

有害性評価支援システム統合 プラットフォーム(HESS)による 反復投与毒性の評価

2012年9月14日(金)

(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

櫻谷 祐企

NITE (Q)SARチームの活動

活動目的: 化審法における*in silico*評価手法の利用開発

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
NITE (Q)SAR Team	研究開発 プロジェクト	NEDO「既存化学物質安全性点検事業の加速化」 (西原PL) CERI分解性・蓄積性QSARモデルの 新規化学物質試験データによる検証						NEDO/METI「構造活性相関手法による 有害性評価手法開発」(林PL) 反復投与毒性を対象としたカテゴリーア プローチの評価支援システムの開発					
	NITE QSAR 委員会					分解性・蓄積性QSAR 行政利用検討			蓄積性カテゴリーア プローチ 手法開発				
	化審法 支援業務					審議会審査参考資料の作成 (分解性・蓄積性)			未点検既存化学物質の試験実施優先順位付け (分解性・蓄積性)				
OECD (Q)SAR プログラム			QSARバリデー ション原則 の開発		QSARガイ ダンス 文書の 開発		(Q)SAR Toolboxの開発と運用 →AOPコンセプト						

↑
OECD QSAR専門家グループ設立

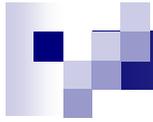
↑
REACH施行

↑
改正化審法施行



発表内容

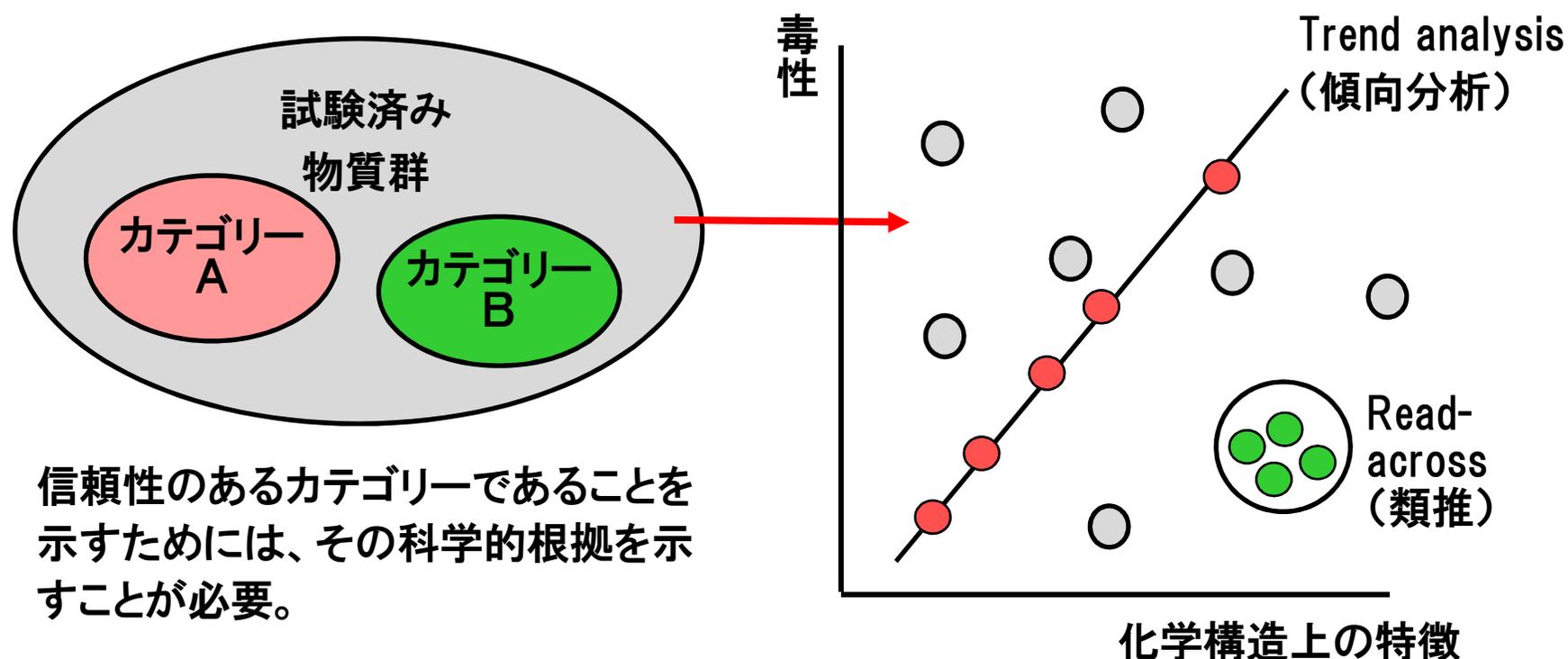
1. プロジェクトの概要
2. HESSの概要
3. HESSによる反復投与毒性の評価
4. HESSの今後の運用について



1. プロジェクトの概要

カテゴリーアプローチ*

化学物質管理分野において未試験の化学物質の有害性を推定する手段として国際的に推奨されている手法。カテゴリーとは、化学構造が類似し、化学構造上の特徴に対し毒性が規則的なパターンを示す又は類似する物質のグループ。傾向分析(Trend analysis)や類推(Read-across)によるデータギャップ補完を行う。



*OECD. 2007. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 80, Guidance on grouping of chemicals.

化審法における構造活性相関の利用開発

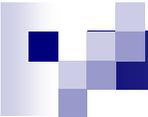
	分解度試験	濃縮度試験	生態毒性試験
担当機関	NITE	NITE	国環研
化審法物質試験データ数 (2011年6月時点公表済)	1487物質	833物質	644物質
主なin silicoモデル	BIOWIN, CERIモデル, CATABOL	BIOWIN, CERIモデル, Baseline Model カテゴリーアプローチ	ECOSAR, KATE, TIMES
	Ames試験	染色体異常試験	反復投与毒性試験 /生・反併合試験
担当機関	国立衛研	国立衛研	国立衛研
化審法物質試験データ数 (2011年6月時点公表済)	257物質	266物質	256物質
主なin silicoモデル	DERECK, MultiCase AdmeWorks, TIMES	DERECK , MultiCase, AdmeWorks, TIMES	HESS (当プロジェクトで開発)

28日間反復投与毒性試験

目的:動物に被検物質を一定期間毎日反復投与したときに現れる生体の機能及び形態の変化を観察することにより、被検物質の毒性を明らかにすることを目的とする。

齧歯類(原則ラット)



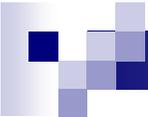


カテゴリーアプローチの課題

これまで、構造活性相関((Q)SAR)を中心とした*in silico*評価手法が確立されているのは、魚類急性毒性や変異原性試験など構造と毒性の関係を把握し易い一部のエンドポイントに限られている。

近年のOECDの関連活動では、反復投与毒性など毒性メカニズムが複雑で構造と毒性の関係を把握し難いエンドポイントに対する実用的なカテゴリーアプローチ手法の開発(Adverse Outcome Pathway (AOP)コンセプト等)を最重要課題としている。

特に、反復投与毒性試験は、我が国の化学物質審査規制法(化審法)や欧州のREACH等において最も重要な評価項目の一つであり、早急な手法開発が望まれている。



NEDO/経済産業省委託事業

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」

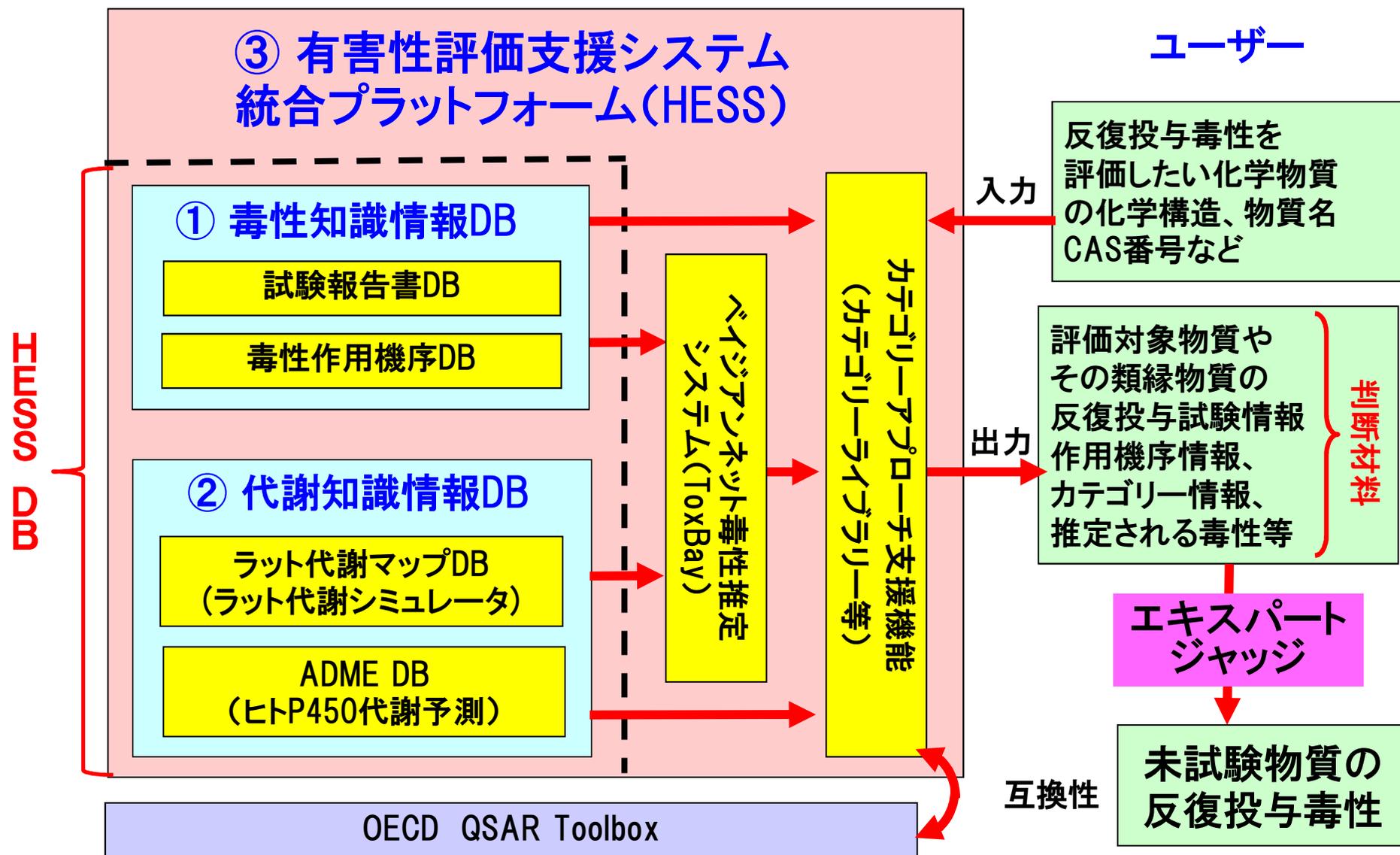
実施期間:平成19年度～平成23年度

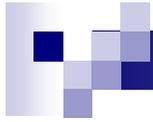
基本計画:化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価に際し、安全性試験データがない化学物質に対し、類似化学物質の反復投与毒性試験データやその他の既知見を用いて、カテゴリーアプローチ等の手法により反復投与毒性を推定できるよう必要となる判断材料を評価者(専門家)に提供するデータベース及び評価支援システムを開発する。

開発方針:

- ・ 専門家の判断をサポートするためのシステムを開発する。
- ・ 毒性、病理の専門家の主導によりシステムを開発する。
- ・ 国際的に利用されるシステムの開発を目指す(OECDと連携)。

