2023/10/11

有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）の概要と操作説明

（独）製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター
渡邉美智子

HESSとは

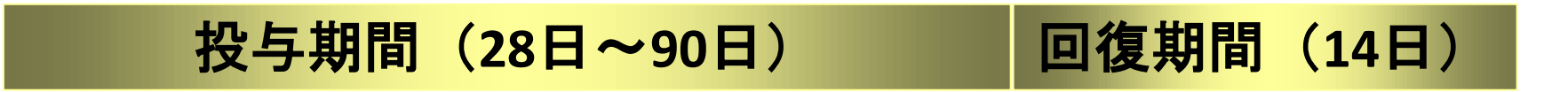
- 化学物質をグルーピングし、未試験化学物質の反復投与毒性をリードアクロスにより評価することを支援するシステム
- OECD QSAR Toolboxと類似のシステム構成
- 反復投与毒性試験データ及び毒性発現のメカニズムに関する情報などを収載。詳細なデータベースであるHESS DBとリンクが可能
- NITEのHPから無料で公開

  （https://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html）

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。

齧歯類(原則ラット)



検査項目　体重・摂餌量・摂水量・一般状態
血液学的検査
血液生化学的検査
神経学的検査
尿検査
病理学的検査　臓器重量
剖検所見
組織学的検査

検査　　検査

無影響量（NOEL）
No Observed Effect Level

無毒性量（NOAEL）
No Observed Adverse Effect Level

反復投与毒性とリードアクロス

- 反復投与毒性は、全身を対象とした多くの観測事項があり、毒性発現のメカニズムも複雑。よって、化学構造との毒性の相関関係が得られにくく、統計的なQSARモデルの作成は困難
- 反復投与毒性を予測する最も実用的な手法は、メカニズム情報を用いたリードアクロス（カテゴリーアプローチ）と考えられている※
- 反復投与毒性のリードアクロスは、各国の研究開発プロジェクト等において検討が進められている
  - HESSプロジェクト（2007-2011、日本）
  - SEULAT-1（2011-2015、EU）
  - EU ToxRisk（2016-2021、EU）
  - OECD IATA Case Studies Project（2015-、OECD）

※ OECD Series on Testing and Assessment No. 138, Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories (8-10 December 2010, Crystal City VA, USA) ENV/JM/MONO(2011)8.

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」

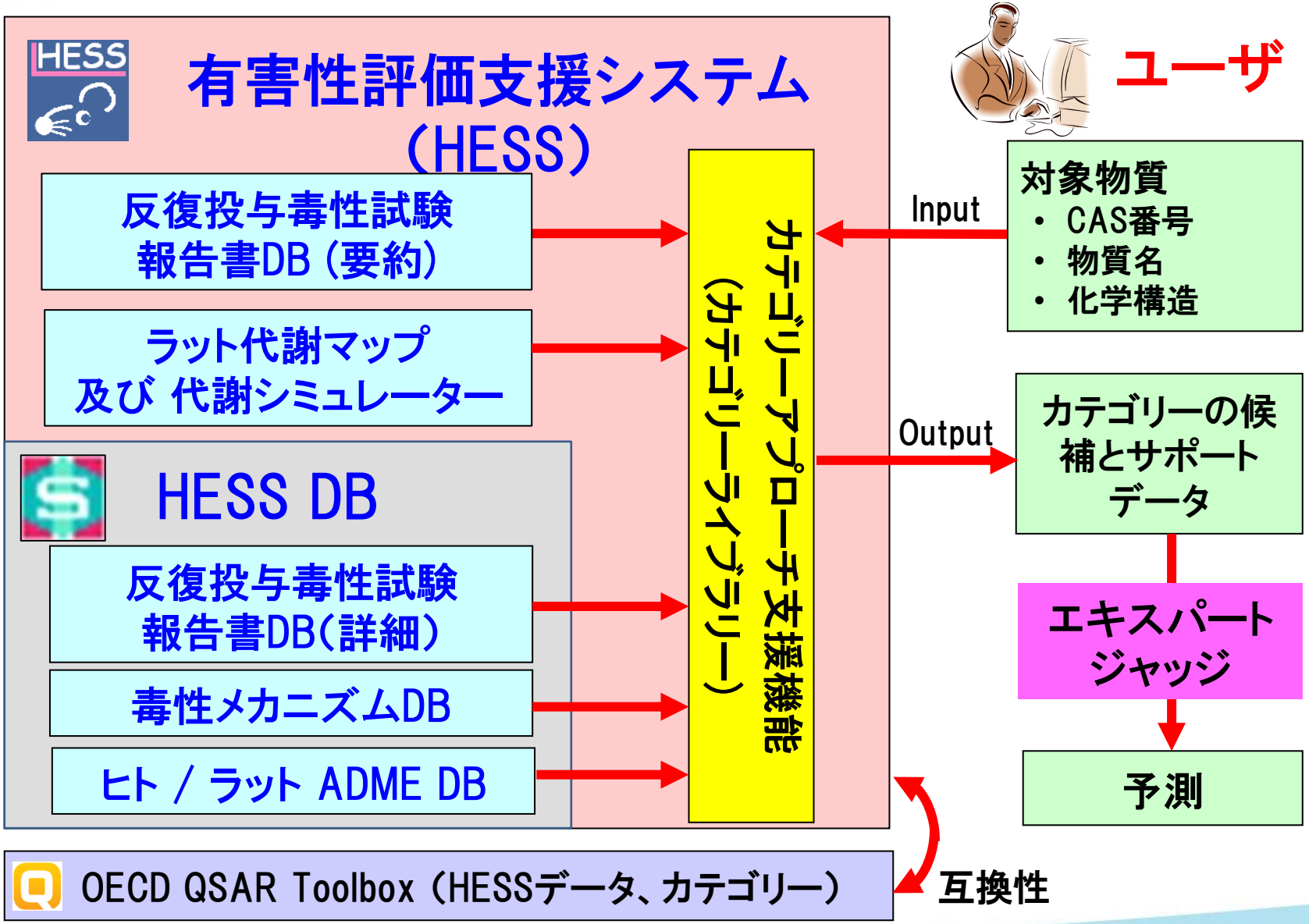
実施期間：平成19年度～平成23年度

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おいて、安全性試験データがない化学物質に、類似物質からの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）。

