

nite

QSAR ToolboxとHESSの 概要と活用事例

2013年9月19日

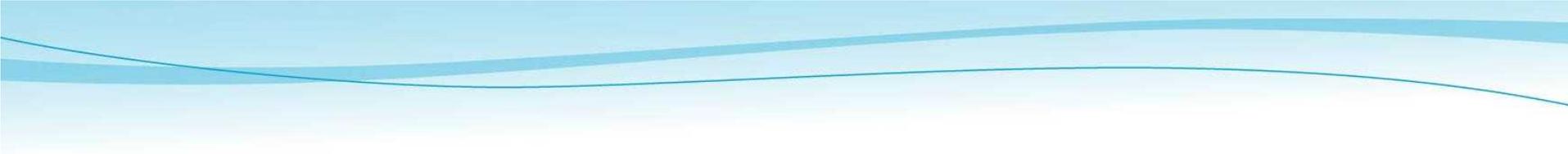
(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

櫻谷 祐企

発表内容

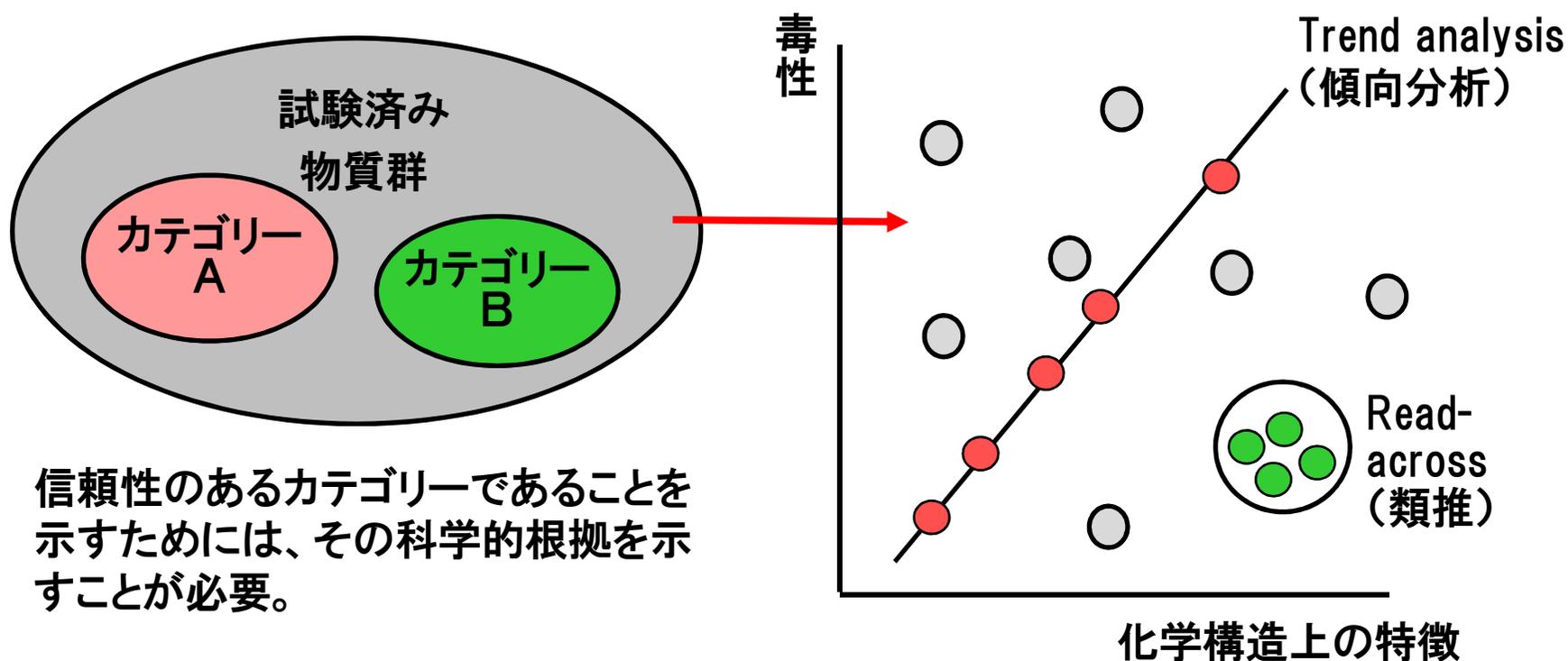
1. QSAR Toolboxの概要
2. QSAR Toolboxの活用事例
3. HESSの概要
4. HESSの活用事例



1. QSAR Toolbox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 QSAR Toolboxの機能概要

カテゴリーアプローチの評価手法や、これに必要となる各種試験データや毒性発現メカニズムに関する既知見を国際的に共有化できる。

蛋白結合やDNA結合などの反応様式に基づき、毒性発現の原因となる部分構造を認識する機能(プロファイラー)と、各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データのデータベースを備えている。

ユーザーは、プロファイラーにより毒性発現の原因となる共通の部分構造を有する物質群(カテゴリーの候補)を効率よく認識できると共に、それらの物質群の実測試験データを基に毒性発現の傾向を解析することにより、カテゴリーを構築しデータギャップ補完を行うことができる。

OECD. 2009. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 102 , Guidance document for using the OECD (Q)SAR application toolbox to develop chemical categories according to the OECD guidance on grouping of chemicals.

最新版(Ver.3.1)の仕様

公開日: 2013年1月29日

公開サイト: <http://www.qsartoolbox.org/>

公開形態: サーバ版及びスタンドアロン版(共に無料)

動作環境:

Minimum system requirements

=====

OS: Windows 2000, Windows XP, Windows Vista, Windows 7
CPU: Pentium 4 1GHz
RAM: At least 1GB of RAM
HDD: 10 GB free hard drive space
File system: NTFS

Recommended system requirements

=====

OS: Windows XP or newer
CPU: Pentium 4 2GHz or faster processor
RAM: 4GB of RAM
HDD: 12 GB free hard drive space
File system: NTFS

ワークフロー

QSAR Toolbox 3.0.0.995 [Document 1]

Document | Single Chemical | Chemical List

New | Open | Close | Save | CAS# | Name | Structure | Select | Delete | Query | Chemis | DB | Inventory | List

Filter endpoint tree...

Documents: Document_1

Document_1 | Create | Apply

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

① Input: 評価対象物質の入力
② Profiling: カテゴリ属性等の抽出
③ Endpoint: 実測試験データの抽出
④ Category Definition: 類似物質のデータの抽出
⑤ Data Gap Filling: データギャップ補完
⑥ Report: レポートの作成

Inputモジュール

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

Document: New Open Close Save

Single Chemical: CAS# Name Structure Select Delete Query ChemIDs

Chemical List: DB Inventory List

Filter endpoint tree... 1 [target]

Substance Identity
Physical Chemical Properties
Environmental Fate and Tra...
Ecotoxicological Information
Human Health Hazards

C(=O)CCCCC

CH₃

Create Apply

1 Document

単一物質の入力

物質リストの入力

Profilingモジュール

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

プロファイラー

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

Profiling methods

Select All Unselect All Invert About

- Ionization at pH = 1
- Ionization at pH = 4
- Ionization at pH = 7.4
- Protein binding by OASIS v1.1
- Protein binding potency
- Superfragments
- Toxic hazard classification by Cramer (original)
- Toxic hazard classification by Cramer (with extension)
- Ultimate biodeg

Endpoint Specific

- Acute aquatic toxicity classification by Verhaar
- Acute aquatic toxicity MOA by OASIS
- Aquatic toxicity classification by ECOSAR
- Bioaccumulation – metabolism alerts

Metabolism/Transformations

Select All Unselect All Invert About

Documented

- Observed Mammalian metabolism
- Observed Microbial metabolism
- Observed Rat In vivo metabolism
- Observed Rat Liver S9 metabolism

Simulated

- Autoxidation simulator

Filter endpoint tree...

1 [target]

Structure

Substance Identity

Physical Chemical Properties

Environmental Fate and Tra...

Ecotoxicological Information

Human Health Hazards

Profile

- General Mechanistic
- Protein binding by OASIS v1.1
 - Schiff base formation
 - Schiff base formation >> Schiff...
 - Schiff base formation >> Schiff...

プロファイラーに対する属性
(該当するカテゴリー)

QSAR Toolbox ver.3のプロファイラー(1)

分類	プロファイラー名 (提供者)	概要
Predefined	Database Affiliation (ブルガス大学)	ToolboxのDBへの属性
	Inventory Affiliation (ブルガス大学)	各国インベントリへの属性
	OECD HPV Chemical Categories (OECD)	OECD HPVプログラムのカテゴリー
	Substance type (ブルガス大学)	単体、混合物、高分子、構造不定の分類
	US-EPA New Chemical Categories (US EPA)	US EPAの新規物質のカテゴリー
General Mechanistic	BioHC half-life (Biowin) (US EPA)	石油炭化水素の生分解半減期
	Primary biodeg (Biowin 4) (US EPA)	初期分解時間
	Biodeg probability (Biowin 1/2/5/6/7) (US EPA)	良分解性の確率
	Biodeg probability (Biowin 1) (US EPA)	究極分解時間
	DNA binding by OASIS v.1.1 (ブルガス大学)	DNA結合
	DNA binding by OECD (ECHA, OECD)	DNA結合
	DPPA Cysteine peptide depletion (T. Schultz)	システインペプチドとの反応性(皮膚感作性)
	DPPA Lysine peptide depletion (T. Schultz)	リジンペプチドとの反応性(皮膚感作性)
	Estrogen Receptor Binding (T. Schultz)	エストロゲン受容体結合
	Hydrolysis half-life (Ka/Kb, pH7/8)(Hydrowin) (US EPA)	加水分解半減期
	Hydrolysis half-life (pH6.5-7.4) (ブルガス大)	加水分解半減期
	Ionization at pH = 1/4/7.4/9 (ChemAxon)	イオン化度
	Protein binding by OASIS v1.1 (ブルガス大学, L'Oreal, ExxonMobil, P&G, Unilever, 国際化粧品原料安全研究機関, Dow Chemical, デンマーク国立食品研)	蛋白結合
	Protein binding by OECD (ECHA, OECD)	蛋白結合
	Protein binding potency (T. W. Schultz)	蛋白結合(グルタチオンとの反応性)
	Super fragment extraction module (BioByte)	極性基の近接作用による超フラグメント
Toxic hazard classification by Cramer (original/with extensions) (ブルガス大)	経口投与の有害性クラス	
Ultimate biodeg	生分解半減期	