開発システムの構成





2. HESSの概要

各データベースの役割

試験報告書DB (500物質)

データギャップ補完の際に用いる類似物質の試験データを取得

毒性作用機序DB (54物質)

カテゴリーメンバーの毒性が同じメカニズムにより発現することを示すための根拠となる情報を取得

ラット代謝マップDB (800物質)

代謝物による毒性発現を考慮したカテゴリー作成を行うための情報を取得

ADME DB (61物質)

カテゴリーが対象とする毒性のヒトへの外挿性を検討する際に用いる情報を取得

反復投与毒性試験データがある物質
又はその類似物質について情報を収集

試験報告書DB（収載試験報告書）

一般化学物質(500物質)に対するラットの反復経口投与毒性試験報告書。(GLP準拠の類似した試験条件下で行われ、詳細なデータが公表されているものを選定)。

(試験数)

報告書群	投与経路			投与期間			合計
	強制経口	混餌	飲水	28-30日	約42日*	12-17週	
厚労省 / 国衛研 化審法試験	268	0	0	144	122	2	268
経産省 / NITE 試験	50	0	0	27	23	0	50
米国NTP短期試験	20	22	15	4	0	53	57
米国NTP長期試験(予備試験)	66	49	9	2	0	122	124
Journal Paper	19	12	0	18	3	10	31
合計	423	83	24	195	148	187	530

※ 併合試験。雄ラットの反復投与毒性試験データのみ使用。

試験報告書DB（データ項目）

収載情報の分類	データ項目
A：物質情報	<p>一般情報（CAS番号，物質名，構造式，EINECS名称，TSCA名称，OECD HPV名称，その他名称，用途，化審法規制区分）</p> <p>物理化学性状情報（分子量，分子式，融点，沸点，対水溶解度，蒸気圧，比重/密度，logP（計算値および実測値））</p>
B：試験方法情報	<p>試験基本情報（適用GLP，適用ガイドライン，試験種名，投与期間，回復期間，投与開始年，投与終了年，報告年，試験実施機関）</p> <p>被験物質情報（被験物質名称，製造者，ロット番号，純度，不純物，色調，外観，安定性）</p> <p>供試動物情報（種，系統，生産者，投与開始時週齢）</p> <p>投与情報（投与方法，投与頻度，投与量，投与液量，溶媒，投与液の安定性・濃度均一性，用量設定理由，群別表）</p> <p>飼育条件値（飼育環境，温度，湿度，換気回数，照明，飼育形態，飼料名称，飼料摂取法，給水法）</p> <p>その他の情報（統計解析法など）</p>
C：試験結果情報	<p>試験測定値（血液学検査値，血液生化学検査値，臓器絶対重量値，臓器相対重量値）</p> <p>病理所見（剖検・組織学的所見，匹数，グレード）</p> <p>定性的記述（一般状態，尿検査，体重，摂餌量，摂水量，FOB）</p> <p>毒性値（NOEL，NOAEL，LOEL，LOAEL）</p>

試験報告書DB（主な特徴①）

報告書間での比較検討を容易にするため、共通フォーマットを開発。
血液学検査、血液生化学検査、臓器重量、病理組織学検査については群別表をデータベース化。

各検査値について統計学的優位差の他に専門家の判定を表記。

(F1: プロジェクト判定、F3: 化審法審議会判定)。

用量 (mg/kg/day)	0				5				25				125			
データ種	a.v.	S	F1	F3	a.v.	S	F1	F3	a.v.	S	F1	F3	a.v.	S	F1	F3
HGB (g/dL)	16.9±0.6				16.6±0.6				14.5±0.5	**	▼		14.2±0.5	**	▼	
RBC (10 ⁴ /mm ³)	761±117				670±54				524±36	**	▼		412±54	**	▼	

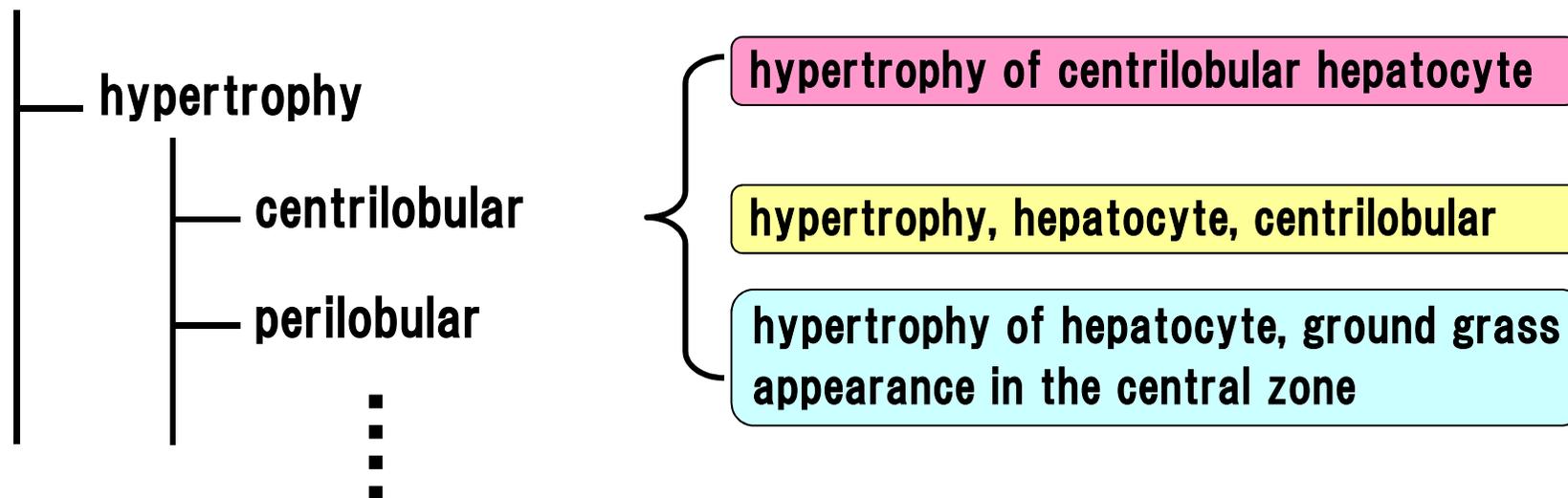
試験報告書DB（主な特徴②）

ラボ間での病理学用語のばらつきに対応するため病理学専門家による病理シソーラス*を開発し、検索システムに反映。

Liver

同義語の関連づけ

原文での用語



特定の病理所見で有意差が認められた物質を検索することが可能。

*Nishikawa, S. Yamashita, T. Imai, T. Yoshida, M. Sakuratani, Y. Yamada, J. Maekawa, A and Hayashi, M. 2010. Thesaurus for histopathological findings in publically available reports of repeated-dose oral toxicity studies in rats for 156 chemicals. J. Toxicol. Sci. 35: 295-298.

毒性作用機序DB（収載情報）

作用機序文献情報： 特定の臓器に対する毒性が強く認められた物質(54物質)について、その毒性の作用機序を示唆する実験データが、記載された文献の要約を収載(164文献)。

	溶血性 貧血	肝毒性	腎毒性	精巢 毒性	神経 毒性	膀胱 毒性	合計
物質数	29	13	7	9	2	1	54
文献数	76	41	13	26	7	1	164

作用機序解説文書： 多くの文献がある作用機序情報については、それらをまとめた解説文書を添付(4文書)：①Anilineによる溶血、②Ethylene glycol alkyl etherによる溶血*、③Allyl esterによる肝毒性、④Ethylene glycol alkyl etherによる精巢毒性

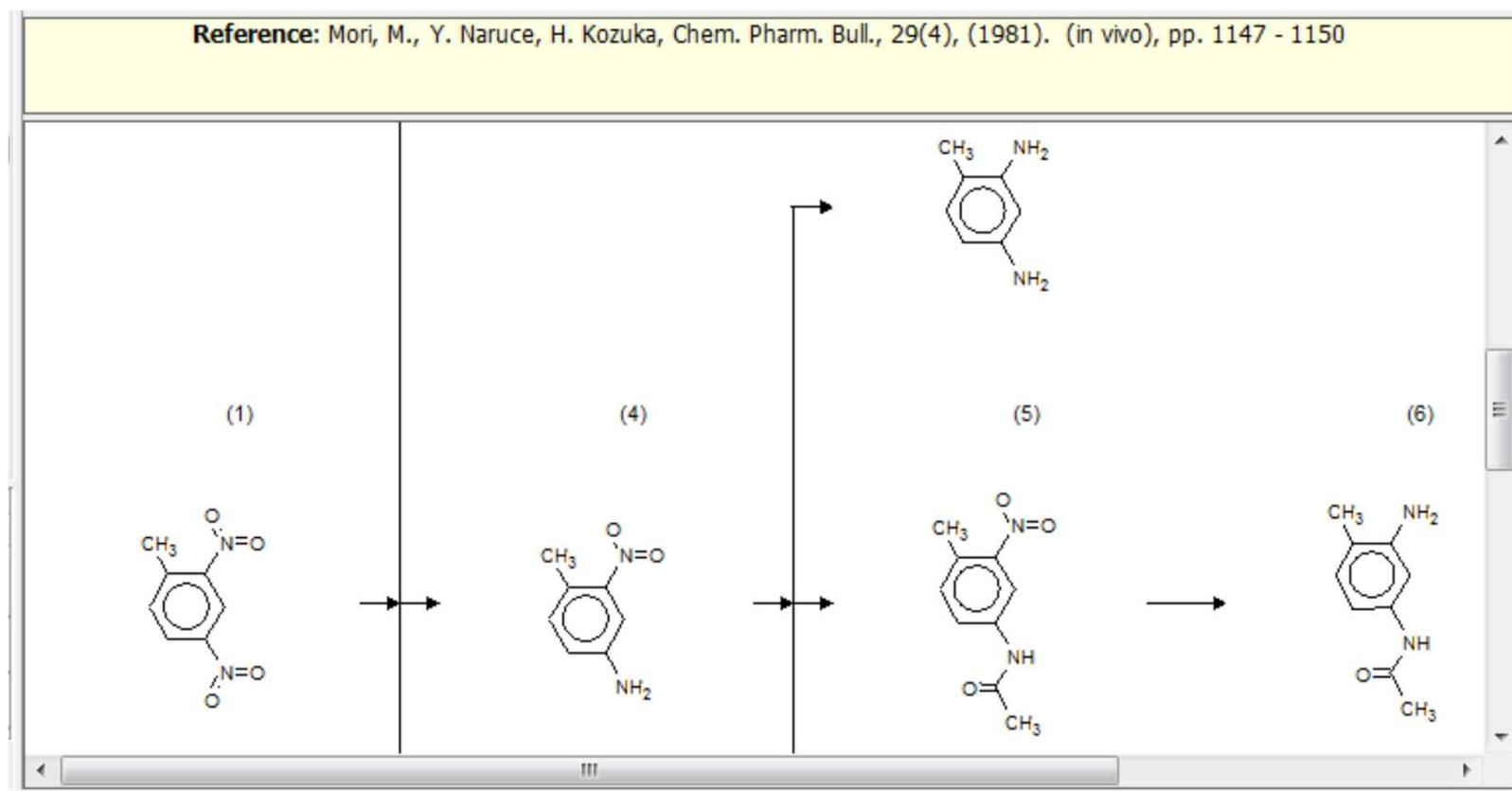
*Yamada, T. Tanaka, Y. Zhang, HQ. Hasegawa, R. Sakuratani, Y. Yamada, J.and Hayashi, M. 2012 A category approach to predicting the hemolytic effects of ethylene glycol alkyl ethers in repeated-dose toxicity. J. Toxicol. Sci. 37:503-515.