HESSの構成



nite

HESSに収載されている情報

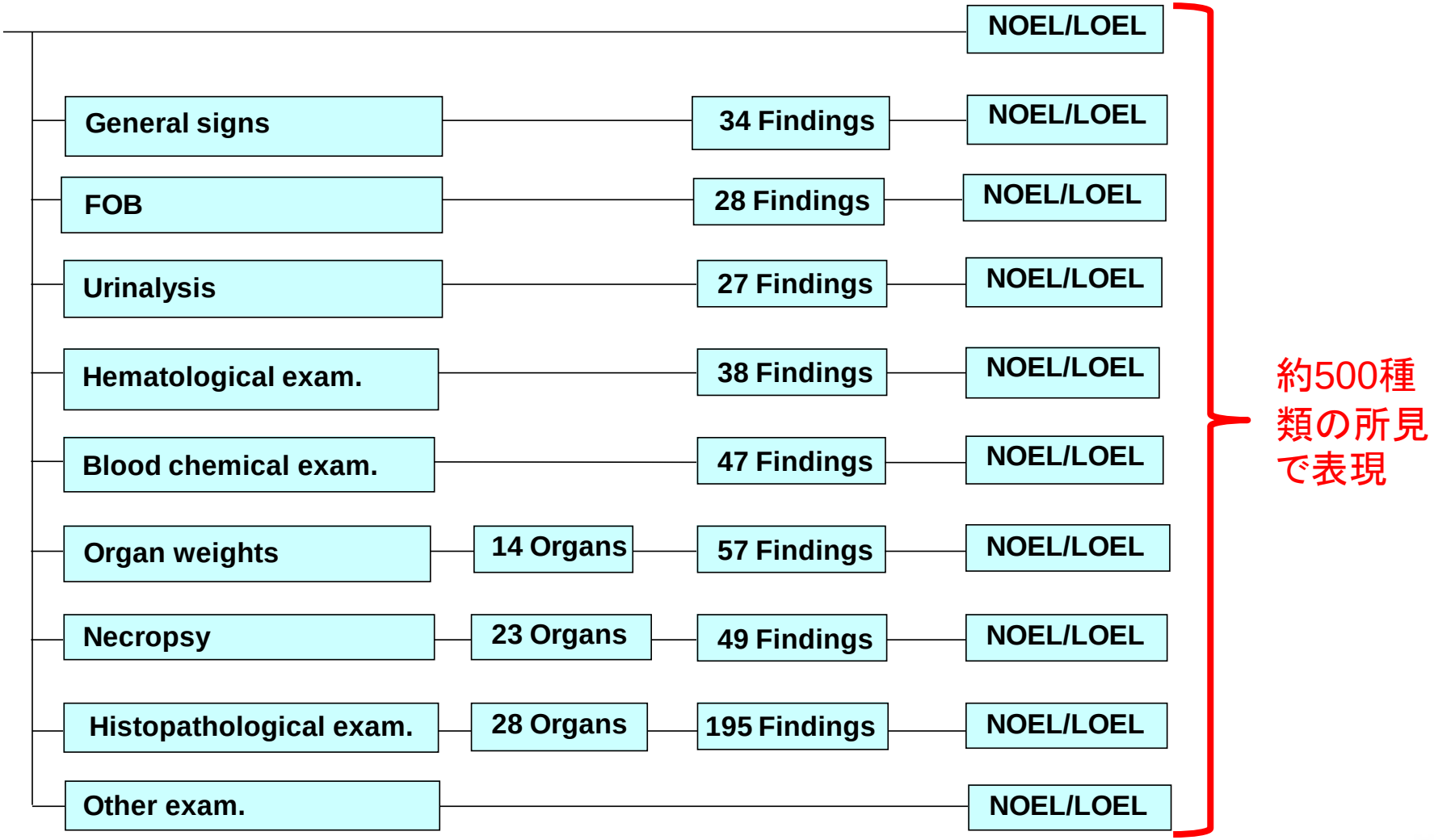
HESSに収載されているSub database

Ver.4.4(2023年)

Sub database名	物質数	物質群	備考
Biomarker	150	化学物質	バイオマーカー情報
COSMOS	852	化粧品	欧州化粧品データ
Drug Repeated Dose Toxicity	50	医薬品	国内医薬品データ
HESS　RDT DB（HPV）	130	化学物質	
HESS　RDT DB（Inhalation）	33	化学物質	吸収試験データ
HESS Repeated Dose Toxicity	765	化学物質	化審法既存点検データ、NTP短期、NTP長期等
HESS Repeated Dose Toxicity（CSCL New chemical）	383	化学物質	化審法新規化学物質データ
TGP Repeated Dose Toxicity	124	医薬品	国内医薬品データ
Tox-Omics RDT DB	31	化学物質	経産省委託
ToxRef　DB	477	農薬	米国の農薬データ
合計	反復投与試験毒性試験物質：約3000物質、バイオマーカー物質：150物質		