QSAR Toolbox ver.3のプロファイラー(2)

分類	プロファイラー名 (提供者)	概要
Endpoint Specific	Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (ブルガス大)	水生生物急性毒性の分類
	Acute aquatic toxicity MOA by OASIS (ブルガス大)	水生生物急性毒性のモードオブアクション
	Aquatic toxicity classification by ECOSAR (US EPA)	水生生物毒性ケミカルクラス
	Bioaccumulation - metabolism (US EPA)	代謝速度を算出する際のフラグメント
	Bioaccumulation - metabolism half-lives (US EPA)	代謝半減期
	Biodegradation fragments (BioWIN MITI) (US EPA)	生分解性を算出する際のフラグメント
	Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	発癌性構造アラート
	DNA alerts for AMES, MN and CA by OASIS v.1.1 (ブルガス大学)	DNA構造アラート(AMES試験、小核試験、染色体異常試験)
	Eye irritation/corrosion Exclusion rules by BfR (独リスク評価研)	眼刺激性/腐食性除外ルール
	Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR (独リスク評価研)	眼刺激性/腐食性適用ルール
	in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	エームス試験構造アラート
	in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	小核試験構造アラート
	Keratinocyte gene expression (T. Schultz)	ケラチノサイト遺伝子発現(皮膚感作性)
	Oncologic Primary Classification (US EPA)	発癌性の分類
	Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS v1.1 (ブルガス大学)	蛋白結合(皮膚感作性)
	Empiric	rtER Expert System ver.1 - USEPA
Skin irritation/corrosion Exclusion rules by BfR (独リスク評価研)		皮膚刺激性/腐食性除外ルール
Skin irritation/corrosion Inclusion rules by BfR (独リスク評価研)		皮膚刺激性/腐食性適用ルール
Chemical elements (ブルガス大)		元素
Groups of elements (ブルガス大)		元素のグループ(アルカリ金属等)
Lipinski Rule Oasis (ブルガス大)		リピンスキールール
Organic functional groups (/nested)(ブルガス大)		部分構造(/官能基を除外)
Organic functional groups (US EPA)		部分構造(KOWWINのフラグメント)
Toxicological	Organic functional groups, Norbert Haider (checkmol) (ウィーン大)	部分構造
	Tautomers unstable (ブルガス大学)	不安定なトートマー
	Repeated Dose HESS (NEDO/METI)	反復投与毒性のカテゴリー

Endpointモジュール

データベース

選択したデータベースから実測試験データを抽出

1 [target]

Structure

Cell(s)

Development

Enzyme(s)

Feeding Behavior

Genetics

Growth

EC10

EC25

EC50

IGC50

48 h

Protozoa

Ciliophora

Ciliatea

Tetrahymena pyriformis (1/1) M: 152 mg/L

LOEC

MATC

NOEC

QSAR Toolbox ver.3のデータベース(1)

	データベース名 (提供者)	主な試験; 対象物質等	物質数
物 化 性 状	Chemical Reactivity COLIPA (欧州化粧品工業会)	ペプチド反応性	285
	ECHA CHEM (ECHA)	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度他; REACH届出データ	4313
	Experimental pKa (リバプールJM大)	解離定数	14773
	GSH Experimental RC50 (Unilever, 国際QSAR財団, テネシー大)	グルタチオン反応性	424
	Phys-chem EPISUITE (SRC)	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度	25640
環 境 運 命 ・ 輸 送	Aquatic US-EPA ECOTOX (US EPA)	生物蓄積(水生生物)	700
	Bioaccumulation Canada (カナダ環境省)	生物蓄積(水生生物); カナダDSL	499
	Bioaccumulation fish CEFIC LRI (CEFIC)	生物蓄積(水生生物); Gold Standard DB	539
	Bioconcentration NITE (NITE)	生物蓄積(水生生物); 化審法既存点検データ	771
	Biodegradation in soil OASIS (ブルガス大)	生分解(土壌)	215
	Biodegradation NITE (NITE)	生分解(汚泥); 化審法既存点検データ	1373
	Biota-Sediment Accumulation Factor (US EPA)	生物相-底質濃縮係数	311
	ECHA CHEM (ECHA)	生分解(汚泥,土壌), 光分解, 生物蓄積(水生生物), 土壌吸着係数, ヘンリー定数, 加水分解半減期他; REACH届出データ	3439
	Hydrolysis rate constant OASIS (ブルガス大)	加水分解速度定数	286
	kM database Environment Canada (カナダ環境省)	kM: 代謝変換速度定数	702
生 態 毒 性	Phys-chem EPISUITE (SRC)	光分解性, 生物濃縮(水生生物), 土壌吸着係数, ヘンリー定数	2969
	Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	生物蓄積性(陸生生物)	69
	Aquatic ECETOC (ECETOC)	生態毒性(水生生物)	7812
	Aquatic Japan MoE (国環研)	生態毒性(水生生物); 化審法既存点検データ	464
	Aquatic OASIS (ブルガス大)	生態毒性(水生生物)	4826
	Aquatic US-EPA ECOTOX (US EPA)	生態毒性(水生生物)	147
	ECHA CHEM (ECHA)	生態毒性(水生生物, 陸生生物, 堆積物); REACH届出データ	3904
	Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	生態毒性(陸生生物)	3816

QSAR Toolbox ver.3のデータベース(2)

	データベース名 (提供者)	主な対象試験; 対象物質等	物質数
ヒト健康影響	Bacterial mutagenicity ISSSTY (伊国衛研)	遺伝子突然変異	7367
	Carcinogenic Potency Database (UCバークレー)	発癌性	1530
	Carcinogenicity&mutagenicity ISSCAN (伊国衛研)	発癌性	1150
	Cell Transformation Assay ISSCTA (伊国衛研)	細胞形質転換試験	327
	Dendritic cells COLIPA (欧州化粧品工業会)	樹状細胞成熟	119
	Developmental toxicity ILSI (ILSI)	発生毒性	193
	ECHA CHEM (ECHA)	急性毒性, 発生毒性, 遺伝毒性, 免疫毒性, 神経毒性, 反復投与毒性, 生殖毒性, 感作性他, REACH届出データ	4506
	Estrogen Receptor Binding Affinity OASIS (ブルガス大)	エストロゲン受容体結合	1460
	Eye Irritation ECETOC (ECETOC)	眼刺激性	128
	Genotoxicity OASIS (ブルガス大)	遺伝子突然変異、染色体異常	7342
	Keratinocyte gene expression Givaudan (Givaudan)	角化細胞遺伝子発現	100
	Micronucleus ISSMIC (伊国衛研, スイス衛生局)	小核試験	564
	Micronucleus Oasis (ブルガス大)	小核試験	557
	MUNRO non-cancer EFSA (欧州食品安全機関)	反復投与毒性	610
	Rep Dose Tox Fraunhofer ITEM (独Fraunhofer研)	反復投与毒性	615
	Repeated Dose Toxicity HESS (NEDO, 経産省)	反復投与毒性; 化審法既存点検データ他	502
	Rodent Inhalation Toxicity Database (国際QSAR財団, OECD)	急性吸入毒性(げっ歯類)	206
	Skin irritation (蘭国衛研, ECVAM, ECETOC, リバプールJM大)	皮膚刺激性	354
	Skin sensitization (Unilever; P&G, ExxonMobil, OECD)	皮膚感作性	1035
	Skin sensitization ECETOC (ECETOC)	皮膚感作性	39
Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	急性毒性368、反復投与毒性878	1065	
Toxicity Japan MHLW (国衛研)	急性毒性, 遺伝子突然変異, 染色体異常, 小核試験; 化審法既存点検データ	252	
ToxRefDB US-EPA (US EPA)	反復投与毒性, 発生毒性, 生殖毒性; 農薬	406	
Yeast estrogen assay database (テネシー大)	エストロゲン受容体遺伝子発現	213	

Category Definition モジュール

プロファイラー

類似物質

選択したプロファイラーに対し評価対象物質と同じカテゴリーに属する物質が類似物質として認識され、その実測試験データが抽出される

Structure	1 [target]	2	3	4
<chem>CCCCCCCC=O</chem>	<chem>CCCCCCCC=O</chem>	<chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C12</chem>	<chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C12</chem>	<chem>CCCCCCCC=O</chem>
<ul style="list-style-type: none"> Growth <ul style="list-style-type: none"> EC10 (1/1) EC25 (1/1) EC50 (8/22) <ul style="list-style-type: none"> 48 h <ul style="list-style-type: none"> Protozoa <ul style="list-style-type: none"> Ciliophora <ul style="list-style-type: none"> Ciliatea <ul style="list-style-type: none"> <i>Tetrahymena pyriformis</i> (73/73) M: 152 mg/L LOEC (1/5) MATC (1/5) NOEC NOEL Undefined Endpoint Histology Hormone(s) Immobilisation Immunological (2/4) Intoxication (14/74) Morphology (3/7) Mortality (87/942) M: 17.8 mg/L, 9.79 ... M: >10 mg/L, >10 ... M: 4.65 mg/L, 4.6 ... M: 12 mg/L, 8.86 m... 				

Data Gap Filling モジュール (1)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition **Data Gap Filling** Report

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

Data Gap Filling Method

- Read-across
- Trend analysis
- (Q)SAR models**

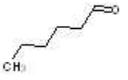
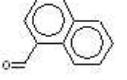
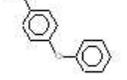
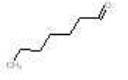
Target Endpoint

Ecotoxicological Information Aquatic Toxicity Growth IGC50 48 h
Protozoa Ciliophora Ciliatea Tetrahymena pyriformis.