毒性作用機序DB（データ項目）

収載情報の分類	データ項目
A:物質情報	CAS. No., 物質名, 構造式
B:文献情報	レファレンス
C:試験方法情報	細胞株/動物種、実験デザイン、in vitro/ in vivo/ex vivo、濃度/投与量
D:作用機序関連情報	キーワード, 要約, 化学反応/代謝, トキシカント, 生体分子との相互作用, エフェクト, 標的細胞/組織/臓器, 有効濃度/投与量
E:その他	関連物質, 追加情報, 著者の機序的考察, 備考, 関連文献

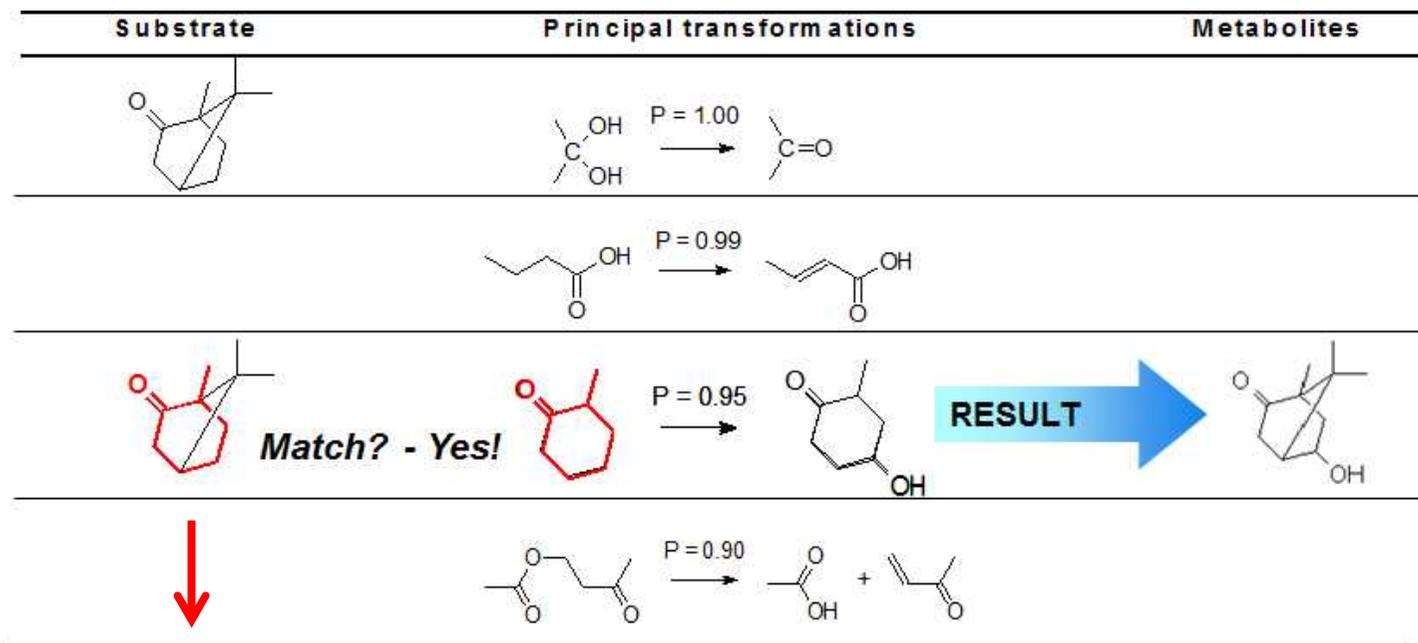
ラット代謝マップDB

試験報告書DBの物質又はその類似物質(800物質)について、主にラットにおける代謝物(*in vivo/in vitro*)の論文情報を収集し、代謝マップを構築しDB化(約1000マップ)。代謝物について構造式からの検索が可能。



ラット代謝シミュレータ

予測の原理*



開発した
シミュレータ

シミュレータ名	トレーニングセット (物質数)	感度 (%)	予測性 (%)
Rat <i>In Vitro</i> Sub-Cellular (Microsomal) Simulator	164	85	32
Rat <i>In Vitro</i> Cellular Simulator	101	90	52
Rat <i>In Vivo</i> Simulator	608	79	43

*Mekenyan, O.G. Dimitrov, S. Dimitrova, N. Dimitrova, G. Pavlov, T. Chankov, G. Kotov, S. Vasilev, K. and Vasilev, R. 2006. Metabolic activation of chemicals: in-silico simulation, SAR QSAR Environ. Res. 17:107-120.

ADME DB (収載情報)

1) ADME文献情報

試験報告書DBの物質(61物質)について、ヒト及び実験動物の体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)に関する実験データが記載された収載(約112文献)。各文献について32種類の項目をDB化。

生物種	ヒト	ラット	マウス	その他の生物種
文献数	18	77	14	35

2) ヒトP450代謝予測情報

試験報告書DBの物質(337物質)について、プロジェクトで開発した手法により予測したヒトP450(2E1, 1A2)による代謝物を収載。

ADME DB (データ項目)

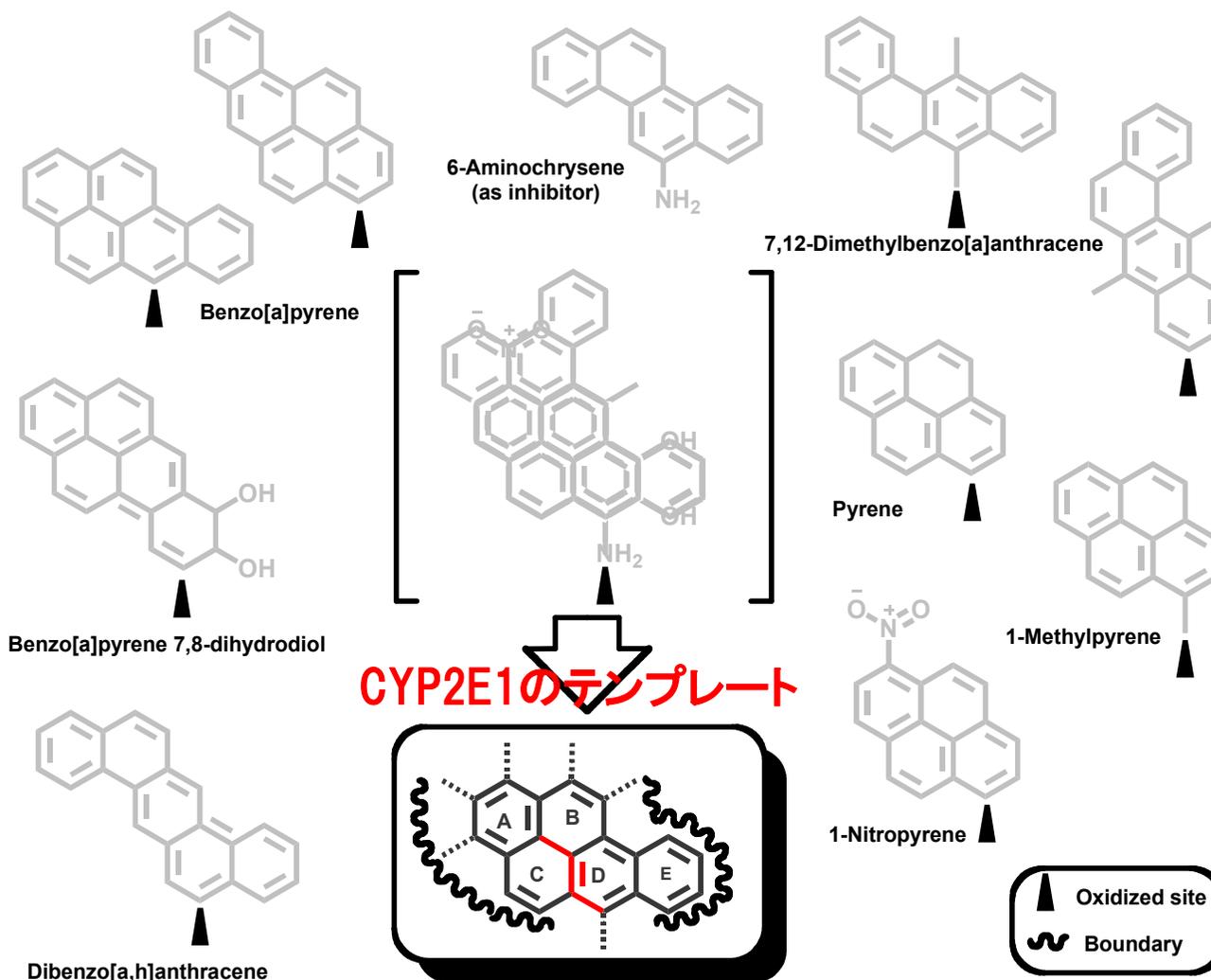
収載情報の分類	データ項目	
A:物質情報	CAS番号, 物質名, 構造式	
B:文献情報	レファレンス	
C:試験方法情報	細胞株/動物種, 試験デザイン, 濃度/投与量	
D:ADME情報	吸収	吸収率, Cmax, Tmax, トランスポーターの関与, 種差, 系統差, 性差
	分布	見かけの分布容積, 反復に伴う経時的変化, 脳→中枢作用, 脂肪組織→蓄積, 肝臓→酸化抱合代謝, 肝臓→胆汁糞尿排泄, 腎臓→尿中排泄, 腎臓→タンパク結合, 血液よりも高い濃度を示す臓器/器官, トランスポーターの関与, 種差, 系統差, 性差
	代謝	関連酵素系と分子種情報, 寄与率, 組織・細胞内画分別代謝, 代謝順位, Km, Vmax, 代謝物, 種差, 系統差, 性差
	排泄	排泄率, トランスポーターの関与, 種差, 系統差, 性差
	参考図表	
E:その他	相互作用, 酵素阻害, 酵素誘導試験の結果	
	毒性との関連性	
	関連物質情報	

ADME DB (ヒトP450代謝予測手法)