下線がついたデータベースは、詳細な試験報告書（HESS DB）があるもの。
黄色マーカーがついたデータベースは、QSAR Toolboxにも収載されているもの。

HESSにおける反復投与毒性試験データのデータ構造



HESSにおける
反復投与毒性のカテゴリー

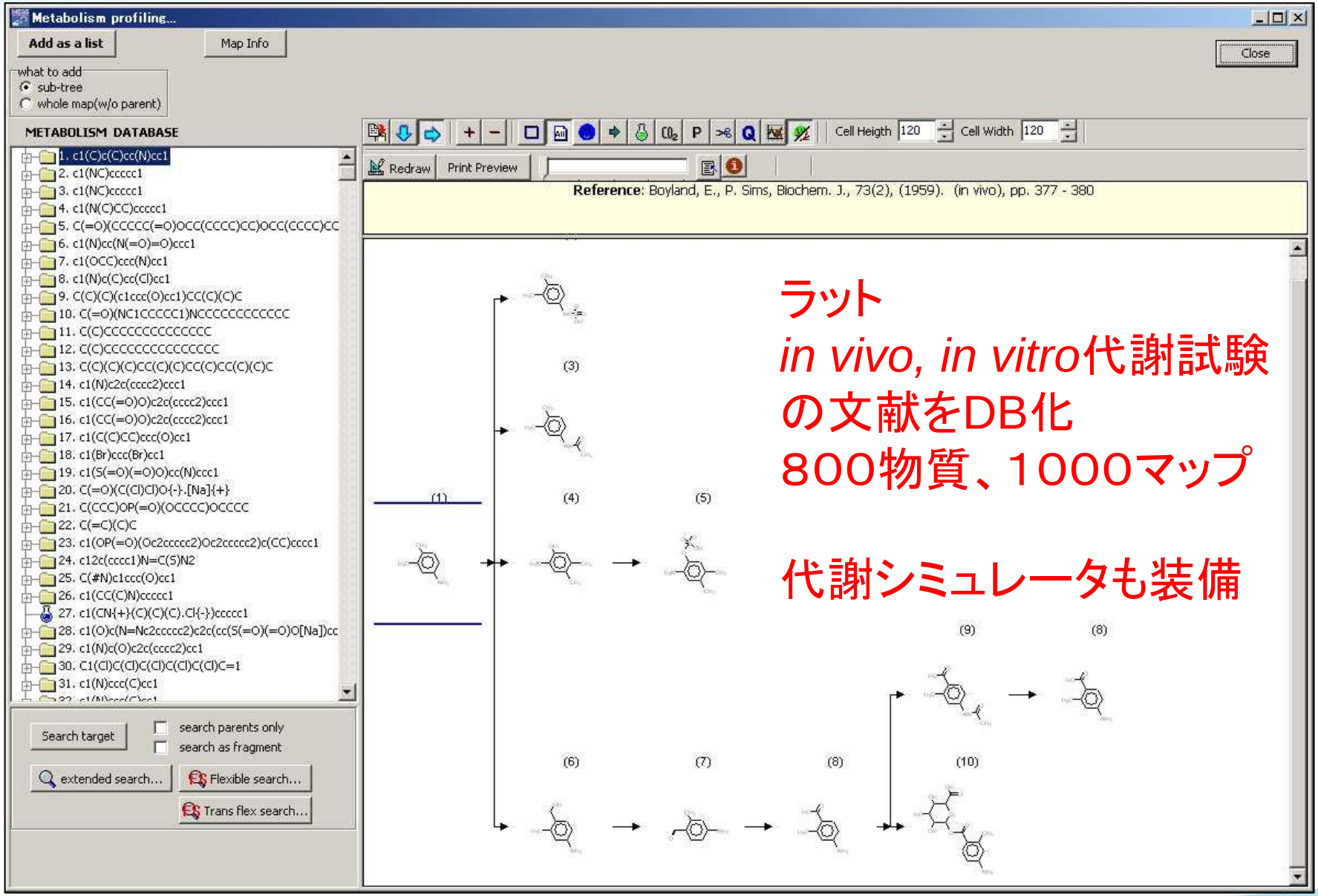
反復投与毒性における Adverse Outcome Pathway（AOP）

① 化学構造上の特徴
② 毒性のメカニズム
③ 反復投与毒性試験における毒性発現の傾向（毒性強度等）

↓ 類似する物質群

「Repeated dose(HESS)」カテゴリー、260分類（カテゴリー；69、アラート；191）
現在も、追加検討中。

ラット代謝マップDB:代謝マップ



ラット
*in vivo, in vitro*代謝試験
の文献をDB化
800物質、1000マップ

代謝シミュレータも装備

nite

HESSに付属する詳細なデータベース：HESS DBに収載されている情報

収載されている試験報告書

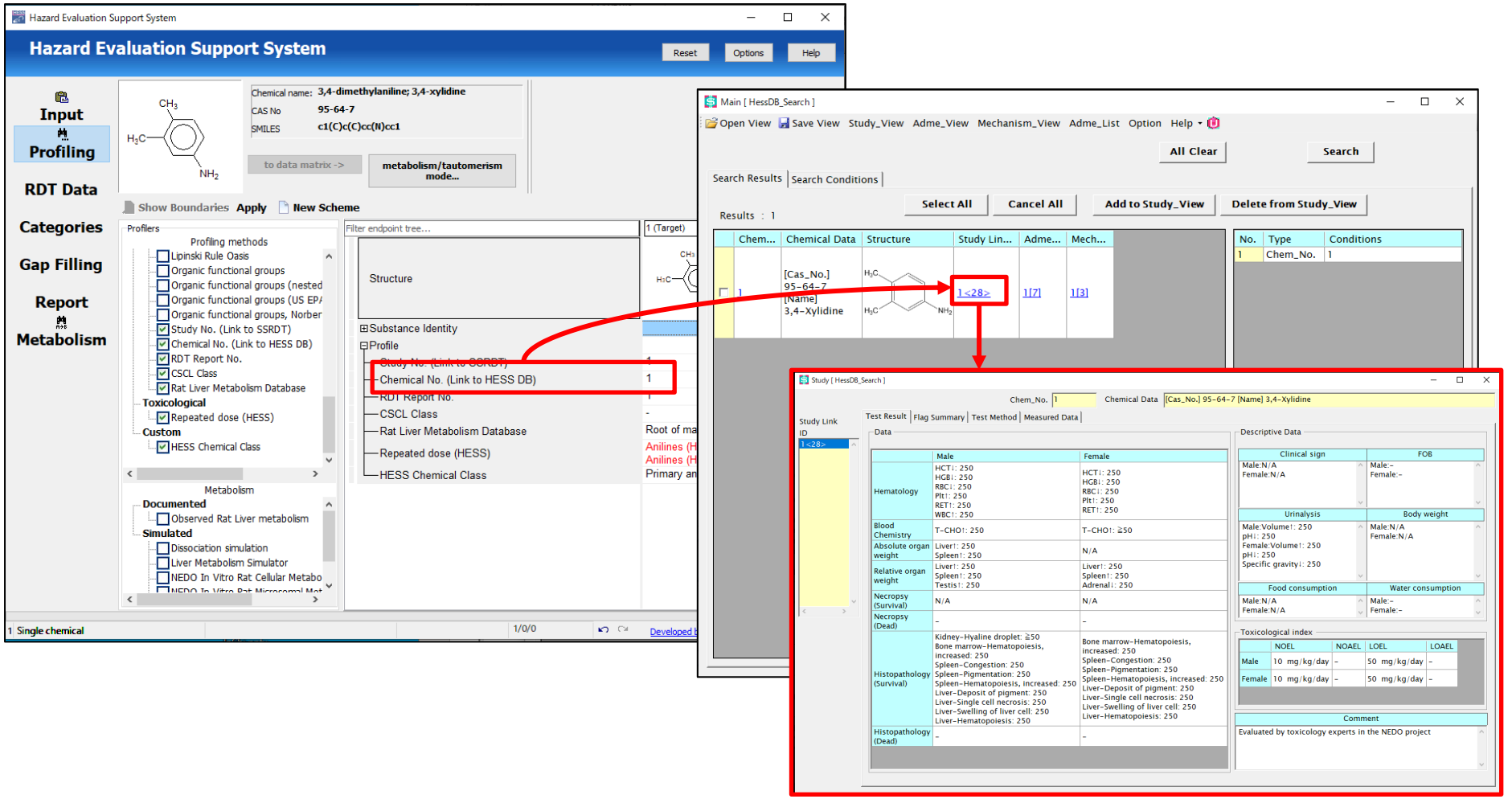
一般化学物質に対するラットの反復経口投与毒性試験報告書。(GLP準拠の類似した試験条件下で行われ、詳細なデータが公表されているものを選定)。
現在(2020年4月)、約830物質の試験報告書を収載。

投与経路は強制経口、混餌、飲水。

投与期間は28日～17週。

	報告書群
1	厚労省/国衛研　化審法試験
2	厚労省　安衛法長期試験(予備試験)
3	経産省/CERI試験(Tox-Omics)
4	経産省/NITE試験
5	米国NTP短期試験
6	米国NTP長期試験(予備試験)
7	医薬品データ(企業から提供)
8	Journal　Paper