Filter endpoint tree...

Structure

- Growth
 - EC10 (1/1)
 - EC25 (1/1)
 - EC50 (8/22)
 - IGC50
 - 48 h
 - Protozoa
 - Ciliophora
 - Ciliatea
 - Tetrahymena pyriformis* (73/73)

1 [target]	2	3	4
			
M: 152 mg/L	M: 59.4 mg/L	M: 10.9 mg/L	M: 114 mg/L
- LOEC (1/5)
- MATC (1/5)
- NOEC (6/13)
- NOEL (1/1)
- Undefined Endpoint (2/10)
- Histology (4/14)
- Hormone(s) (1/2)
- Immobilisation (6/6)
- Immunological (2/4)
- Intoxication (14/74)
- Morphology (3/7)
- Mortality (87/942) M: 17.8 mg/L, 9.79 ... M: >10 mg/L, >10 ... M: 4.65 mg/L, 4.6 ... M: 12 mg/L, 8.86 m...

128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi

対象とするエンドポイントについて
類似物質の試験データから予測

Data Gap Filling モジュール (2)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition **Data Gap Filling** Report

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

Filling

Apply

Data Gap Filling Method

- Read-across
- Trend analysis
- (Q)SAR models

Target Endpoint

Ecotoxicological Information Aquatic Toxicity Growth IGC50 48 h Protozoa Ciliophora Ciliatea Tetrahymena pyriformis

Filter endpoint tree...

Structure

Tetrahymena pyriformis (73/74)

1 [target]	2	3	4
M: 152 mg/L T: 73.7 (18.4, 294) m	M: 59.4 mg/L	M: 10.9 mg/L	M: 114 mg/L

Descriptors Prediction Adequacy Cumul. freq. Statistics Residuals

Trend analysis prediction of IGC50, making a linear approximation, based on 72 values from 72 analogue chemicals, Observed target value: 152 mg/L, Predicted target value: 73.7 mg/L, Model equation: $IGC50 = -2.61 + 0.412 * \log Kow, \log(1/mg/L)$

Descriptor X: log Kow

Accept prediction

Return to matrix

- Select/filter data
- Selection navigation
- Gap filling approach
- Descriptors/data
- Model/(Q)SAR
- Calculation options
- Visual options
- Information
- Miscellaneous

必要に応じてサブカテゴリー化する。

128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi Data gap filling 0/100

Reportモジュール

The screenshot displays the QSAR Toolbox 3.1.0.21 software interface. The title bar reads "QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]". The main menu bar includes "Input", "Profiling", "Endpoint", "Category Definition", "Data Gap Filling", and "Report", with the "Report" button highlighted by a red rectangle. Below the menu bar is a toolbar with icons for "Create", "Print", "Close", "Save as", "Register", "Unregister", "Update", "Clone", and "Design".

The interface is divided into several panels:

- Available data to report:** A tree view showing "Predictions" (with a sub-item "[1] 04.02.2013 19:51 [T]: 73.7(18.4;294) mg/L; Estimat"), "(Q)SARs", and "Categories".
- Available report templates:** A tree view showing "Standard (predefined)" (with a sub-item "QSAR Toolbox Prediction Report (TPRF v.3.1)") and "Custom (user defined)" (with sub-items "Editable copy of QSAR Toolbox Prediction Report (TPRF)" and "New report template"). A checkbox at the bottom is labeled "show only relevant templates".
- Prediction [1]:** A large central window displaying the report content. The title is "Prediction of IGC50 for hexanal" with a page indicator "1 / 29". The main heading is **QSAR Toolbox prediction for single chemical**. Below this, there is a paragraph of text: "The template of the current report is based on 'GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE) STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS MODELS' published by OECD (September, 2007) and 'GUIDANCE ON INFORMATION REQUIREMENTS AND CHEMICAL SAFETY ASSESSMENT / CHAPTER R.6: QSARS AND GROUPING OF CHEMICALS' published by ECHA (May, 2008). The report provides information about the target substance, chemical characteristics used for the grouping, the resulting boundaries of the group of chemicals (applicability)".

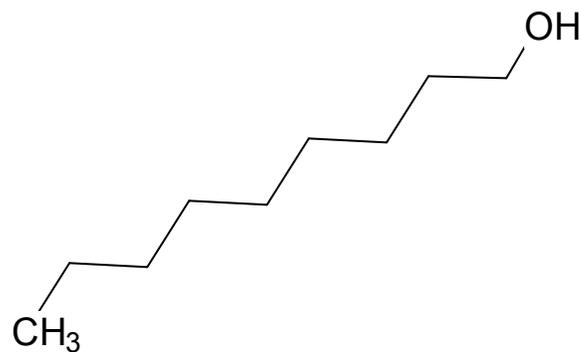
The status bar at the bottom shows the text: "128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi".

2. QSAR Toolboxの活用事例

分解性と蓄積性について
QSAR予測と比較しつつ

評価事例1

143-08-8



生分解性

QSAR (BIOWIN5,6)の予測結果

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	1	Aliphatic alcohol [-OH]	0.1611	0.1611
Frag	1	Methyl [-CH3]	0.0004	0.0004
Frag	8	-CH2- [linear]	0.0494	0.3953
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.4292
Const	*	Equation Constant		0.7121
RESULT		Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)		0.8398

TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	1	Aliphatic alcohol [-OH]	1.0041	1.0041
Frag	1	Methyl [-CH3]	0.0194	0.0194
Frag	8	-CH2- [linear]	0.4295	3.4360
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-4.1646
RESULT		Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)		0.9438

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

0.5以上なので
良分解性

Toolboxを活用した類似物質に対する QSARの予測精度の確認

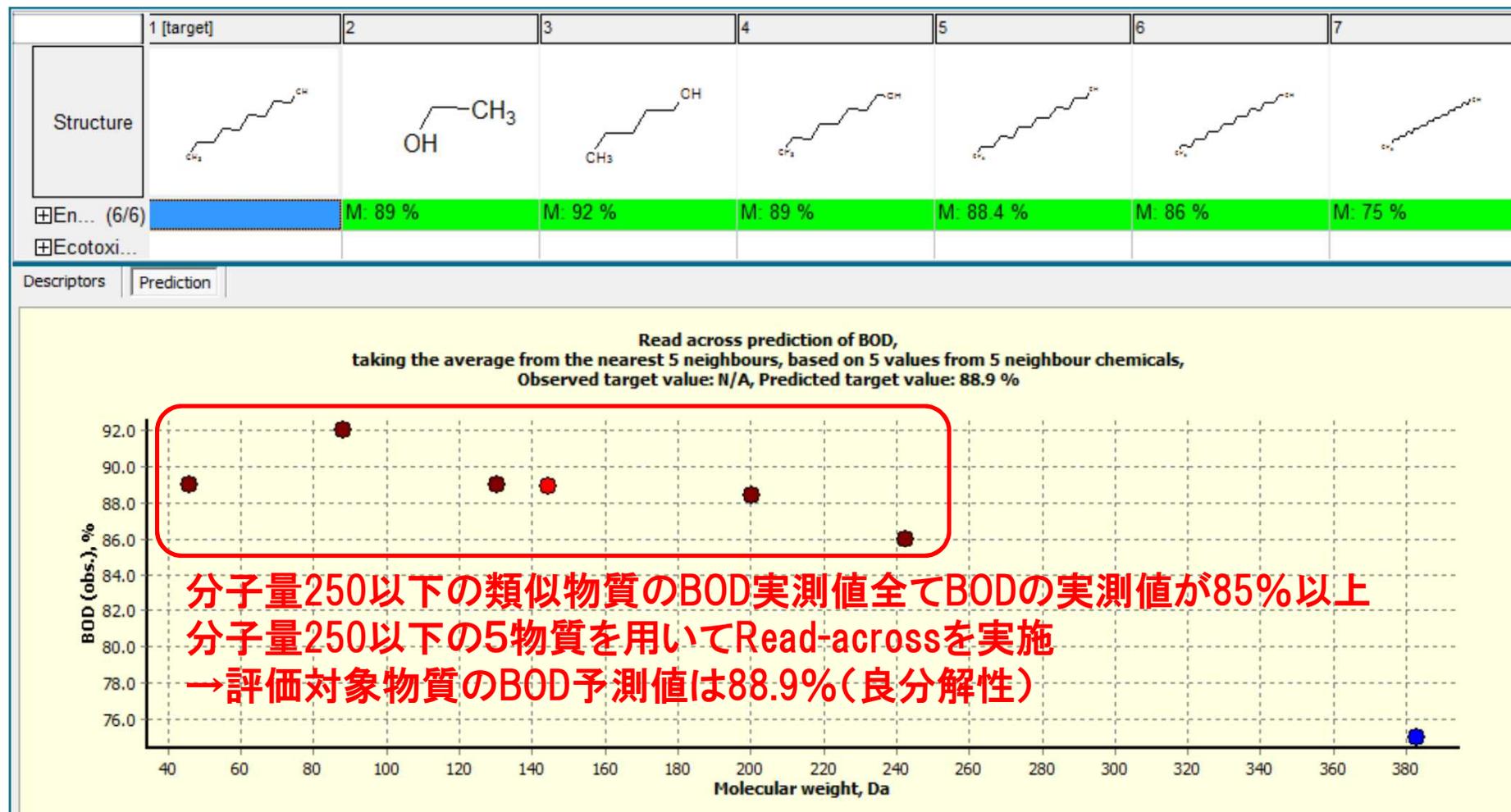
プロファイラー: Biodegradation fragments (BioWIN MITI); strict
データベース: Biodegradation NITE