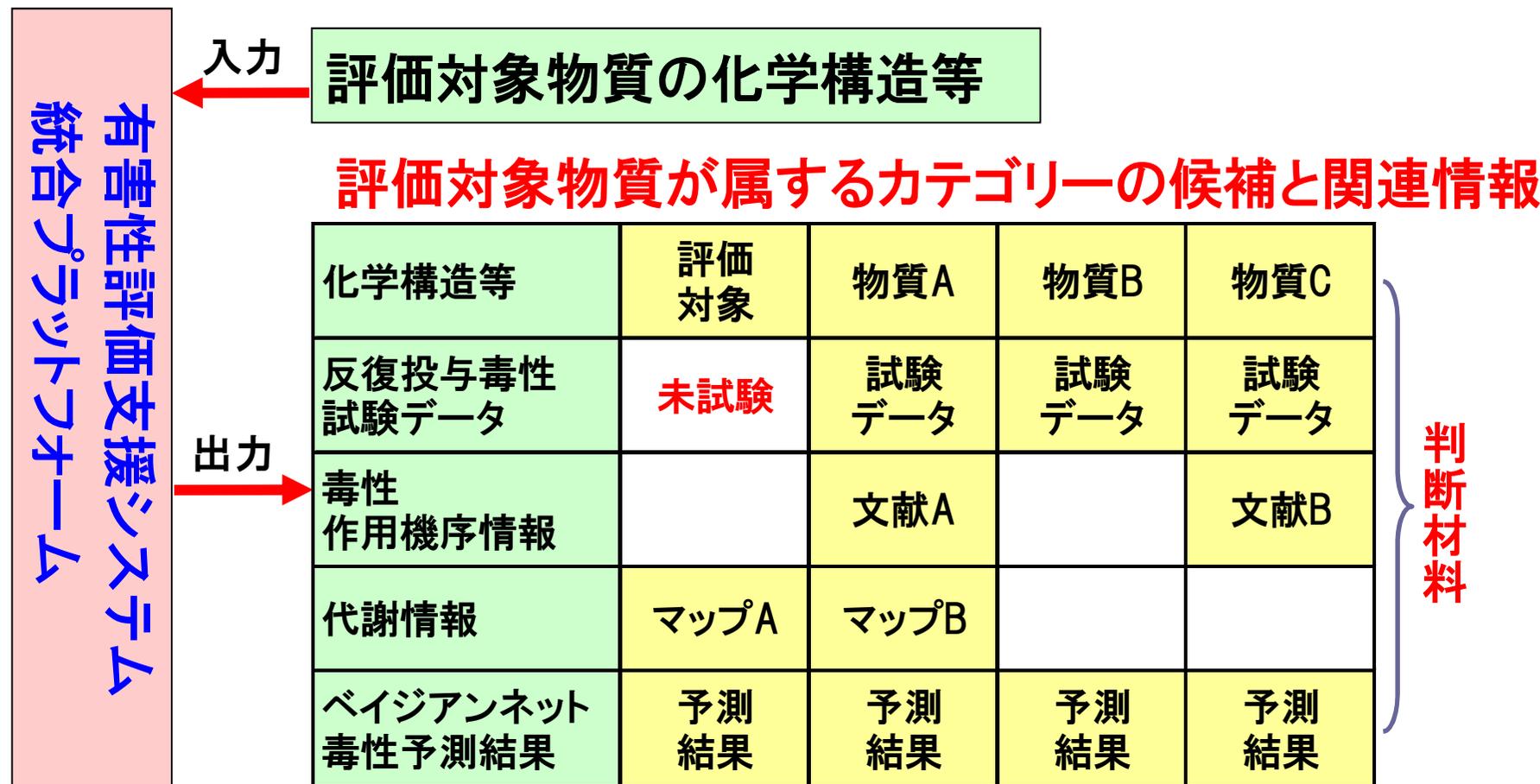
特定のP450の代謝データを基に、基質の構造から代謝部位を予測するためのテンプレートを作成。



テンプレートに評価対象物質を当てはめ、スコアを算出することにより代謝部位を予測



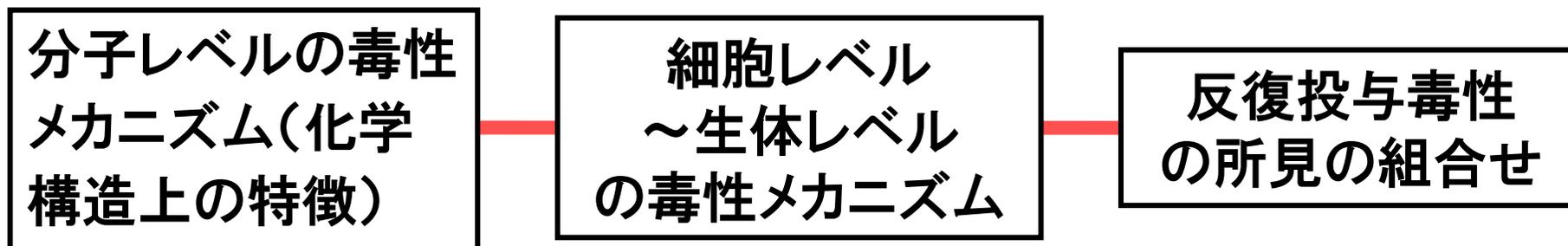
カテゴリーアプローチ支援機能



33種類のカテゴリーの領域を定義し、各カテゴリーを説明したレポートとともにシステムに登録(カテゴリーライブラリー)。

カテゴリー作成の方針

反復投与毒性におけるAdverse Outcome Pathwayを下記のように定義し、共通のAOPが想定できる物質群をカテゴリーとして捉える*。



- ・毒性・病理専門家の知見を基に、発現毒性の類似性を検討。
- ・HESS DB開発で集積・整理された詳細な情報をAOP作成の根拠として活用。

*Hayashi, M. and Sakuratani, Y. 2011. Hemolytic anemia induced by anilines and nephrotoxicity induced by 4-aminophenols. In: OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138, Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories: Annex 8.

カテゴリーライブラリー (1)

カテゴリー (影響)	物質数	各影響のLOEL (mg/kg/day)	信頼性ランク
Azobenzenes (溶血性貧血)	2	0.6±5.7	B
Imidazole-2-thione derivatives (甲状腺毒性)	2	5.5±5.8	B
Diphenyl disulfides (溶血性貧血)	1	30	B
Hydrazines (溶血性貧血)	2	20±127	B
Acrylamides (神経毒性)	2	21±111	B
Oximes (溶血性貧血)	3	23±7	B
Aliphatic nitriles (肝毒性)	4	33±46	B
Nitrobenzenes (溶血性貧血) *1	12	54±82	A
Hydroquinones (肝毒性)	2	55±64	B
p-Aminophenols (腎毒性)	2	63±476	B
Phenyl Phosphates (副腎脂質代謝障害)	4	70±34	C
Anilines (溶血性貧血) *2	18	72±40	A
4,4'-Methylenedianilines/Benzidines (胆管毒性)	5	75±156	B
Aliphatic/Alicyclic hydrocarbons (α 2u-グロブリン腎症)	6	76±100	C
Aromatic Hydrocarbons (肝毒性)	9	83±51	C
N-Alkyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine (溶血性貧血)	2	100	B

*1 Sakuratani, Y. Zhang, H. Q. Nishikawa, S. Yamazaki, K. Yamada, T. Yamada, J. and Hayashi, M. 2012. Categorization of nitrobenzenes for repeated dose toxicity based on adverse outcome pathways. SAR QSAR Environ. Res. (in press).

*2 Sakuratani, Y. Sato, S. Nishikawa, S. Yamada, J. Maekawa, A. and Hayashi, M. 2008. Category analysis of the substituted anilines studied in a 28-day repeat-dose toxicity test conducted on rats: Correlation between toxicity and chemical structure. SAR QSAR Environ. Res. 19:681-696.

カテゴリーライブラリー (2)

カテゴリー (影響)	物質数	各影響のLOEL (mg/kg/day)	信頼性ランク
Halobenzenes (腎毒性)	9	101±79	A
Nitrobenzenes (肝毒性) *1	12	108±96	C
Ethyleneglycol Alkylethers (溶血性貧血)	5	110±192	A
Organophosphates (神経毒性)	7	116±98	A
Anilines (肝毒性)	18	146±70	C
Aliphatic amines (粘膜刺激)	6	148±202	C
Halobenzenes (肝毒性) *3	9	151±129	A
Benzene or Naphthalene sulfonic acid (Less susceptible)	13	223±355	C
Ethyleneglycol Alkylethers (精巢毒性)	2	231±2077	B
Nitrobenzenes (精巢毒性)	4	237±278	C
p-Alkylphenols (肝毒性)	7	250±381	A
o-/p-Aminophenols (溶血性貧血)	3	254±606	B
Benzain sulfonamide (尿路障害)	2	310±2414	B
Nitrophenols/Halophenols (ミトコンドリア機能障害)	13	314±218	C
Phenols (粘膜刺激性)	25	405±231	C
Halogenated Aliphatic Compounds (肝毒性)	17	533±756	C
Phthalate esters (精巢毒性)	3	886±1466	C

*3 Sakuratani, Y. Zhang, H. Q. Nishikawa, S. Yamazaki, K. Yamada, T. Yamada, J. Gerova, K. Chankov, G. Mekenyan, O. and Hayashi, M. 2012. Hazard Evaluation Support System (HESS) for Predicting Repeated Dose Toxicity Using Toxicological Categories. SAR QSAR Environ. Res. (in press).

ベイジアンネット毒性推定システムの構築

試験報告書DBの反復投与毒性試験データ

データマイニング手法（カスケードモデル¹⁾）による解析

BAS知識ベース
(特定の毒性を発現する特徴的構造)

Web公開中
(関学 BASiC²⁾)

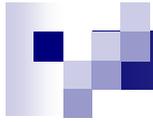
毒性学者の知識

ベイジアンネット毒性推定システム
(ToxBay)

カテゴリーアプローチと異なる観点
からの検討。広範囲な物質へ対応。

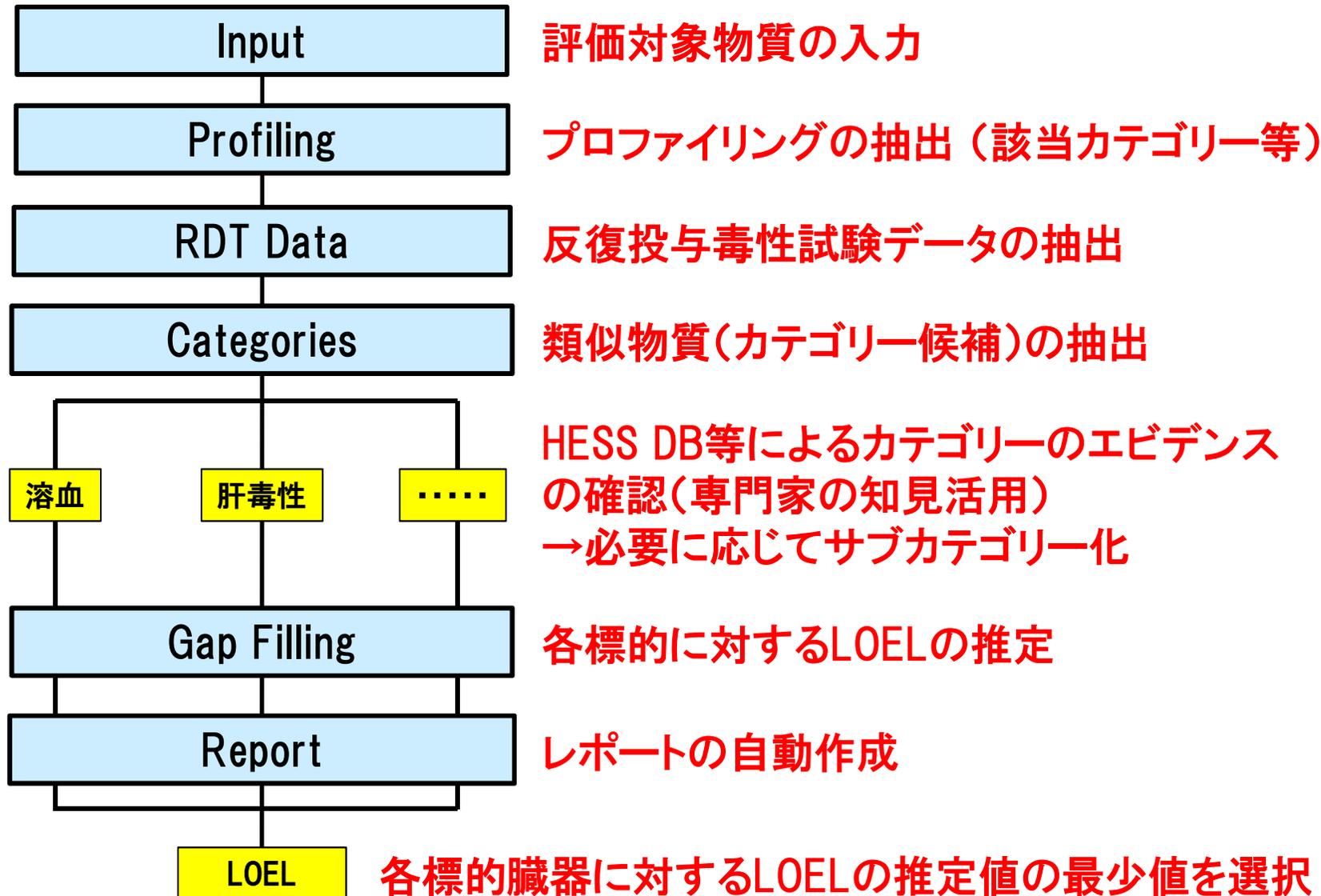
1) Okada, T. 2007. Mining from chemical graphs. In: Mining Graph Data, Cook, D.J. and Holder, L.B. eds., Wiley-Interscience, Chap.14, pp.347-379.