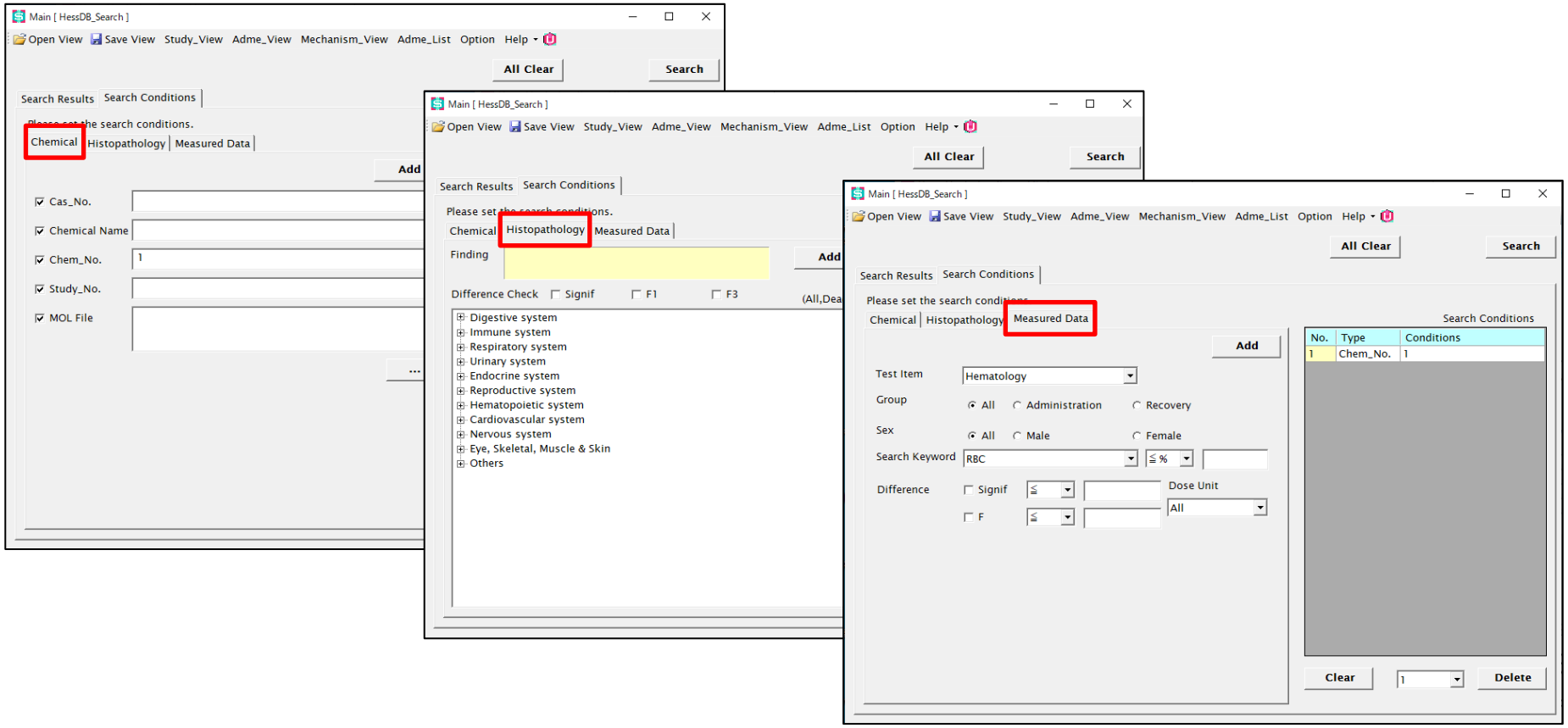
HESSからHESS DBへのリンク



HESSから直接リンクさせることができ、試験データの詳細情報を閲覧できる。

nite

HESS DBの検索画面



化学構造情報のほか、毒性所見に基づいた検索機能を備えており、独立した毒性データベースとして使用することも可能。

nite

試験報告書の用量−反応関係データ

Test Result | Flag Summary | Test Method | Measured Data

Test Item: Blood Chemistry_Male　　Actual

Comment: *, significantly different from control, P<0.05
**, significantly different from control, P<0.01

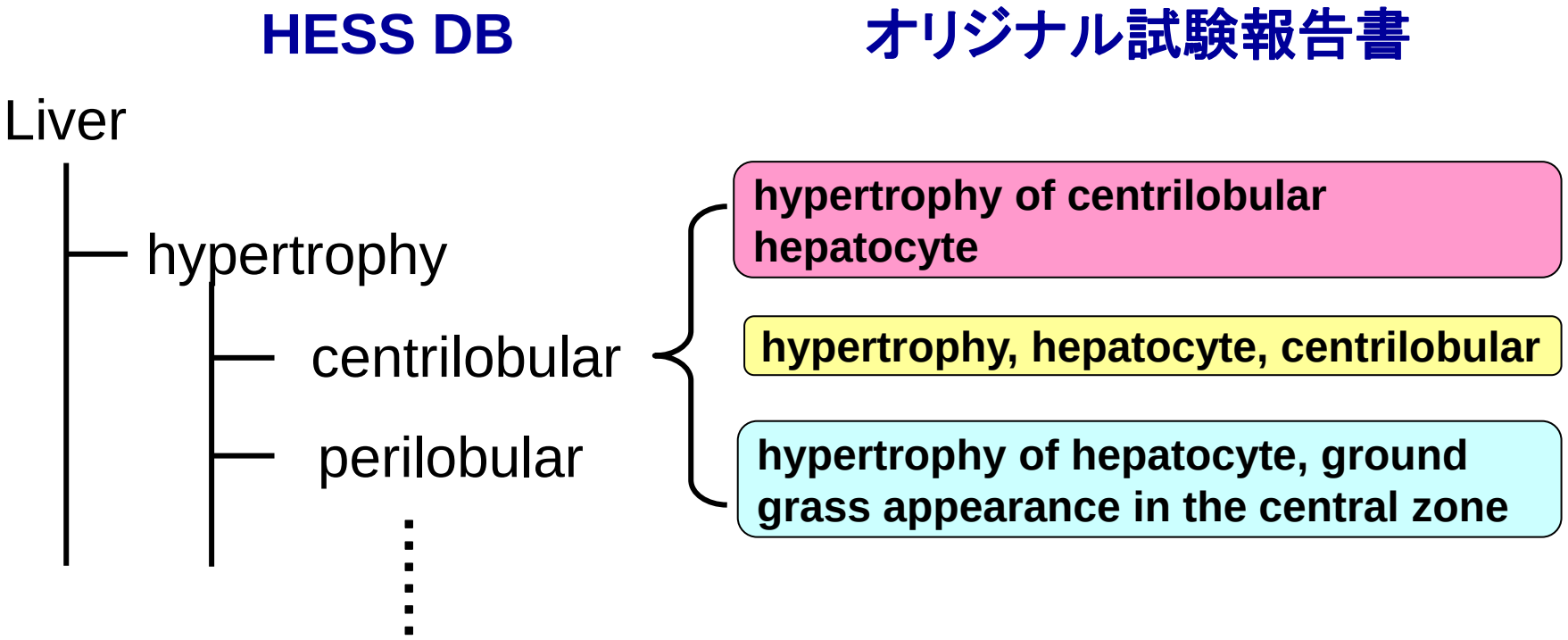
		Admi...																	
DOSE	mg/kg	0					20					100					500				
No. of animals		5					5					5					5				
		mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3
BUN	mg/dL	12	1				15	2				12	1				20	2	**	△	
CRN	mg/dL	0.6	0.1				0.6	0.1				0.6	0.0				0.6	0.0			
T-CHO	mg/dL	44	3				39	6				40	7				59	11	*	△	
TG	mg/dL	51	9				37	10				44	14				33	23			
PL																					
T-BIL	mg/dL	0.11	0.03				0.14	0.02				0.12	0.02				0.16	0.06			
GLUC	mg/dL	133	16				140	21				125	16				132	24			
TP	g/dL	5.2	0.2				5.1	0.1				5.2	0.2				5.3	0.3			
BA																					
ALB	g/dL	3.3	0.1				3.1	0.1				3.1	0.1				3.1	0.2			
A/G		1.67	0.15				1.58	0.08				1.54	0.17				1.38	0.08	**		
Protein % ALB																					