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
<input checked="" type="checkbox"/> Substance Identity <input checked="" type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Biodegradation <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Biodegradation in Water: Screeni... <ul style="list-style-type: none"> Ready Biodegradability (6/6) 	化審法試験データのBOD分解度(全て良分解相当)						
	M: 89 %	M: 92 %	M: 89 %	M: 88.4 %	M: 86 %	M: 75 %	
<input checked="" type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input checked="" type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> General Mechanistic <ul style="list-style-type: none"> Biodeg probability (Biowin 5) Biodeg probability (Biowin 6) <input type="checkbox"/> Endpoint Specific <ul style="list-style-type: none"> Biodegradation fragments (BioWI... 	BIOWINによるBOD分解度予測値(全て良分解予測)						
	Biodegrades Fast						
	Biodegrades Fast						
	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]						

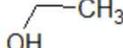
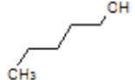
カテゴリー化に用いた部分構造

類似物質に対する予測と実測が一致していることにより
評価対象物質に対する予測結果の信頼性が示せた

ToolboxによるRead-acrossの実施



総合評価

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
<input type="checkbox"/> Substance Identity <input type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Bioaccumulation: Terrestrial <input type="checkbox"/> Biodegradation <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Biodegradation in Water: Screening <ul style="list-style-type: none"> Ready Biodegradability (7/7) R: 88.9 % 							
<input type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> General Mechanistic <ul style="list-style-type: none"> Biodeg probability (Biowin 5) Biodeg probability (Biowin 6) <input type="checkbox"/> Endpoint Specific <ul style="list-style-type: none"> Biodegradation fragments (Bio... 							
	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast	Biodegrades Fast Biodegrades Fast
	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]

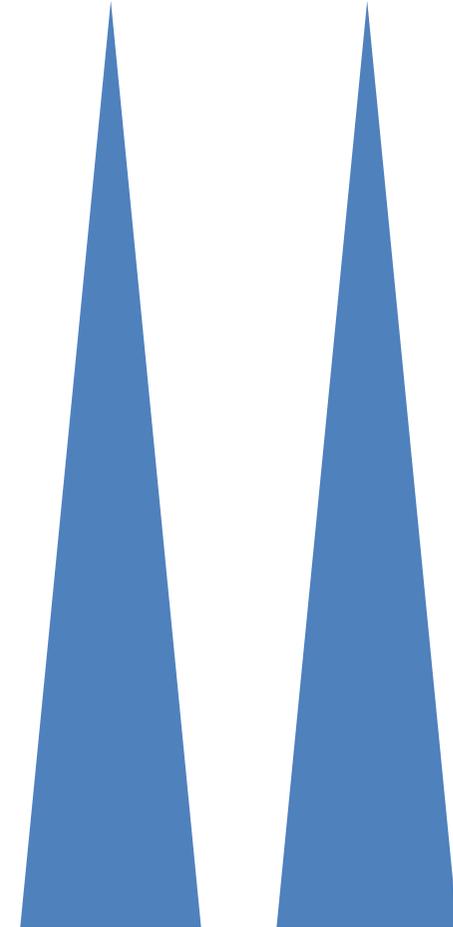
QSARとカテゴリーアプローチの結果が一致(良分解性)
 →単独の結果よりも、信頼性が高いと考えられる

活用方法の例(分解性)

- ① 検証されたQSARによる予測
- ② Toolboxを活用した類似物質に対するQSARの予測精度の確認
- ③ Toolboxのツールの利用を主体とした簡易なカテゴリーアプローチ(Read-across等)
- ④ 専門家の知見を反映した詳細なカテゴリーアプローチ(分解性の場合: 反応経路、反応速度等の考慮)

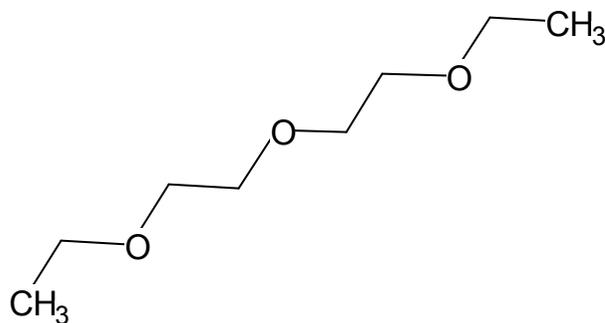
予測の
信頼性

時間
労力



評価事例2

112-36-7



生分解性

QSAR(BIOWIN5,6)の予測結果

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	3	Aliphatic ether [C-O-C]	0.0015	0.0044
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0004	0.0008
Frag	6	-CH2- [linear]	0.0494	0.2965
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.4826
Const	*	Equation Constant		0.7121
RESULT		Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)		0.5312

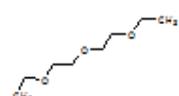
TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	3	Aliphatic ether [C-O-C]	-0.1071	-0.3214
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0194	0.0389
Frag	6	-CH2- [linear]	0.4295	2.5770
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-4.6834
RESULT		Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)		0.5341

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

0.5以上なので良分解性

Toolboxを活用した類似物質に対する QSARの予測精度の確認

プロファイラー: Biodegradation fragments (BioWIN MITI); strict
データベース: Biodegradation NITE

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3
Structure			
<input checked="" type="checkbox"/> Substance Identity <input checked="" type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input checked="" type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport (2/2) <input checked="" type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input checked="" type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile			
		M: 3 %	M: 0 %
<input type="checkbox"/> General Mechanistic <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 5) <input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 6) <input type="checkbox"/> Endpoint Specific <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Biodegradation fragments (BioWIN... 			
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]

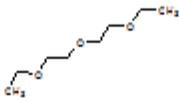
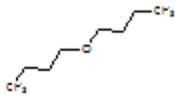
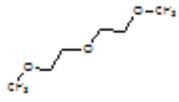
化審法試験データのBOD分解度(全て難分解相当)

BIOWINによるBOD分解度予測値(全て良分解予測)

カテゴリー化に用いた部分構造

類似物質に対する予測と実測が一致しなかったため
評価対象物質に対するQSAR予測結果の信頼性に疑義が生じる

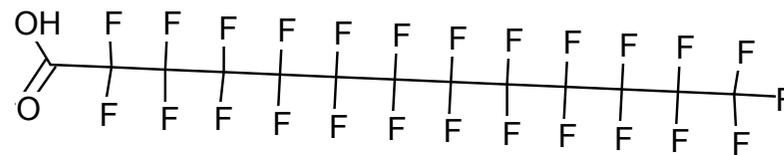
総合評価

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3
Structure			
<input type="checkbox"/> Substance Identity <input type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport (3/3) <input type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile	R: 1.5 %	M: 3 %	M: 0 %
<input type="checkbox"/> General Mechanistic			
<input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 5)	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
<input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 6)	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
<input type="checkbox"/> Endpoint Specific			
<input type="checkbox"/> Biodegradation fragments (BioWIN...)	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]

QSARとRead-acrossの結果が一致しなかった。
 QSARの信頼性に疑義があるため、Read-acrossの結果を採用する。

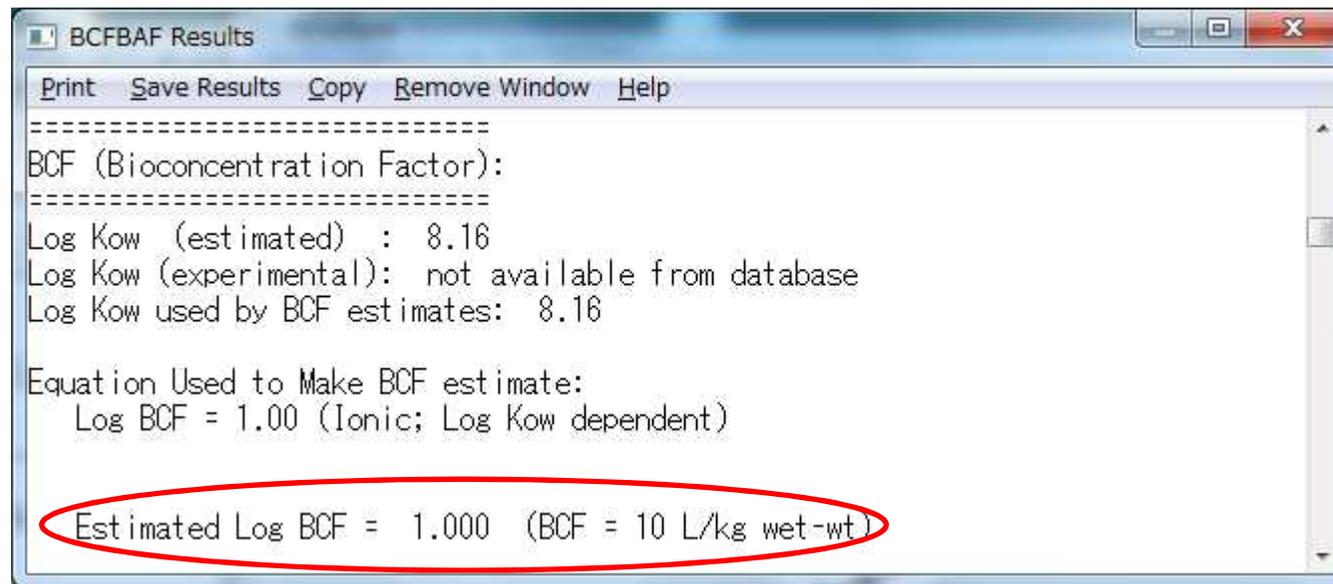
評価事例3

72629-94-8



生物濃縮性

QSAR (BCFWIN)の予測結果



The screenshot shows a window titled "BCFBAF Results" with a menu bar containing "Print", "Save Results", "Copy", "Remove Window", and "Help". The main text area displays the following information:

```
=====
BCF (Bioconcentration Factor):
=====
Log Kow (estimated) : 8.16
Log Kow (experimental): not available from database
Log Kow used by BCF estimates: 8.16

Equation Used to Make BCF estimate:
  Log BCF = 1.00 (Ionic; Log Kow dependent)

Estimated Log BCF = 1.000 (BCF = 10 L/kg wet-wt)
```

The last line, "Estimated Log BCF = 1.000 (BCF = 10 L/kg wet-wt)", is circled in red.