2) <http://www.dm-lab.ws/BASiC/index.php>



3. HESSによる反復投与毒性の評価

HESSによる反復投与毒性のデータギャップ補完の ワークフロー(OECD (Q)SAR Toolboxに準拠)



Hazard Evaluation Support System

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Input

Profiling

RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline
CAS No 367-25-9
SMILES c1(N)c(F)cc(F)cc1
to data matrix ->

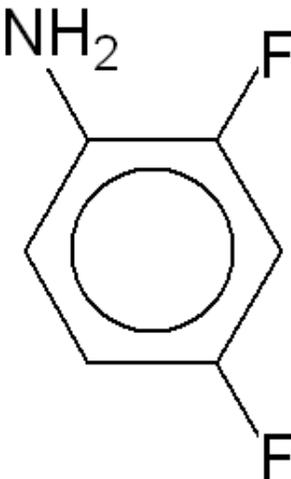
評価対象物質の入力

Set target Add to post-targets list CAS# Chemical name Drawing RDT tests Database User List

Load DB Load Inventory

CAS # 36725-9 Search

Chemical name: 2,4-difluoroaniline



1 Single chemical

Developed by LMC, Bulgaria

33

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Hazard Evaluation Support System

Input
Profiling
 RDT Data
 Categories
 Gap Filling
 Report
 Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline
 CAS No 367-25-9
 SMILES c1(N)c(F)cc(F)cc1
 to data matrix ->

2,4-difluoroaniline structure

Show Boundaries Apply New Scheme

Profiling methods

- Lipinski Rule Oasis
- Organic functional groups
- Organic functional groups (nested)
- Organic functional groups (US EPA)
- Organic functional groups, Norbert
- Study No. (Link to SSRDT)
- Chemical No. (Link to HESS DB)
- RDT Report No.
- CSCL Class
- Rat Liver Metabolism Database

Toxicological

- Repeated dose (HESS)

Custom

- HESS Chemical Class

Metabolism

Documented

- Observed Rat Liver metabolism

Simulated

- Dissociation simulation
- Liver Metabolism Simulator
- NEDO In Vitro Rat Cellular Metaboli
- NEDO In Vitro Rat Microsomal Met-

Filter endpoint tree... 1 (Target)

Structure

Substance Identity

Profile

- Study No. (Link to SSRDT)
- Chemical No. (Link to HESS DB)
- RDT Report No.
- CSCL Class
- Rat Liver Metabolism Database
- Repeated dose (HESS)
- HESS Chemical Class

Root of map No. 901

- Anilines (Hemolytic anemia with met...)
- Anilines (Hepatotoxicity) Rank C
- Halobenzenes
- Primary anilines

反復投与毒性のカテゴリーライブラリー

プロファイリングの抽出 (該当カテゴリー等)

評価対象物質はアニリン類の溶血性貧血及び肝毒性カテゴリーに該当

1 Single chemical

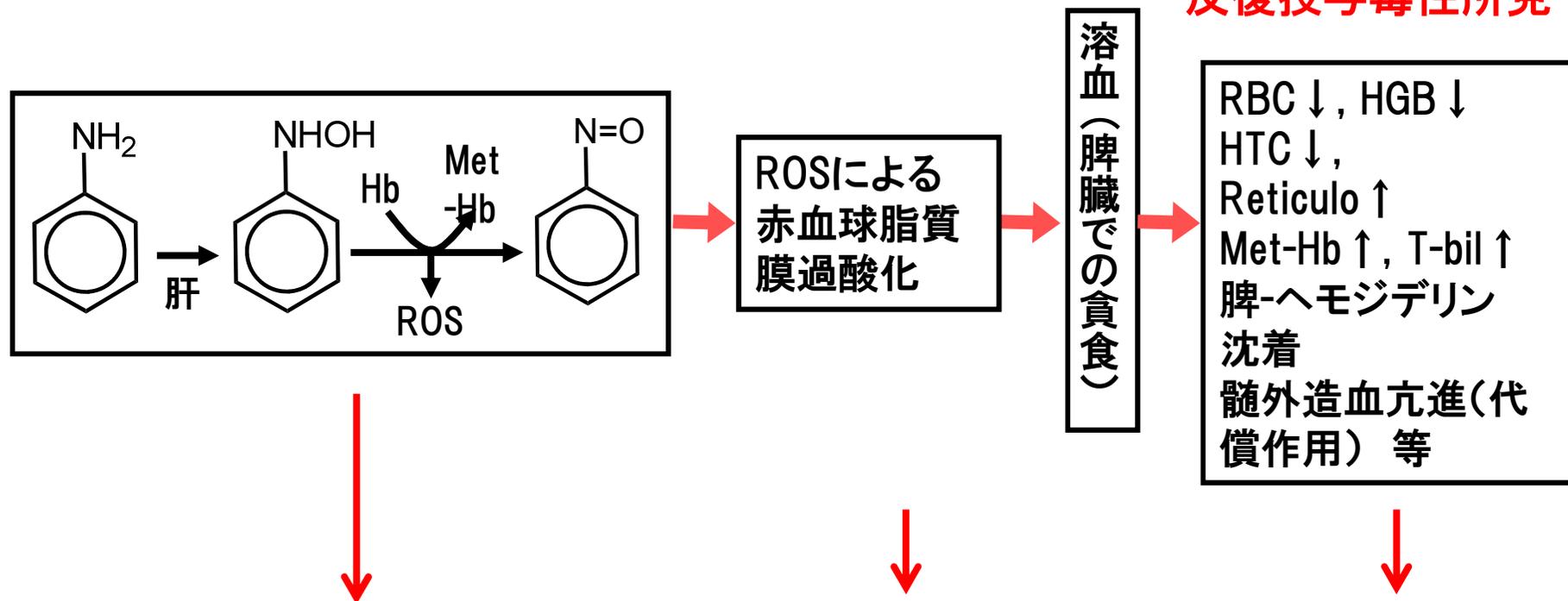
Developed by LMC, Bulgaria

34

カテゴリーレポートに記述されている情報(抜粋)

アニリン類の溶血性貧血に関するAOP

分子→細胞→生体レベルの毒性メカニズム



関連する
反復投与毒性所見

データベースで類似物質の各キーイベントに対するエビデンスを確認する(カテゴリーメンバーとしての妥当性の根拠)

Hazard Evaluation Support System

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Input

Profiling

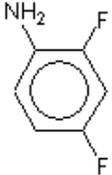
RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

Metabolism



Chemical name: 2,4-difluoroaniline

CAS No 367-25-9

SMILES c1(N)c(F)cc(F)cc1

to data matrix ->

反復投与毒性試験データの抽出

Gather

Databases

Biomarker DB

HESS Repeated Dose Toxicity

HESS Repeated Dose Toxicity (CSCL New Chemicals)

Filter endpoint tree...

Structure

この物質はデータなし

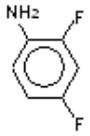
NEDO HESS No data found. OK

Substance Identity

Profile

- Study No. (Link to SSRDT)
- Chemical No. (Link to HESS DB)
- RDT Report No.
- CSCL Class
- Rat Liver Metabolism Database
- Repeated dose (HESS)
- HESS Chemical Class

1 (Target)



Root of map No. 901

Anilines (Hemolytic anemia with met...)

Anilines (Hepatotoxicity) Rank C

Halobenzenes

Primary anilines

1 Single chemical

Developed by LMC, Bulgaria

36

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Hazard Evaluation Support System

Input Profiling RDT Data **Categories** Gap Filling Report Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline
 CAS No: 367-25-9
 SMILES: c1(N)c(F)cc(F)cc1
 to data matrix ->

類似物質(カテゴリー候補)の抽出

Define
 Subcategorize
 Combine Categories

Grouping methods
 Effect similarity
 Study No. (Link to SSRDT)
 Chemical No. (Link to HESS DB)
 RDT Report No.
 CSCL Class
 Rat Liver Metabolism Database
Toxicological
 Repeated dose (HESS)
Custom
 HESS Chemical Class

Defined Categories
 Document 1
 [16] Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia)

Delete Delete All

Filter endpoint tree... 1 (Target) 2

Structure

☑ Substance Identity
 ☑ Repeated Dose Toxicity (15/9490)
 ☐ Profile
 Study No. (Link to SSRDT)
 Chemical No. (Link to HESS DB)
 RDT Report No.
 CSCL Class
 Rat Liver Metabolism Database
 Repeated dose (HESS)
 HESS Chemical Class

Root of map No. 901
 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia)
 Anilines (Hepatotoxicity) Rat Liver Metabolism Database
 Halobenzenes
 Primary anilines

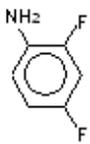
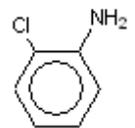
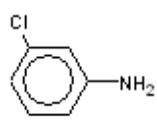
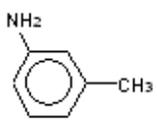
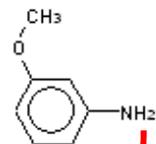
M: 10 mg/L

評価対象物質と同じカテゴリーに属し、実測試験データがある物質を類似物質として抽出

15種類の類似物質を抽出

16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Developed by LMC, Bulgaria 37

反復投与毒性試験データの表示

(Target)	2	3	4	5
				
評価対象物質	類似物質			
	(アニリン溶血性貧血カテゴリー)			
	M: 40 mg/kg/day, 160...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day, ...	M: 60 mg/kg/day, 3...
	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 100 mg/kg/day, ...	M: 300 mg/kg/day, ...
	M: 80 mg/kg/day, 160...	M: 20 mg/kg/day, 2...		
	赤血球数の低下に対するLOEL			
RBC↓ (13/22)	M: 20 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
HGB↓ (14/26)	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
HTC↓ (13/23)	M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...		M: 300 mg/kg/day
	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...		
	M: 20 mg/kg/day, 20 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...		
	M: 20 mg/kg/day, 80 ...	M: 20 mg/kg/day, 4...		
	M: 40 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 60 mg/kg/day, 6...
			M: 300 mg/kg/day	M: 12 mg/kg/day
	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day
	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 20 mg/kg/day, 2...	M: 300 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day
		M: 160 mg/kg/day		

評価対象物質

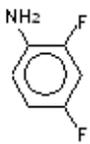
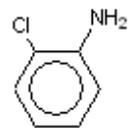
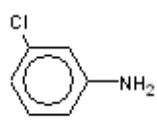
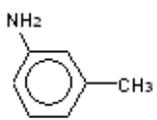
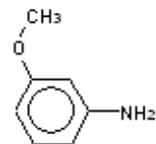
類似物質

(アニリン溶血性貧血カテゴリー)

赤血球数の低下に対するLOEL

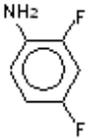
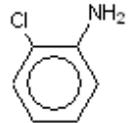
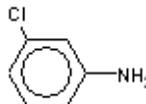
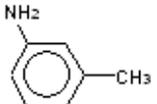
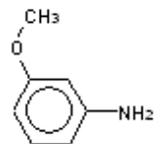
483の項目で表現
反復投与毒性の所見を