フラグ

報告書に記載されている毒性所見の有意差マークのほか、本プロジェクトの毒性・病理専門家の意見や既存点検時の化学物質審議会判定に基づく、有意差マーク(フラグ)を付与するなどして、毒性学的な注意喚起を図った。

nite

病理所見シソーラス



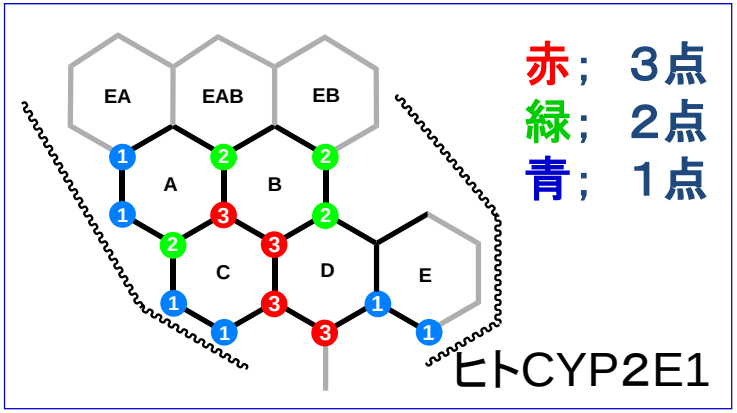
データの検索を正確に行えるよう、データベースに入力する病理所見について、専門家が同義語を分類し関連付けることによって、用語の統一を行い、シソーラスを作成（全83臓器・11302所見）

ADME情報

毒性試験が行われた化合物を対象にADME情報を収集し、DB化。

吸収	吸収率、Cmax、Tmax トランスポータの関与
分布	見かけの分布容積、反復に伴う経時変化 脳→中枢作用、脂肪組織→蓄積 肝臓→酸化抱合代謝、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 トランスポータの関与

代謝	関連酵素と分子情報 細胞内画分、代謝物 種差・系統差
排せつ	排せつ率 トランスポータの関与 種差・系統差
相互作用、酵素阻害、酵素誘導試験の結果	
毒性との関連性	