濃縮倍率10倍（低濃縮性）

Toolboxを活用した類似物質に対する QSARの予測精度の確認

プロファイラー: Bioaccumulation – metabolism alerts; strict
データベース: Bioconcentration NITE

予測10倍
実測1万倍

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
Substance Identity							
Parameters							
2D							
BCF	10 L/kg wet	3.16 L/kg wet	56.2 L/kg wet	10 L/kg wet	3.16 L/kg wet	56.2 L/kg wet	3.16 L/kg wet
log Kow	11.1	6.3	9.2	12.1	16	10.2	14
Physical Chemical Properties							
Environmental Fate and Tran...							
Bioaccumulation: Aquatic							
BCF (6/12)		M: 4.2 L/kg wet, 9...	M: 3.5E3 L/kg wet...	M: 1.8E4 L/kg wet...	M: 520 L/kg wet, 4...	M: 2.3E4 L/kg wet...	M: 5.8E3 L/kg wet...
Ecotoxicological Information							
Human Health Hazards							
Profile							
Endpoint Specific							
Bioaccumulation – meta...	Aliphatic acid [-C(...						
	Carbon with 4 singl...						
	Fluorine [-F]						
	Trifluoromethyl grou...						

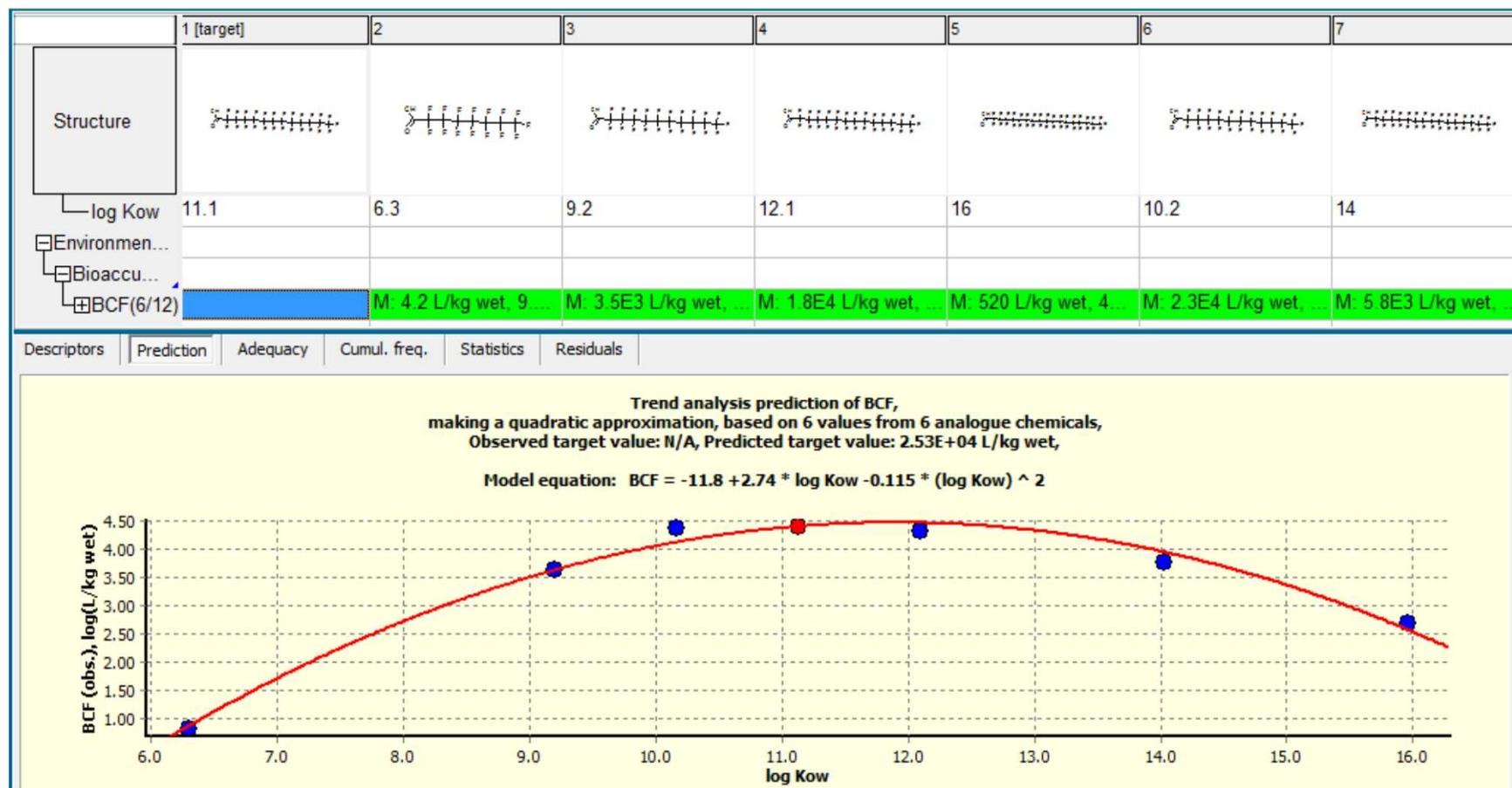
BCFWINによるBCF予測値

化審法試験データのBCF実測値

カテゴリー化に用いた部分構造

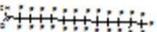
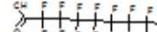
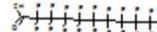
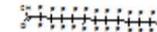
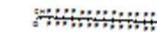
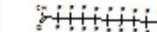
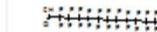
類似物質に対する予測と実測が一致しなかったため
評価対象物質に対する予測結果の信頼性に疑義が生じる

ToolboxによるTrend analysisの実施



類似物質のlogKow-logBCFの相関式から予測
 →評価対象物質のBCF予測値は25300倍(高濃縮性)

総合評価

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
Substance I...							
Parameters							
2D							
BCF	10 L/kg wet	3.16 L/kg wet	56.2 L/kg wet	10 L/kg wet	3.16 L/kg wet	56.2 L/kg wet	3.16 L/kg wet
log Kow	11.1	6.3	9.2	12.1	16	10.2	14
Environmen...							
Bioaccu...							
BCF(7/13)	T: 2.53E4(4.13E3;1...	M: 4.2 L/kg wet, 9...	M: 3.5E3 L/kg wet, ...	M: 1.8E4 L/kg wet, ...	M: 520 L/kg wet, 4...	M: 2.3E4 L/kg wet, ...	M: 5.8E3 L/kg wet, ...
Ecotoxicolo...							
Human Hea...							
Profile							
Endpoint ...							
Bioacc...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 single... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(=... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...

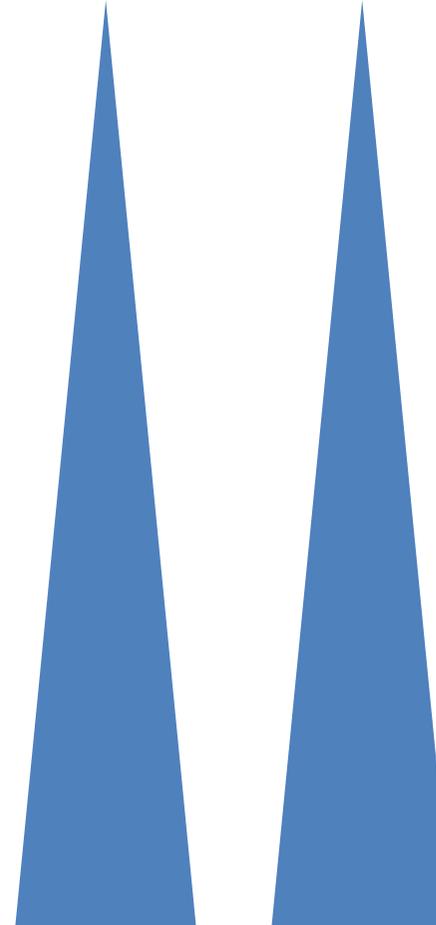
QSARとRead-acrossの結果が一致しなかった。
 QSARの信頼性に疑義があるため、Read-acrossの結果を
 採用する。

活用方法の例(蓄積性)

- ① 確証されたQSARによる予測
- ② Toolboxを活用した類似物質に対するQSARの予測精度の確認
- ③ Toolboxのツールの利用を主体とした簡易なカテゴリーアプローチ (Read-across、Trend analysis等)
- ④ 専門家の知見を反映した詳細なカテゴリーアプローチ(蓄積の場合: 分子間相互作用、代謝速度等*)

予測の
信頼性

時間
労力



3. HESSの概要

HESSについて

有害性評価支援システム統合プラットフォーム
(Hazard Evaluation Support System Integrated Platform)

未試験化学物質の反復投与毒性をカテゴリーアプローチによる評価を支援するシステム。

NEDO/METIプロジェクト(H19-H23年度)*で開発。国際整合性を重視し、OECD QSAR Toolboxと互換性のあるシステムとして開発(HESSのデータベースの一部とプロファイラーはToolboxに搭載されている。)

開発機関を代表して、当機構がH24年度より公開し運用を開始した(下記URLより無料でダウンロード可)。

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

活用方法の例(反復投与毒性)

① 確証されたQSARによる予測

② Toolboxを活用した類似物質に対するQSARの予測精度の確認

③ HESSのツールの利用を主体とした簡易なカテゴリーアプローチ
(Read-acrossが主体)

④ 専門家の知見を反映した詳細なカテゴリーアプローチ(詳細な情報が必要→HESSのDBが有効)