反復投与毒性試験 データの表示 (フィルター機能)

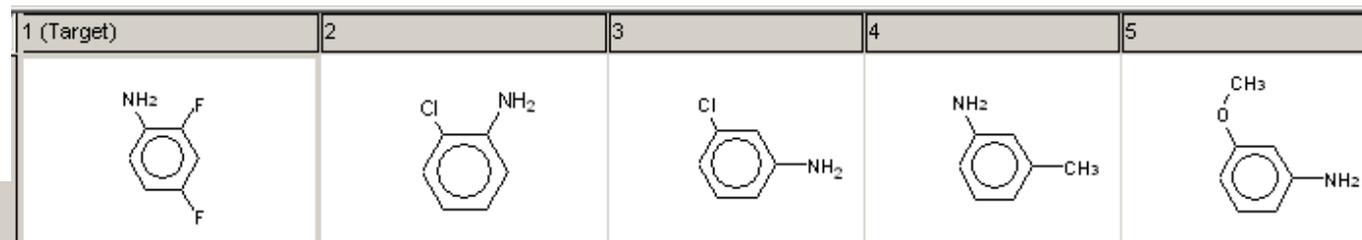
(Target)	2	3	4	5	
					
	溶血性貧血に対するLOEL				
LOEL	Min	M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day
Blood Chemical Examination					
Blood Serum (Bilirubin)					
T. Bilirubin↑ (8/13)			M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	
Hematological Examination					
Blood Cell (Erythrocyte)					
RBC↓ (13/22)	M: 20 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	
HGB↓ (14/26)	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	
HTC↓ (13/23)	M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	
Reticulocyte↑ (11/19)	M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...		M: 300 mg/kg/day	
Methemoglobin↑ (9/16)	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...			
Histopathological Findings					
Liver					
Pigmentation (Hemosiderin) (3/6)	M: 160 mg/kg/day, 16...				
Pigmentation (Other) (2/3)					
Extramedullary Hematopoi... (1/2)					
Spleen					
Pigmentation (Hemosiderin) (8/14)	M: 80 mg/kg/day, 160...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day	
Pigmentation (Other) (8/12)			M: 30 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	
Congestion (3/5)		M: 10 mg/kg/day, 2...			
Extramedullary Hematopo... (9/16)	M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...			
Organ Weights					
Spleen					
Absolute Organ Weight↑ (12/20)	M: 40 mg/kg/day, 40 ...	M: 20 mg/kg/day, 2...		M: 300 mg/kg/day	
Relative Organ Weight↑ (3/5)	M: 40 mg/kg/day, 40 ...	M: 20 mg/kg/day, 4...			
NOEL (15/362)	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...	
Profile					

フィルター機能により溶血性貧血に関連する所見のみを表示。(カテゴリーに登録した所見のセットを利用することが可能)

試験報告書DB へのリンク

	1 (Target)	2	3	4	5
					
Min		M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 30 mg/kg/day M: 100 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day M: 60 mg/kg/day
Blood Chemical Examination (8/13)					
Hematological Examination					
Blood Cell (Erythrocyte)					
RBCJ (13/22)		M: 20 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
HGBJ (14/26)		M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
HTCJ (13/23)		M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day
Reticulocyte (11/19)		M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day
DOSE	mg/kg	0	10	20	40
Experim...		10	10	9	10
		mean SD si... F1 F3			
RBC	10 ⁶ /μL	7.78 0.08	7.74 0.05	7.53 0.06 ** ▽	7.34 0.08 ** ▽
HCT(PCV)	%	45.2 0.4	45.1 0.4	44.4 0.4	44.2 0.4
HGB	g/dL	15.7 0.1	15.6 0.1	15.2 0.1 * ▽	15.0 0.2 ** ▽
MCV	fL	58.1 0.2	58.3 0.3	59.0 0.4	60.2 0.2 **
MCH	pg	20.2 0.1	20.2 0.1	20.1 0.1	20.5 0.2
MCHC	g/dL	34.7 0.2	34.6 0.2	34.2 0.3	34.1 0.2
Met-Hgb	g/dL	0.37 0.04	0.54 0.03 ** Δ	0.83 0.02 ** Δ	1.53 0.07 ** Δ
Rat Liver Metabolism Database		Root of map No. 901	Root of map No. 248 Metabolite in map No....	Root of map No. 249 Metabolite in map ... Metabolite in map ...	Root of map No. 356 N/A
Repeated dose (HESS)		Anilines (Hemolytic ane... Anilines (Hepatotoxicity...	Anilines (Hemolytic ane... Anilines (Hepatotoxicit...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...
HESS Chemical Class		Halobenzenes Primary anilines	Halobenzenes Primary anilines	Halobenzenes Primary anilines	Primary anilines Primary anilines

毒性作用機序DB へのリンク



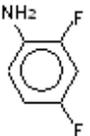
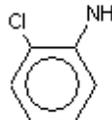
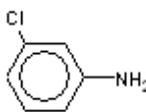
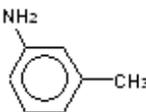
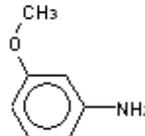
- ☑ Substance Identity
- ☑ Repeated Dose Toxicity
 - ☐ LOEL
 - ☑ Blood Chemical Examination
 - ☐ Hematological Examination
 - ☐ Blood Cell (Erythrocyte)
 - RBC↓
 - HGB↓
 - HTC↓
 - Reticulocyte↑
 - Methemoglobin↑
 - ☑ Histopathological Findings
 - ☑ Organ Weights
 - ☑ NOEL
- ☐ Profile
 - Study No. (Link to SSRDT)
 - Chemical No. (Link to HESS DB)
 - RDT Report No.
 - CSCL Class
 - Rat Liver Metabolism Database
 - Repeated dose (HESS)
 - HESS Chemical Class

	viewID	Reference	Key Words	Summary
<input type="checkbox"/>	301-1	Nomura A. Studies on sulphemoglobin formation by various drugs (1). Folia Pharmacol Jap. 1975; May;71 (4): 351-365. PMID: 1237450	Erythrocyte; Met-Hb formation; in vivo	Met-Hb and sulphemoglobin formations were induced by administration of 2-chloroaniline to mice. Maximum plasma concentration time of Met-Hb was 30 min, and Met-Hb was almost completely eliminated at 1 h after a
<input type="checkbox"/>	301-2	Sabbioni G. Hemoglobin binding of monocyclic aromatic amines: Molecular dosimetry and quantitative structure activity relationships for the N-oxidation. Chem Biol Interact. 1992; Jan;81 (1-2): 91-118. PMID: 1730150	Erythrocyte; Covalent binding to hemoglobin; in vivo	Hemoglobin adducts were observed after administration of 2-chloroaniline to rats. The hemoglobin binding index was 0.5 ± 0.1.

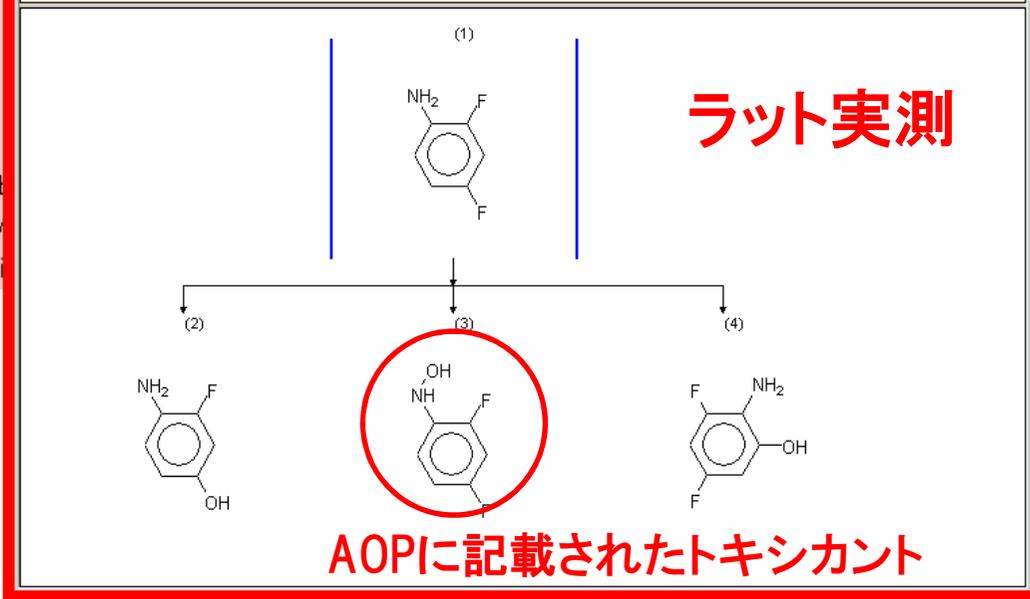
	312	313	201	224
	301	302	196	218
	301	301	199	222
	Designated (Type II M...	Designated (Type II...	Designated (Type II...	Designated (Type II...
Root of map No. 901	Root of map No. 248 Metabolite in map No....	Root of map No. 249 Metabolite in map ... Metabolite in map ...	Root of map No. 356	N/A
	Anilines (Hemolytic ane... Anilines (Hepatotoxicity...	Anilines (Hemolytic an... Anilines (Hepatotoxicit...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...
	Halobenzenes Primary anilines	Halobenzenes Primary anilines	Halobenzenes Primary anilines	Primary anilines Primary anilines

ラット代謝マップDB へのリンク

- Substance Identity
- Repeated Dose Toxicity (15/564)
- Profile
 - Study No. (Link to SSRDT)
 - Chemical No. (Link to HESS DB)
 - RDT Report No.
 - CSCL Class
- Root of map No. 901
- Rat Liver Metabolism Database
- Repeated dose (HESS)
- HESS Chemical Class
- Metabolism
 - NEDO In Vitro Rat Cellular Metabolism
 - NEDO In Vitro Rat Microsomal Metabolism
 - NEDO In Vivo Rat Metabolism Studies

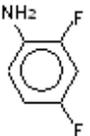
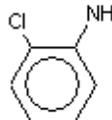
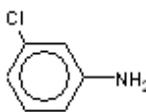
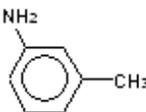
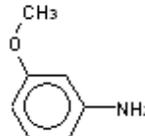
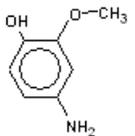
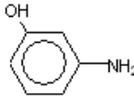
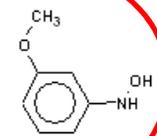
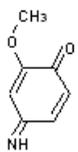
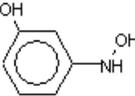
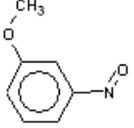
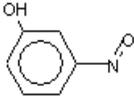
(Target)	2	3	4	5
				
	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...
	312	313	201	224
	301	302	196	218
	301	301	199	222
	Designated (Type II M...	Designated (Type II...	Designated (Type II...	Designated (Type II...
Root of map No. 901	Root of map No. 248	Root of map No. 249	Root of map No. 356	N/A
	Metabolite in map No....	Metabolite in map ...	Metabolite in map ...	