リガンド構造に基づいた
P450代謝予測モデルによる
代謝予測データも収載

毒性作用機序DBのデータ項目

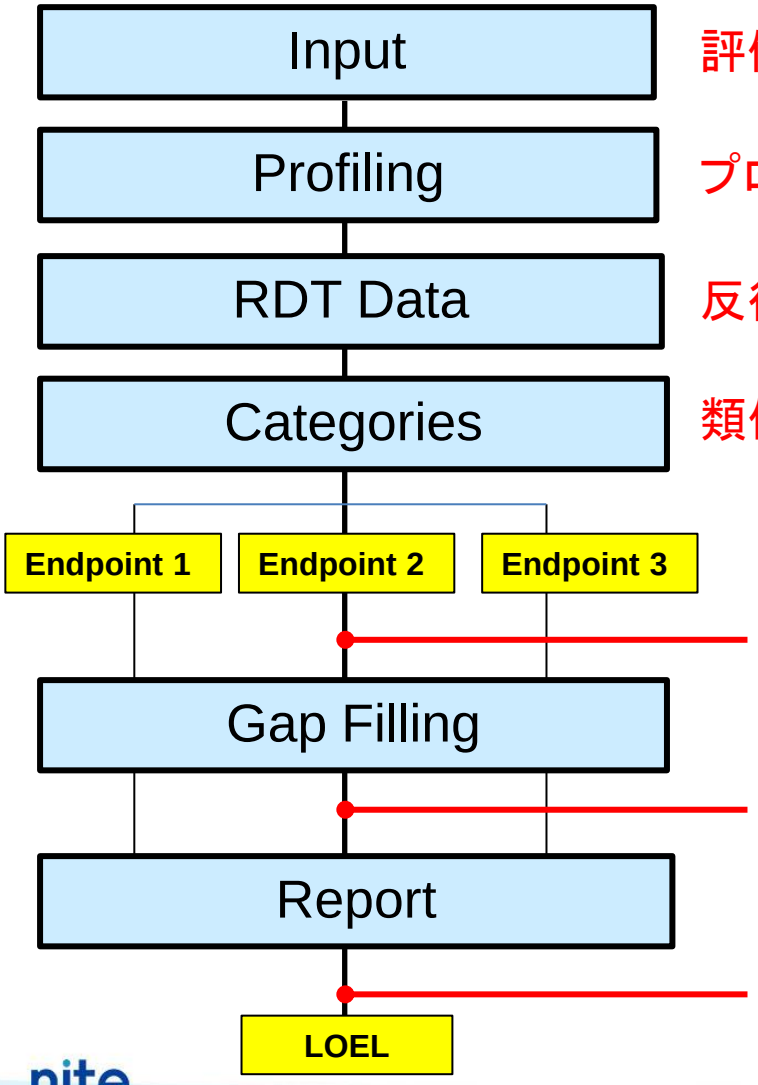
変性・壊死など重篤な毒性に対する毒性メカニズム情報を収集しDB化

対象毒性：血液、肝臓、腎臓、精巣、神経、膀胱、甲状腺

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

HESS の操作説明
Read-acrossによる反復投与毒性の予測

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 Toolboxに準拠）



評価対象物質の入力

プロファイリング（該当カテゴリー等）の抽出

反復投与毒性試験データの抽出

類似物質の抽出

HESS DB等による類似物質のエビデンスの確認（専門家の知見活用）
→必要に応じてサブカテゴリー化

各エンドポイントに対するLOELの推定値を求める

各エンドポイントに対するLOELの推定値の最少値を選択

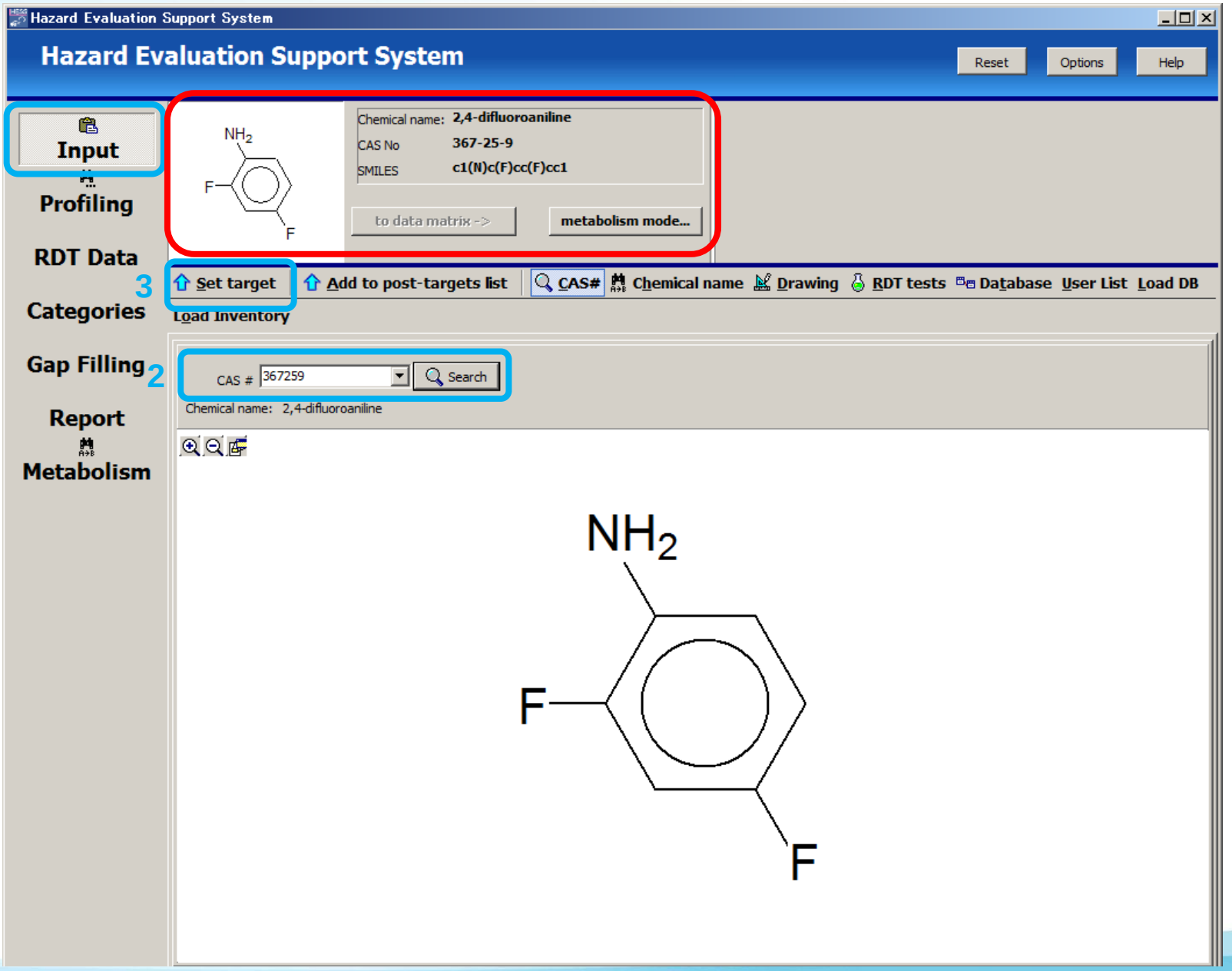
nite

Case study 1:

Anemia for 2,4-difluoroaniline

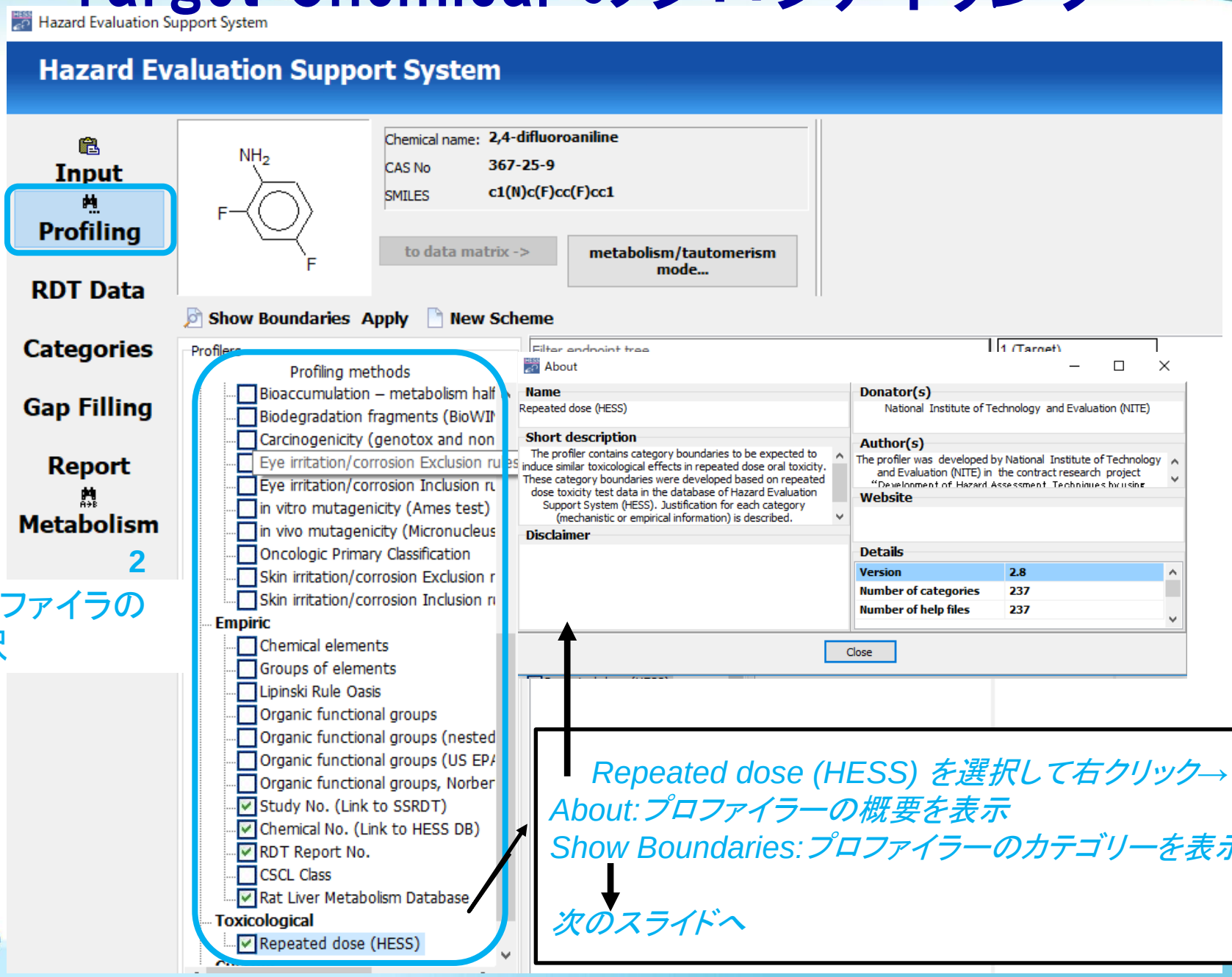
(CAS RN: 367-25-9)

Target Chemicalの選択



nite

Target Chemical のプロファイリング



プロファイラの選択

Repeated dose (HESS) を選択して右クリック→
About:プロファイラーの概要を表示
Show Boundaries:プロファイラーのカテゴリーを表示