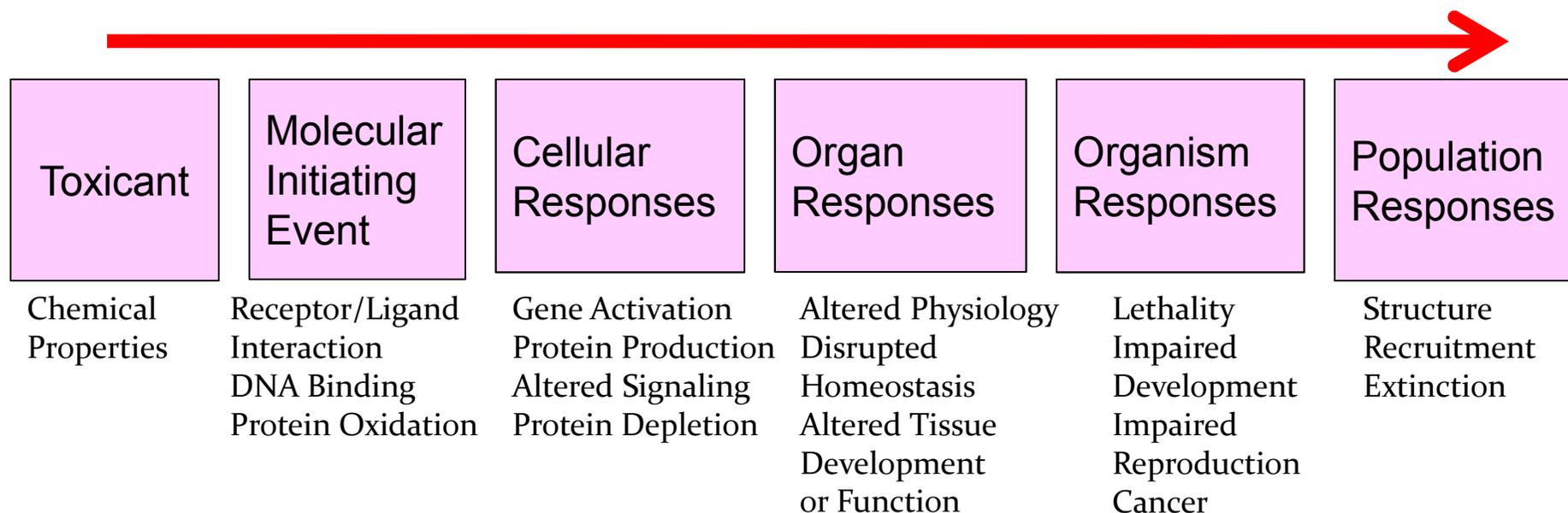
信頼性の高い結果を得ることは困難

予測の信頼性

時間労力

HESSで重視

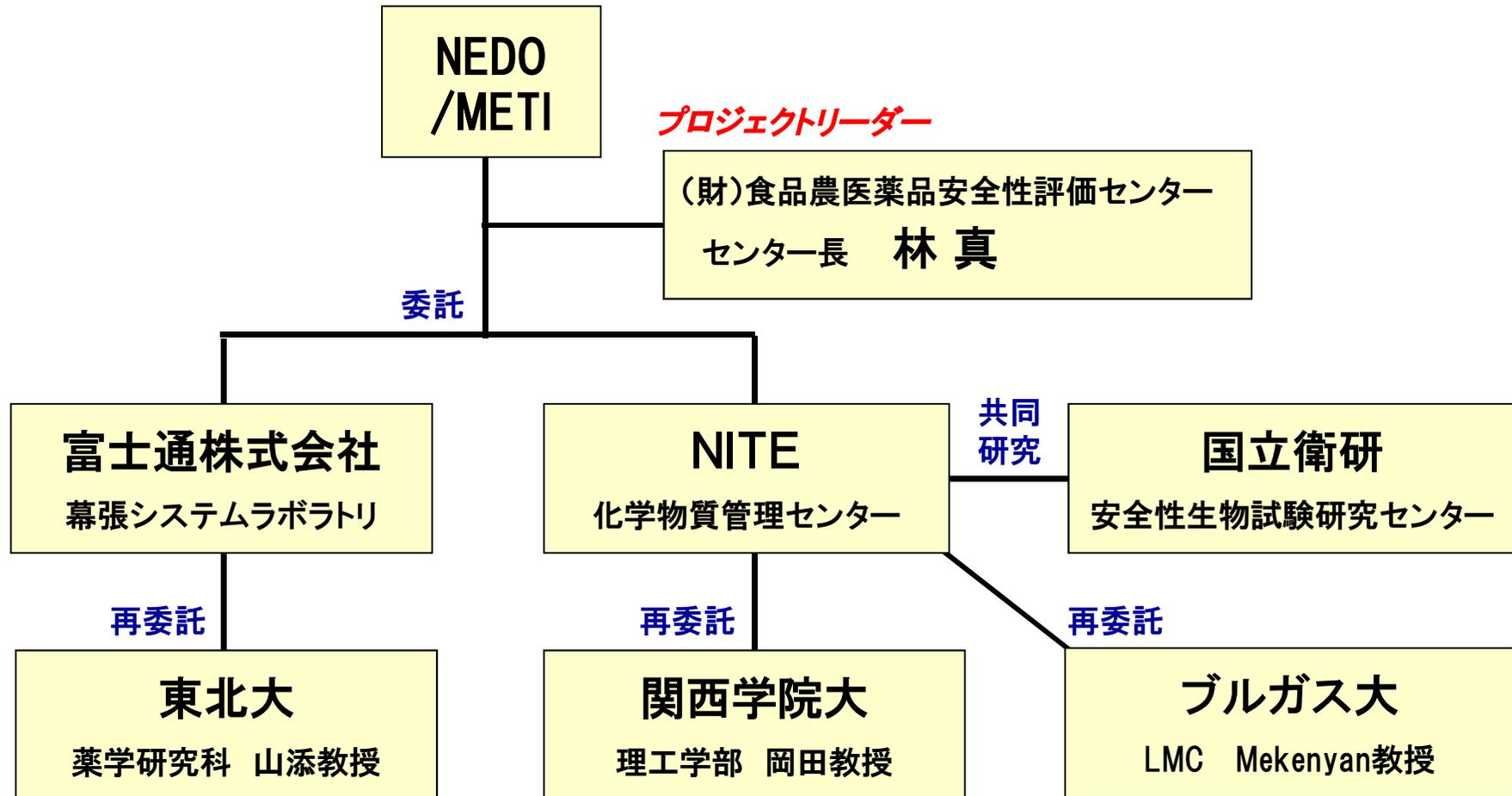
Adverse Outcome Pathway (AOP)*



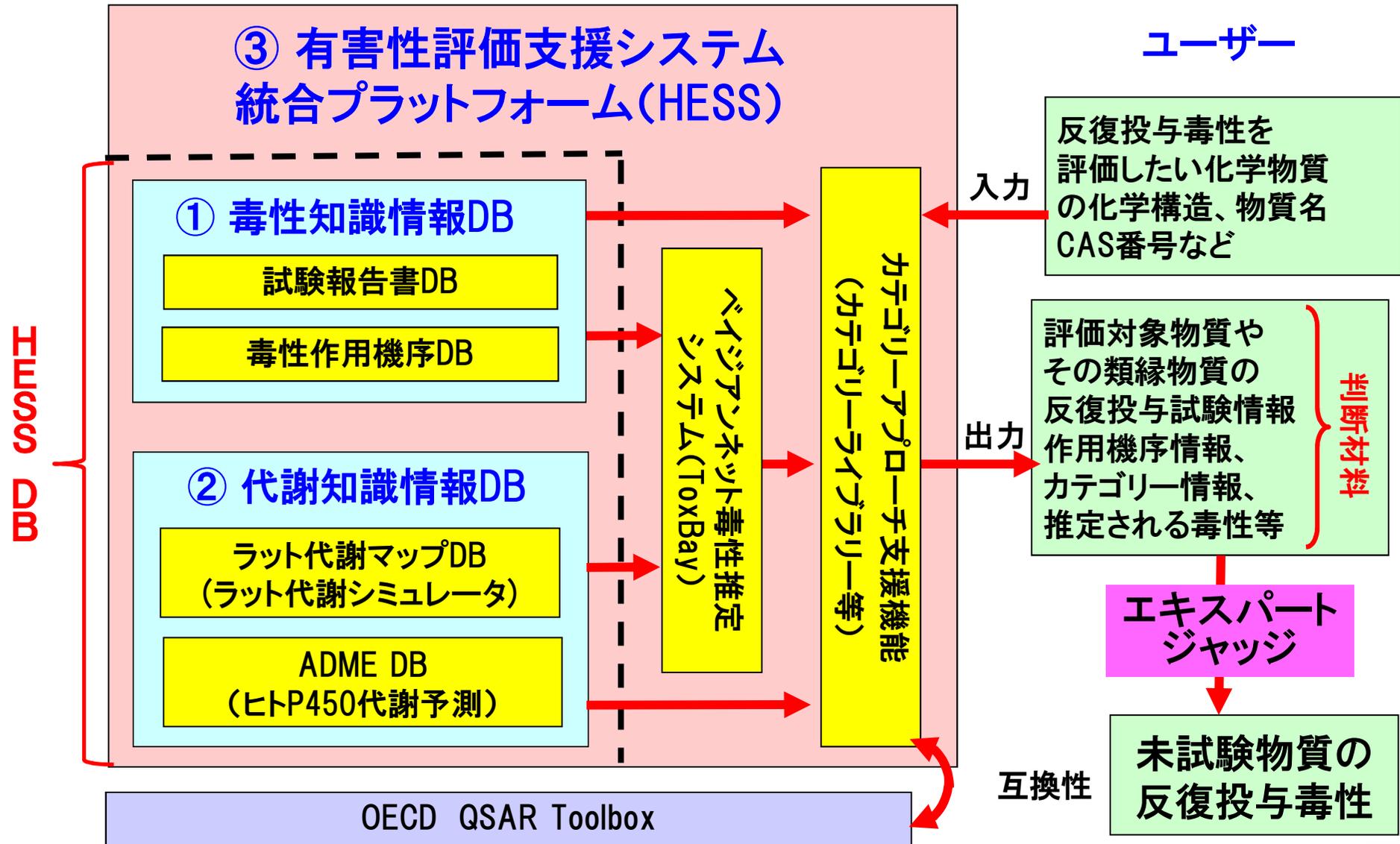
AOPとは、分子レベルのトリガーとなる反応(MIE)から、細胞レベル、生体レベルのメカニズムを経て、最終的な毒性発現に至るまでの経路を示したもの。現バージョンのツールボックスで対応できていない有害性発現メカニズムが複雑なエンドポイントについては、AOPに基づいてカテゴリー作成するコンセプトがOECDから提案され、最近、精力的に検討がなされている。