Reference: Cnubben, N., J. Vervoot, M. Boersma, I. Rietjens, Biochem. Pharmacol., 49(9), (1995). (in vitro), pp. 1235 - 1248

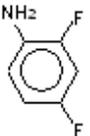
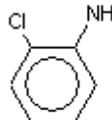
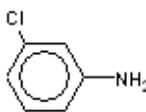
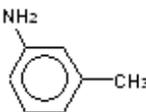
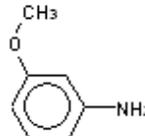


hemolytic...	Anilines (Hemolytic...
hepatotox...	Anilines (Hepatotox...
anilines	Primary anilines
tes	5 metabolites
lites	8 metabolites
tes	8 metabolites

ラット代謝マップDB へのリンク

Target)	2	3	4	5	
					
1	2	3	4	5	
CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: Phenols	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: Phenols	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: (N/A)	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: (N/A)	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: (N/A)	
		$H_2C=O$			
6	7	8			
CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: Phenols	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: (N/A)	CAS# N/A Rat Liver Metabolism Database Repeated dose (HESS): (N/A) HESS Chemical Class: Phenols			
					
ラット予測					
Metabolism					
NEDO In Vitro Rat Cellular Metabolism	0 metabolites	2 metabolites	2 metabolites	8 metabolites	5 metabolites
NEDO In Vitro Rat Microsomal Meta...	5 metabolites	7 metabolites	13 metabolites	21 metabolites	8 metabolites
NEDO In Vivo Rat Metabolism Simul...	2 metabolites	5 metabolites	9 metabolites	9 metabolites	8 metabolites

ADME DB へのリンク

1 (Target)	2	3	4	5
				
	M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...
	312	313	201	224
	301	302	196	218
	301	301	199	222
	Designated (Type II M...	Designated (Type II...	Designated (Type II...	Designated (Type II...

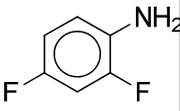
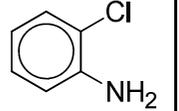
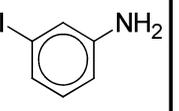
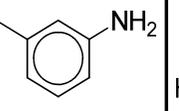
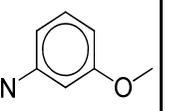
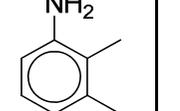
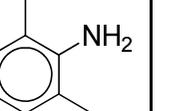
- Substance Identity
- Repeated Dose Toxicity (15/564)
- Profile
 - Study No. (Link to SSRDT)
 - Chemical No. (Link to HESS DB)
 - RDT Report No.
 - CSCL Class
- Rat Liver Metab
- Repeated dose
- HESS Chemical
- Metabolism
 - NEDO In Vitro
 - NEDO In Vitro
 - NEDO In Vivo

Chem_No.			196
Disposition	Metabolism	Related enzyme and molecular information	CYP2E1
Disposition	Metabolism	Contribution ratio	
Disposition	Metabolism	Metabolism of Organ or Cellular fraction	
Disposition	Metabolism	Metabolic priority	1 a) Methyl oxidation (score=20) 1 b) N-Oxidation (score=20) 2) 4-Oxidation (score=15)
Disposition	Metabolism	Km	
Disposition	Metabolism	Vmax	
Disposition	Metabolism	Metabolite	1 a) (3-aminophenyl)methanol; 1 b) N-m-tolylhydroxylamine; 2) 4-amino-2-methylphenol;

ヒト予測

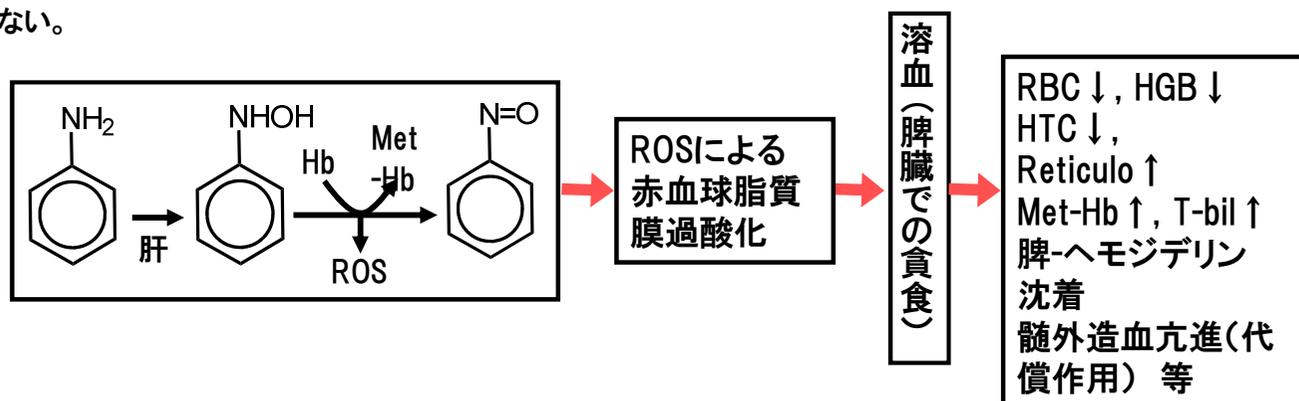
毒性のヒトへの外挿性のエビデンス

カテゴリーの根拠として取得した情報

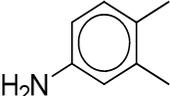
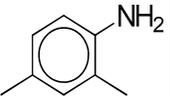
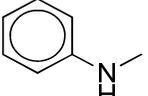
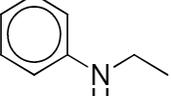
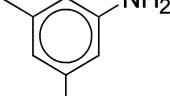
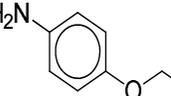
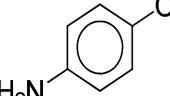
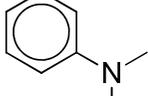
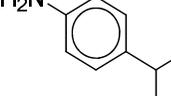
DB	項目	評価対象	2	3	4	5	6	7
								
試験報告書 DB	全身LOEL (mg/kg/day)		10	10	30	2.4	12	40
	溶血LOEL (mg/kg/day)		10	10	30	2.4	60	160
作用機序 DB	Met-Hb生成	-	●	●	-	-	●	●
	Hb結合	-	●	●	●	-	-	●
代謝DB	N水酸化(ラット実測)	●	-	●	-	-	-	-
	N水酸化(ラット予測)	●	●	●	●	●	●	●
ADME DB	N水酸化(ヒト予測)		● (1)	● (1)	● (1)	● (1)	● (1)	- ※1
カテゴリー	溶血(親物質)	●	●	●	●	●	●	●

() 内の数字は、ADME DB上に掲載しているスコアの順位(当該物質内)を表したものの。

※1 テンプレートに乗せることができ、スコアも計算可能だが、トップのスコアとの差が大きいため、ほとんどその反応に進まないと解釈し、ADME DB には掲載していない。



カテゴリーの根拠として取得した情報（続き）

8	9	10	11	12	13	14	15	16
								
50	2	5	5	60	40	5	31	20
250	2	5	5	60	40	5	31	20
●	-	●	●	●	●	-	-	-
●	-	●	●	●	●	-	-	-
-	●	-	-	-	-	●	-	-
●	●	●	●	●	●	●	●	●
● (1) ※2	● (2)	● (1)	● (2)	● (2)	● (1)	● (1)	-	
●	●	●	●	●	●	●	●	●

※2 ADME DB には unstable と注釈つき

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Hazard Evaluation Support System

Input Profiling RDT Data Categories **Gap Filling** Report Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline
 CAS No: 367-25-9
 SMILES: c1(N)c(F)cc(F)cc1
 to data matrix ->

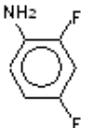
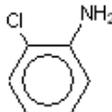
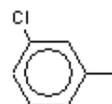
データギャップ補完

確定した類似物質→

Data Gap Filling Method
 Read-across
 Trend analysis
 (Q)SAR models
 Apply

Target Endpoint
 Repeated Dose Toxicity LOEL

Filter endpoint tree... 1 (Target) 2 3

Structure	1 (Target)	2	3
			
<ul style="list-style-type: none"> Substance Identity Repeated Dose Toxicity <ul style="list-style-type: none"> LOEL Min <ul style="list-style-type: none"> Blood Chemical Examination <ul style="list-style-type: none"> Blood Serum (Bilirubin) <ul style="list-style-type: none"> T. Bilirubin↑ (8/13) Hematological Examination <ul style="list-style-type: none"> Blood Cell (Erythrocyte) <ul style="list-style-type: none"> RBC↓ (13/22) HGB↓ (14/26) HTC↓ (13/23) Reticulocyte↑ (11/19) Methemoglobin↑ (9/16) Histopathological Findings (12/58) Organ Weights (12/25) NOEL (15/362) Profile 			
		M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day
		M: 20 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 20 mg/kg/day, 40 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 80 mg/kg/day, 80 ...	M: 10 mg/kg/day
		M: 40 mg/kg/day, 40 ...	M: 20 mg/kg/day
		M: 10 mg/kg/day, 10 ...	M: 10 mg/kg/day

データギャップ補完は、各影響に対してや、その組み合わせに対して行うことができる。
 この場合、フィルター機能を利用し、溶血性貧血に関連する所見の最小値に対し、データギャップ補完を行う。

16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Developed by LMC, Bulgaria 47

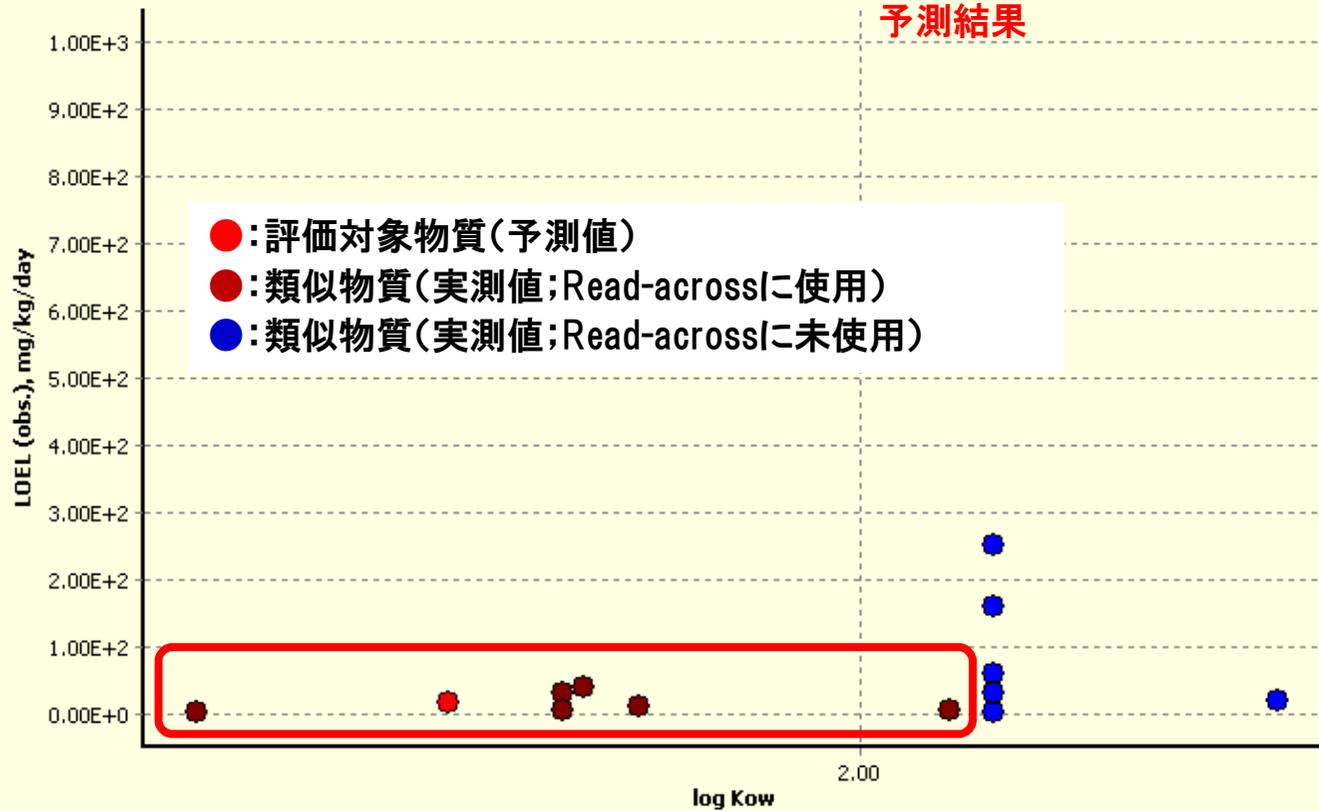
データギャップ 補完 (結果)

1 (Target)	2	3	4	5	6
<chem>Nc1ccc(F)c(F)c1</chem>	<chem>Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	48 <chem>Cc1ccc(N)cc1</chem>	<chem>COC1=CC=C(N)C=C1</chem>	
(15/202) Min	M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day	M: ...