次のスライドへ

nite

プロファイル表示

Repeated dose (HESS) (Toxicological) – Profiling Scheme Browser

Advanced

Repeated dose (HESS) - Category definitions

- 4,4'-Diethylaminoethoxyhexestrol (Hepatotox
- 4,4'-Methylenedianilines/benzidines (Hepatobi
- 4-Aminopyrazolopyrimidine (Hepatotoxicity) A
- Acetaminophen (Hepatotoxicity) Alert
- Acrylamides (Neurotoxicity) Rank C
- Aflatoxin B1 (Hepatotoxicity) Alert
- Ajmaline (Hepatotoxicity) Alert
- Aliphatic amines (Mucous membrane irritation)
- Aliphatic nitriles (Hepatotoxicity) Rank B
- Aliphatic/Alicyclic hydrocarbons (Alpha 2u-glob
- Allopurinol (Hepatotoxicity) Alert
- Allyl esters (Hepatotoxicity) Rank A
- Alpha olefin (Less susceptible) No Rank
- Alpha-Amanitin (Amatoxin) (Hepatotoxicity) A
- Alpha-Naphthyl-isothiocyanate (Hepatotoxicit
- Amine oxides (Less susceptible) No Rank
- Amineptine (Hepatotoxicity) Alert
- Amiodarone (Hepatotoxicity) Alert
- Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobi
- Anilines (Hepatotoxicity) Rank C
- Aromatic hydrocarbons (Liver enzyme inductic
- Azithromycin (Hepatotoxicity) Alert
- Azobenzenes (Hemolytic anemia with methem
- Benzene/ Naphthalene sulfonic acids (Less sus
- Benzenesulfonamides (Toxicity to urinary syst
- Beta-Naphthylisothiocyanate (Hepatotoxicity)
- Bosentan (Hepatotoxicity) Alert
- Bromfenac (Hepatotoxicity) Alert
- Carbamazepine (Hepatotoxicity) Alert
- Carbon Disulfide (Hepatotoxicity) Alert
- Carboxylic acids (Hepatotoxicity) No rank
- Chloramphenicol (Hepatotoxicity) Alert
- Chloroquine (Hepatotoxicity) Alert
- Chlorphentermine (Hepatotoxicity) Alert
- Chlorpromazine (Hepatotoxicity) Alert
- Cisplatin (Hepatotoxicity) Alert
- Clindamycin (Hepatotoxicity) Alert
- Clofibrate (Hepatotoxicity) Alert
- Coumarin (Hepatotoxicity) Alert
- Cuprizone (Hepatotoxicity) Alert
- Cycloheximide (Hepatotoxicity) Alert
- Cyclophosphamide (Hepatotoxicity) Alert
- Cyclosporin A (Hepatotoxicity) Alert
- Cyproterone Acetate (Hepatotoxicity) Alert
- Danazol (Hepatotoxicity) Alert
- Dantrolene (Hepatotoxicity) Alert

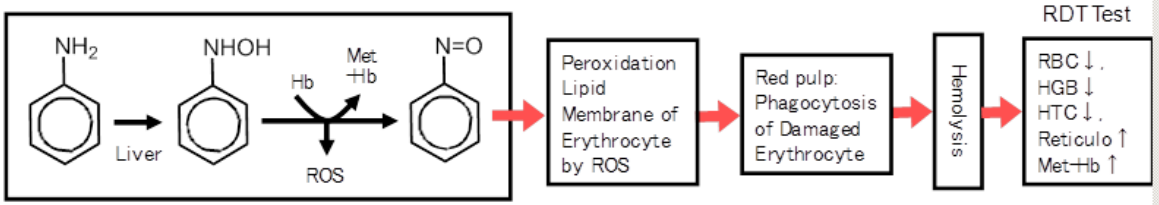
Profile Description

Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Rank A

1. Toxicity Information

The toxicant of methemoglobinemia induced by anilines is considered to be N-hydroxyl anilines that are metabolites of anilines in the liver[1,2]. The hemolytic anemia induced by anilines is considered to be related to the oxidation of erythrocytes by N-hydroxyl anilines[3, 4].

1) Anilines are metabolized in hepatocytes by oxidases such as P450 to N-hydroxyl anilines.
2) N-hydroxyl anilines react with hemoglobin (Hgb) in erythrocytes to produce nitrosoaniline and methemoglobin (Met-Hgb). The resulting increase in the concentration of Met-Hgb is observed in hematological examination.
3) Erythrocytes are degenerated (peroxidation of lipid membrane etc.) by reactive oxygen species (ROS) produced in the above reaction[3].
4) Phagocytosis of degenerate erythrocytes, mainly in the spleen, results in hemolysis[4].
5) The result is: decrease in red blood cells (RBC), decrease in Hgb, decreased hematocrit (Hct) and increase in reticulocytes (Ret) observed upon hematological examination in RDT test. In addition, pigmentation of hemosiderin and congestion are observed in the spleen on histopathological examination[5].
6) As a compensatory response to anemia, extramedullary hematopoiesis (mainly in the spleen) is observed on histopathological examination[4].



The mechanism of this toxicity is common to experimental animals and humans.

2. Observed Effects in the RDT DB

There are 33 RDT studies of monocyclic anilines in the RDT DB as shown in the following table (30 compounds).

In studies of anilines without hydroxyl or acid groups (Nos. 1-23), the findings related to hemolytic anemia are frequently cited as the primary reason for the setting of a NOEL value.