HESSの開発プロジェクトでは、反復投与毒性についてAOPに基づくカテゴリーアプローチの方法論を検討し、当該OECD活動に貢献している。

実施体制



HESSの構成



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。

各データベース(HESS DB*)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

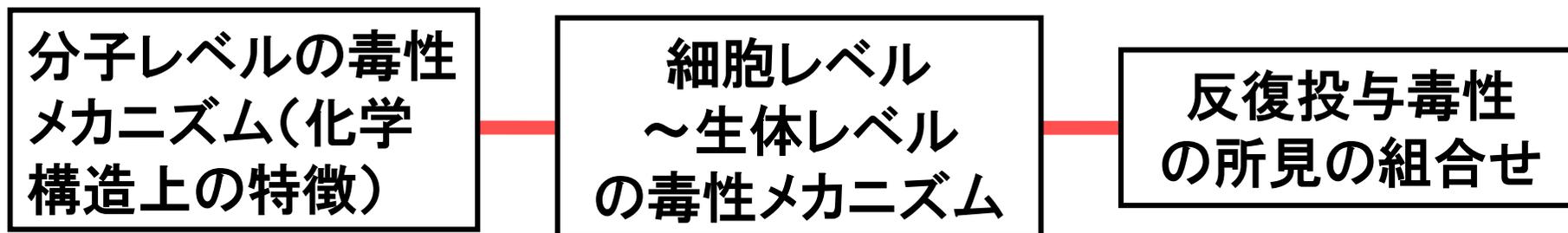
ADME DB (61物質)

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

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. 2012. 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 24:35-46

*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. 2013. Hazard Evaluation Support System (HESS) for Predicting Repeated Dose Toxicity Using Toxicological Categories. SAR QSAR Environ. Res. 24:351-363.

4. HESSの活用事例

- A. HESSのツールの利用を主体とした簡易評価
- B. 専門家の知見を反映した詳細評価（要点のみ）

A. 簡易評価

HESSが提示したカテゴリーの妥当性を大まかに確認し、特に問題がなければ、提示されたカテゴリーをそのまま用いて評価を行う。

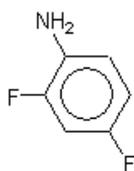
1. 該当するカテゴリーレポートの確認(構造上の特徴、毒性の特徴の確認等)
2. 類似物質の構造類似性の確認
3. 類似物質の毒性の大まかな確認(フィルター機能の利用)
4. 類似物質の毒性強度の分布(logKowと対象毒性のLOELのプロット)の確認
5. 予測に使用する類似物質の選定→自動的に予測

Hazard Evaluation Support System

Reset

Options

Input



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

Profiling

RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

Metabolism

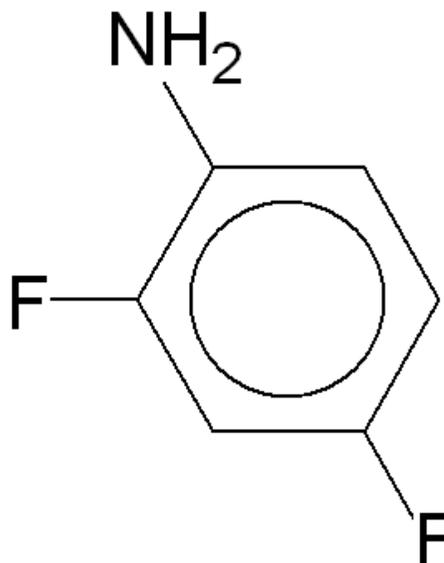
Set target Add to post-targets list CAS# Chemical name Drawing RDT tests Database User List Load DB Load Inventory

CAS # 367259

Search

367259

Chemical name: 2,4-difluoroaniline



Hazard Evaluation Support System

Reset Options

Input
Profiling

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

to data matrix ->

プロファイリングの抽出

Show Boundaries Apply New Scheme

Profilers

Profiling methods

- Skin irritation/corrosion Inclusion ru
- Empiric**
 - Chemical elements
 - Groups of elements
 - 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**

Metabolism

- Documented**
 - Observed Rat Liver metabolism
- Simulated**
 - Dissociation simulation
 - Liver Metabolism Simulator
 - NEDO In Vitro Rat Cellular Metaboli
 - NEDO In Vitro Rat Microsomal Metab
 - NEDO In Vivo Rat Metabolism Simu

Filter endpoint tree... 1 (Target)

Structure

Substance Identity

- CAS Number: 367-25-9
- Chemical Name: 2,4-difluoroaniline
- Structural Formula: c1(N)c(F)cc(F)cc1

Profile

- Study No. (Link to SSRDT)
- Chemical No. (Link to HESS DB)
- RDT Report No.
- Rat Liver Metabolism Database: Root of map No. 901
- Repeated dose (HESS): Anilines (Hemolytic...), Anilines (Hepatotox...)

**評価対象物質はアニリンの溶血性貧血及び肝毒性カテゴリーに該当することを確認。
→クリックし、溶血性貧血のカテゴリーレポートを確認。**

1 Single chemical

Developed by LMC, Bulgaria

51 STOP

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 ->

類似物質の抽出結果

類似物質(15物質)

Structure

Filter endpoint tree...

1 (Target) 2 3 4

各所見(約500種類)に対するLOEL値

Endpoint	1 (Target)	2	3	4
LOEL				
Blood Chemical Examination	(14/80)	M: 40 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day,
FOB	(2/3)			
General Signs	(13/47)	M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 100 mg/kg/day,
Hematological Examination				
Blood Cell	(4/8)	M: 80 mg/kg/day, 1...	M: 20 mg/kg/day, 2...	
Blood Cell (Coagulation)	(2/3)			
Blood Cell (Erythrocyte)				
Undefined Tissue				
RBC↓	(14/24)	M: 20 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day
HGB↓	(15/27)	M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day
MCV↑	(8/13)			
MCV↓	(1/1)			
MCH↑	(7/12)			
MCH↓	(1/1)			
MCHC↑	(2/4)			

Grouping methods

- Organic
- Organic
- Structur
- Effect sir
- Study N
- Chemical
- RDT Rep
- CSCl Cla
- Rat Liver
- Toxicologic
- Repeate

Defined Categories

- Document_1
- [16] Anilines

Delete

16物質

16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobin)

Developed by LMC, Bulgaria

52

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 ->

Structure

Filter endpoint tree... 1 (Target) 2 3 4 5

Structure

Substance Identity
 Repeated Dose Toxicity
 LOEL
 Blood Chemical Examination
 Hematological Examination
 Blood Cell (Erythrocyte)
 Undefined Tissue
 RBC↓
 HGB↓
 Reticulocyte↑
 Methemoglobin↑
 HCT↓
 Histopathological Findings
 Liver
 Kupffer Cell
 Undefined Tissue
 Spleen
 Organ Weights
 NOEL
 Profile

溶血性貧血に関する所見のLOELの最小値 (溶血性貧血のLOEL)

溶血性貧血に関する所見

Endpoint	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
(9/14)				M: 100 mg/kg/day	M: 6
(14/24)		M: 20 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 6
(15/27)		M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 6
(11/19)		M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 10 mg/kg/day, 1...		M: 3
(8/14)		M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...		
(14/24)		M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 6
(12/22)		M: 160 mg/kg/day, ...	M: 40 mg/kg/day, 4...	M: 100 mg/kg/day	M: 3
(10/17)			M: 40 mg/kg/day, 4...	M: 100 mg/kg/day	M: 3
(14/65)		M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 2
(13/41)		M: 40 mg/kg/day, 4...	M: 20 mg/kg/day, 2...		M: 3
(15/375)		M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 2

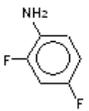
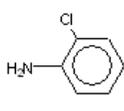
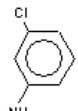
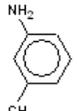
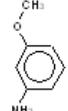
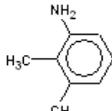
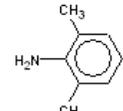
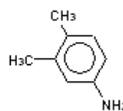
16 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia)

Developed by LMC, Bulgaria

53

簡易評価におけるカテゴリーの確認

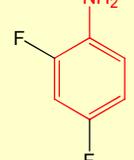
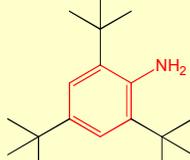
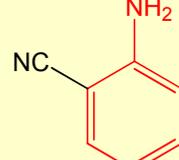
① 構造類似性を
目視により確認

	1 (Target)	2	3	4	5	6	7	8
								
LOEL	Min	M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day	M: 12 mg/kg/day	M: 160 mg/kg/day	M: 250 mg/kg/day
Blood Chemical Examination								
Blood Serum (Bilirubin)								
Undefined Tissue								
T. Bilirubin↑ (9/14)				M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day, ...		
Hematological Examination								
Blood Cell (Erythrocyte)								
Undefined Tissue								
RBC↓ (14/24)		M: 20 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day, 3...	M: 250 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day, ...
HGB↓ (15/27)		M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day, 6...	M: 160 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day, ...
Reticulocyte↑ (11/19)		M: 20 mg/kg/day, 4...	M: 10 mg/kg/day, 1...		M: 300 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day	M: 250 mg/kg/day, ...
Methemoglobin↑ (8/14)		M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...			M: 60 mg/kg/day, 3...	M: 250 mg/kg/day	
HCT↓ (14/24)		M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 100 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day, 3...	M: 310 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day, ...
Histopathological Findings								
Liver								
Kupffer Cell								
Pigmentation (Hemosiderin) (5/12)		M: 160 mg/kg/day, ...	M: 40 mg/kg/day, 4...			M: 300 mg/kg/day, ...		
Pigmentation (Other) (6/10)				M: 100 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day			M: 250 mg/kg/day, ...
Undefined Tissue								
Extramedullary Hemato... (10/17)			M: 40 mg/kg/day, 4...	M: 100 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day, ...		M: 250 mg/kg/day, ...
Spleen								
Undefined Tissue								
Pigmentation (Hemosiderin) (9/16)		M: 80 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 4...			M: 12 mg/kg/day	M: 250 mg/kg/day	
Pigmentation (Other) (6/7)				M: 30 mg/kg/day	M: 12 mg/kg/day			M: 250 mg/kg/day, ...
Congestion (11/17)			M: 10 mg/kg/day, 2...	M: 30 mg/kg/day	M: 60 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day		M: 250 mg/kg/day, ...
Extramedullary Hemato... (14/25)		M: 80 mg/kg/day, 8...	M: 10 mg/kg/day, 4...	M: 30 mg/kg/day	M: 2.4 mg/kg/day	M: 300 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day	M: 250 mg/kg/day, ...
Organ Weights (13/41)		M: 40 mg/kg/day, 4...	M: 20 mg/kg/day, 2...		M: 300 mg/kg/day, ...	M: 300 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day, ...	M: 250 mg/kg/day, ...
NOEL (15/375)		M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 2.4 mg/kg/day, ...	M: 12 mg/kg/day, 1...	M: 50 mg/kg/day, 5...	M: 50 mg/kg/day, 5...