Descriptors Prediction

Read across prediction of LOEL,
taking the average from the nearest 7 neighbours, based on 7 data points from 7 neighbour chemicals,
Observed target value: N/A, Predicted target value: 14.6 mg/kg/day

予測結果



Accept prediction

Return to matrix

+ Select/filter data

+ Selection navigation

- Gap filling approach

Read-across

Trend analysis

+ Descriptors/data

+ Model/(Q)SAR

+ Calculation options

+ Visual options

+ Information

+ Miscellaneous

Descriptor X: log Kow

ToxBayへのリンク

Report System
Reset Options

Input

Profiling

RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

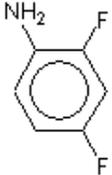
Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline

CAS No 367-25-9

SMILES c1(N)c(F)cc(F)cc1

to data matrix ->



Data Gap Filling Method

Read-across

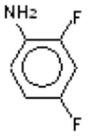
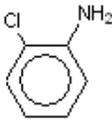
Trend analysis

(Q)SAR models

Apply

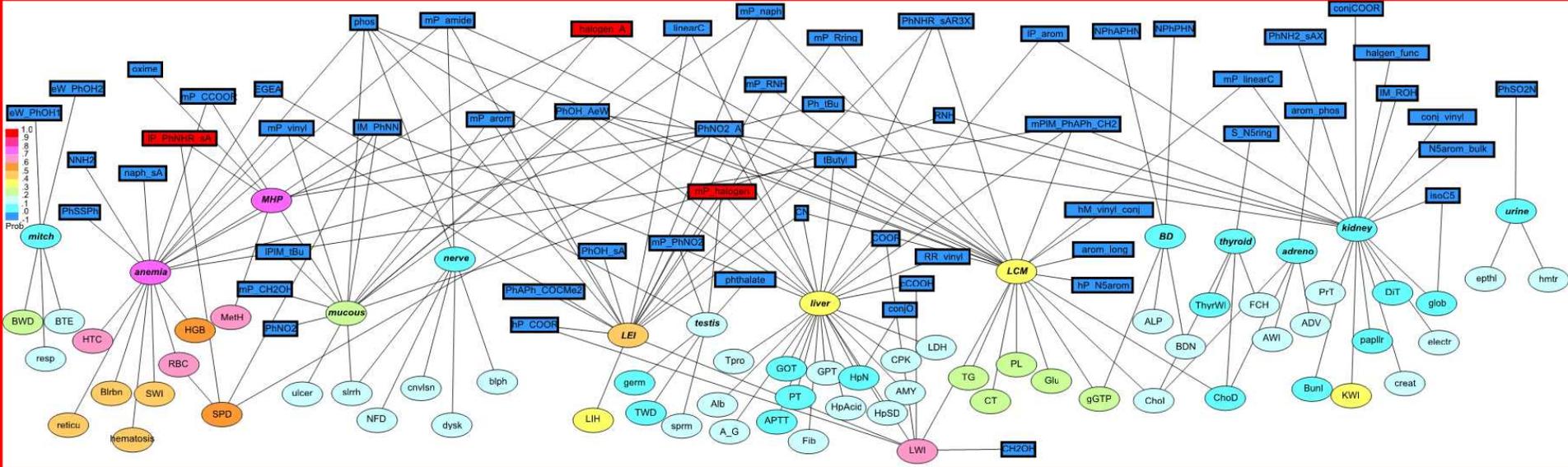
Filter endpoint tree...

Structure

	1 (Target)	2
		
	(15/632) R: 14.6 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day, 1
	(15/8858)	M: 10 mg/kg/day, 1

カテゴリーアプローチとは異なる観点からの予測

- ① 溶血性貧血が高い確率で起こる(80~90%)。
- ② 溶血性貧血と比較し、他の毒性が発現する確率は低い。



16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobin)
Developed by LMC, Bulgaria
STOP

Hazard Evaluation Support System

Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Input Profiling RDT Data Categories Gap Filling **Report** Metabolism

Chemical name: 2,4-difluoroaniline
CAS No 367-25-9
SMILES c1(N)c(F)cc(F)cc1
to data matrix ->

レポートの作成

これまでの操作内容が記録されており、レポートを自動的に作成することができる。

Prediction [1]

Prediction of LOEL for 2,4-difluoroaniline

NEDO HESS prediction based on read-across

Prediction of LOEL for 2,4-difluoroaniline

Available data to report

- Predictions
 - [1] NEDO HESS prediction for LOEL
- (Q)SARs
- Categories

Available report templates

16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Developed by LMC, Bulgaria 50

HESS DB (検索条件)

HESS DBは単独のDBとしても利用可能

アニリン類で肝臓細胞肥大が認められたもの(審議会判定)

The screenshot shows the HessDB_Search application window. The 'Search Conditions' tab is active, displaying a tree view of conditions on the left and a table of selected conditions on the right. The 'centrilobular (86,2)' condition is highlighted in the tree view. The table on the right shows two conditions: 1. Chemical Name: *aniline; 2. Histopathology: [Finding] Liver, hypertrophy, centrilobular [Difference check] F3. The 'F3' checkbox is checked. The 'Add' button is visible at the bottom left.

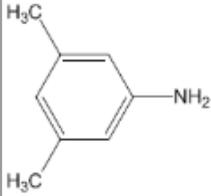
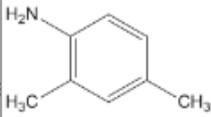
No.	Type	Conditions
1	Chemical Name	*aniline
2	Histopathology	[Finding] Liver, hypertrophy, centrilobular [Difference check] F3

HESS DB (検索結果)

Search Results | Search Conditions

Results : 2

Select All | Cancel All | Add to Study_View | Delete from Study_View

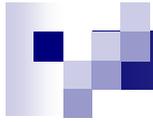
	Chem...	Chemical Data	Structure	Study Lin...	Adme...	Mech...	No.	Type	Conditions
<input type="checkbox"/>	53	[Cas_No.] 108-69-0 [Name] 3,5-xylidine		54<28*>	53[6]	53[3]	1	Chemical Name	*aniline
<input type="checkbox"/>	157	[Cas_No.] 95-68-1 [Name] 2,4-Dimethylaniline		156<28>	157[1]		2	Histopathol	[Finding] Liver ,hypertrophy ,centrilobular [Difference check] F3





試験報告書DB
 ADME DB
 作用機序 DB

Searched Conditions



4. HESSの今後の運用について

HESSの公開

当機構のホームページからスタンドアロン版を無料で一般公開した(2012年6月)。

<http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html>

表. HESS及びHESS DBの登録ユーザー数の内訳
(2012年8月31日現在)

分類	組織数(ユーザー数)	
	国内	海外
化学系企業	88(115)	10(11)
その他の企業	21(21)	9(9)
試験受託機関	8(20)	1(1)
行政機関・大学	15(18)	10(12)
個人	3(3)	6(6)
業界団体	1(3)	1(1)
合計:	136(180)	37(40)

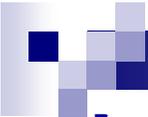


HESSの運用方針

公開した開発システムに対する、ユーザー様からの問い合わせは、随時受け付けている。

基本的な操作方法を習得するための講習会を定期的
に実施している(2012年7月26日、8月21日に実施。今
後年度内に更に2回程度実施予定)。

データの追加(化審法既存点検データ等)やバグの修
正等は、年2回行う予定としている。



想定される利用方法

1. 化学物質審査規制法での利用

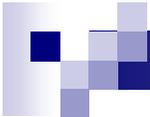
- ・リスク評価に必要な判断材料の補完
- ・新規化学物質の審査支援情報の提供

2. 事業者の自主的な有害性評価での利用

- ・安全な化学物質を効率良く開発することを支援
(ユーザ独自のデータを追加・解析することが可能)

3. REACHの届出、審査での利用

- ・OECD (Q)SAR Toolboxへの搭載による利用の促進
(国際的に認められた評価手法を確保することにより、貿易障壁の低減に貢献する)



OECD QSAR Toolboxとの連携

OECD QSAR Toolbox Management groupとの継続的に情報交換を実施(2011年10月にHESS試用版のトレーニングセッションを実施)。

2010年の10月に公開されたQSAR Toolbox ver2に反復投与毒性試験データ(約300物質)を提供。

2010年の12月に開催されたAOPに関するワークショップにケーススタディを提供*。カテゴリーアプローチにおけるAOPの有用性を示す例として高い評価を受ける。

2012年の10月に公開されるQSAR Toolbox ver3に反復投与毒性試験データ(500物質)、プロファイラー(カテゴリーライブラリー)及び機能の一部を提供する予定。

*Hayashi, M. and Sakuratani, Y. 2011. Hemolytic anemia induced by anilines and nephrotoxicity induced by 4-aminophenols. In: OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138, Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories: Annex 9.

ECHAによる試用版の評価

(主なコメント)

HESSは透明性の高いワークフローとユーザに対する緩文なバックグラウンド情報を提供している。また、化学物質のカテゴリーを構築するために十分に堅牢な科学的情報を提供している。

HESSで開発されたアプローチはAOP(OECD)やレギュラトリー評価に関するモードオブアクションの使用(WHO)に関する国際的な活動に直結する重要なプラットフォームを提供することが予見される。

カテゴリーの記述については、論文だけでなく国際プログラムからの引用も必要。また、ヒト健康影響に関する情報も可能な限り記述することが必要。

→ 現在、REACHの届出物質に対し、さらなるアクションが必要な物質(CoRAP, SVHC等)を見出す際に利用しているとのこと。

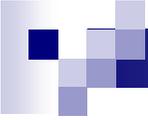
講習会アンケート結果より

利用目的（回答者数23人）

1. 実測試験を行う際の参考情報	9
2. 評価対象物質の安全性情報の確認	9
3. 類似物質の安全性情報の確認	13
4. 代謝情報または作用機序情報の検索	7
5. Read-acrossによる化学物質のハザード評価	13

主なご要望

- データ数の増加（医薬品、高分子を含めて）
- 行政利用の例、カテゴリーアプローチの妥当性評価の例等の提示
- データエクスポート機能



今後の課題

1. 利用方法の開拓と適用範囲の拡大

- 利用場面と対象物質を想定したケーススタディの拡充(化審法リスク評価、REACH届出等)。
- 化審法試験データの他に、ユーザ様からの要望に基づくデータとカテゴリーの拡張を検討。

2. 国際普及

インテグレートドアプローチへの国際貢献(他の手法・システムとの連携等)を視野にいれつつ、反復投与毒性に関する*in silico*評価手法のプラットフォームとしてのHESSの国際的位置付けを確立していく。