓, HGB ↓
HTC ↓, Ret ↑
Met-Hb ↑, T-bil ↑
脾へモジデリン沈着

該当物質情報

構造	logP	代謝物		HBI	HBI NH ₂ 相関	Met-Hb	反復投与毒性 (σ, 28~42 day)	
		NH ₂	N=O				用量	関連所見
1	2.2	virt	virt	0.7	有	virt	250	RBC ↓, HGB ↓ HTC ↓, Ret ↑ 脾一色素沈着
2	1.6	virt	virt				25~125	RBC ↓, HGB ↓ HTC ↓, Ret ↑ T-bil ↑ 脾一色素沈着

Profile Comments