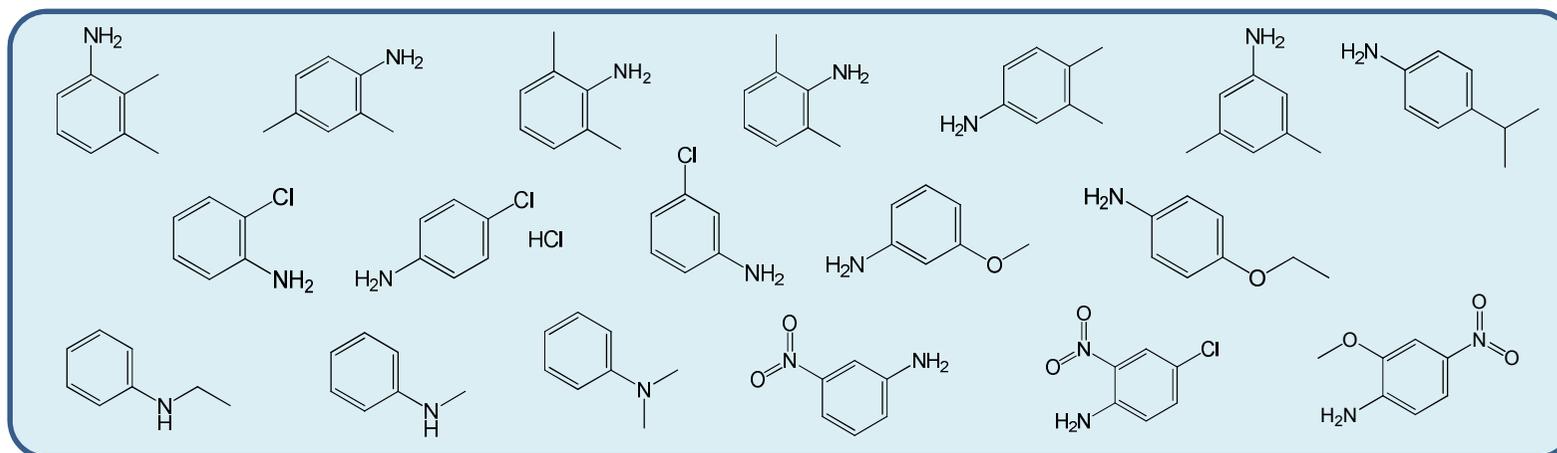
② カテゴリーに関連する毒性所見が類似物質全体に認められていることを確認

構造類似性の目視による確認の例

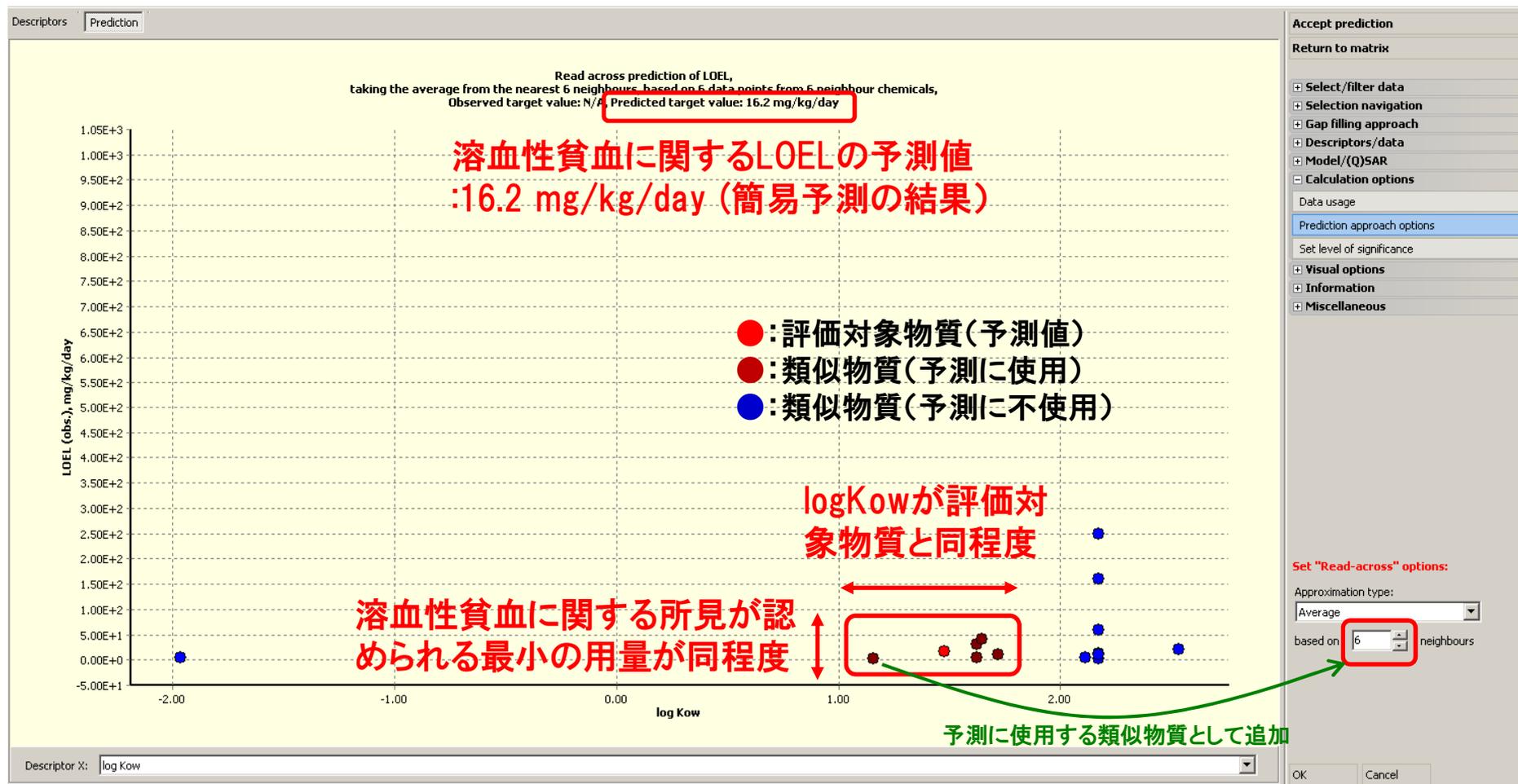
ポイント: 毒性の原因となる部分構造を有し、かつ、それ以外の部分構造の差異が試験済みの類似物質と比較し大きくないか？

	1	2	3	4
評価対象物質				
HESSカテゴリーの該当性 (プロファイラーによる自動認識)	該当	該当	該当	非該当
目視による構造類似性の確認の例 (カテゴリーの該当性の評価結果の例)	構造類似性は非常に高い(該当)。	構造類似性は高いが、フッ素置換の影響が不確定要素(該当)。	嵩高い置換基があり、構造類似性は低い(非該当)。	-

試験済みの類似物質



予測に使用する類似物質の確定と予測結果



予測の信頼性は毒性強度の分布に依存する。→利用目的に応じて指標を考慮。
化審法判定の場合、25mg/kg/day、250mg/kg/dayに基準があり、この範囲に収まっているかどうか、一つの評価指標となり得る。

B. 詳細評価

専門家の知見や、HESS DBが提示する様々な関連情報を吟味することにより、HESSが提示したカテゴリーの妥当性を詳細に確認し、必要に応じて、カテゴリーの修正や組み直しを行った上で評価する。

1. 各試験データの毒性の内容の吟味
2. 試験条件の絞り込み
3. 代謝・メカニズムの情報の吟味
4. データギャップ補完に使用する所見の選定、算出方法

当機構では本年度、HESSを用いた評価の事例を紹介するための無料の講習会を実施しており、本詳細評価について標的臓器毎(溶血、腎臓、肝臓)に具体例紹介している(次回は11月下旬頃に開催予定)。

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

まとめ

Toolbox及びHESSの概要を紹介し、QSAR予測結果との併用など、いくつかの活用事例を紹介した。Toolbox及びHESSの大きな特徴は、評価対象物質の類似物質の情報を容易に収集・比較できることである。

エキスパートの知見を反映することにより、Toolbox及びHESSが提示した類似物質の妥当性を確認し、より信頼性の高い評価結果を得ることができる。評価結果に求められる信頼性は、利用目的に依存するため、この作業にどの程度の労力をかけるかがポイントと考えられる。

本発表では、当機構における経験(化審法審査における分解性・蓄積性の類推結果の確認等)に基づきToolboxの活用事例を説明したが、評価の目的やエンドポイントにより活用方法は様々であり、目的に適した活用方法を各自で検討することが重要と考えられる(OECDが公表しているトレーニング資料も良い参考となる)。