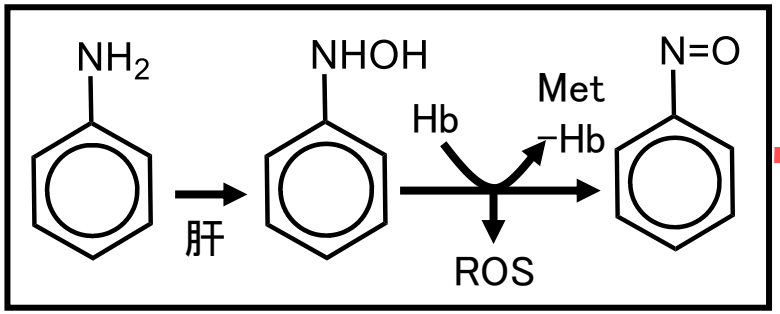
nite

アニリン類の溶血性貧血カテゴリー

AOP

分子→細胞→生体レベルの毒性メカニズム

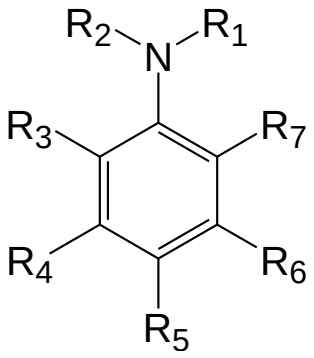
関連する
反復投与毒性所見



→ ROSによる赤血球脂質膜過酸化 → 溶血（脾臓での貪食） →

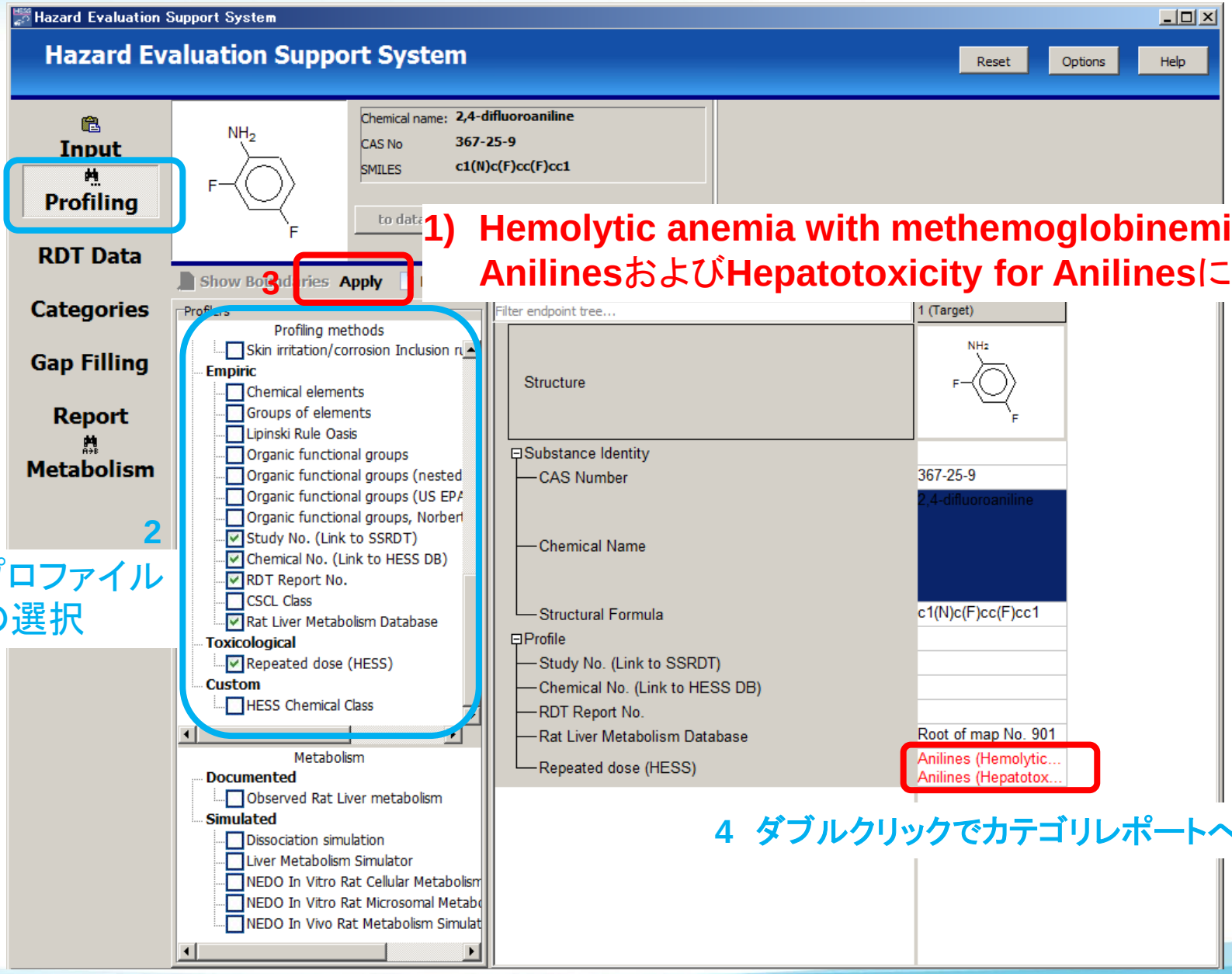
RBC↓, HGB↓
HTC↓,
Reticulo↑
Met-Hb↑, T-bil↑
脾-ヘモジデリン沈着
髄外造血亢進（代償作用） 等

構造領域



R_1, R_2 = H, methyl or ethyl.
R_3～R_7 = H, alkyl, halo, alkoxy, NO_2 or NH_2.

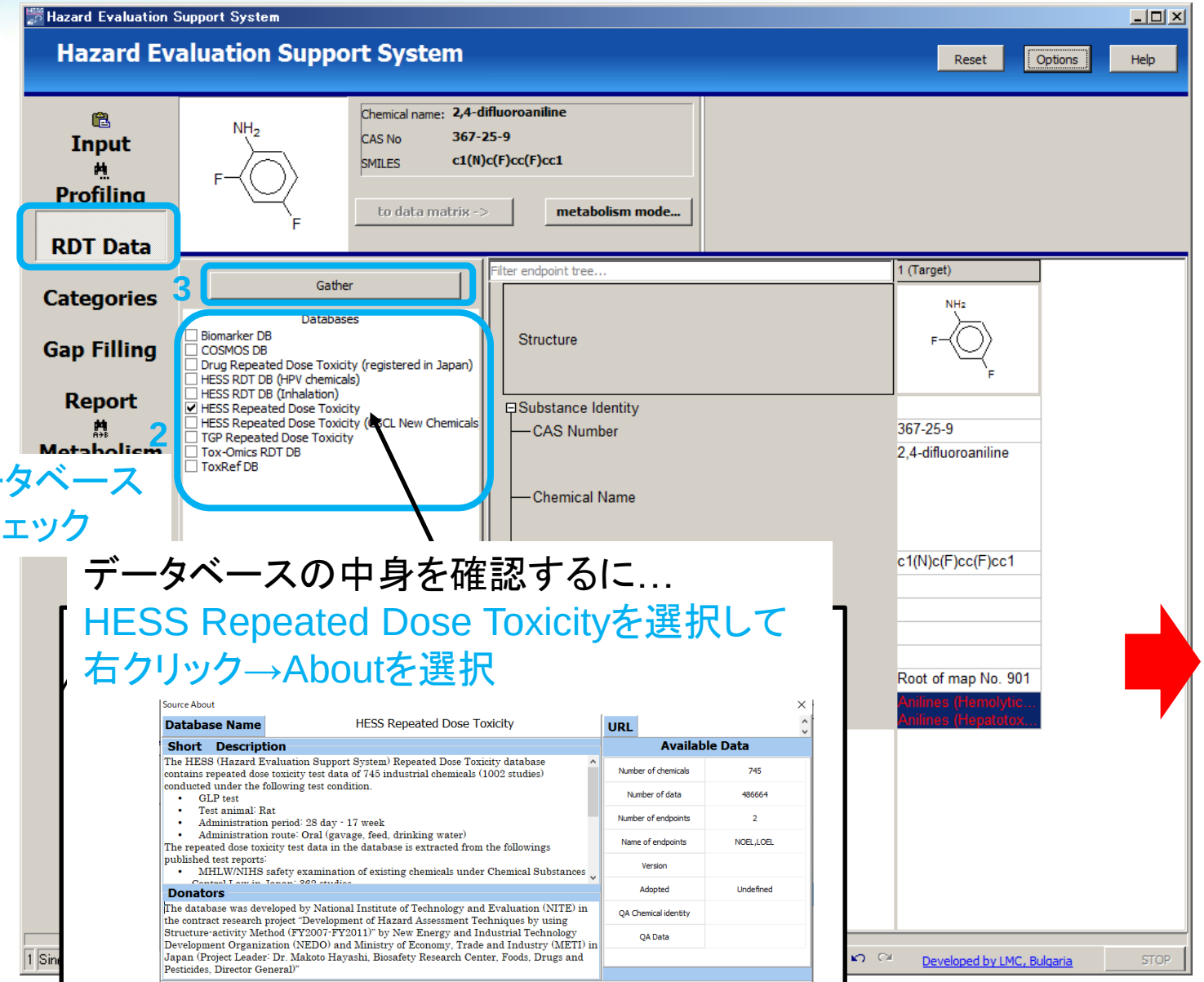
Target Chemical のプロファイリング



1) Hemolytic anemia with methemoglobinemia for AnilinesおよびHepatotoxicity for Anilinesに該当

4 ダブルクリックでカテゴリレポートへリンク

Target Chemical のRDT dataの収集



データベースにチェック

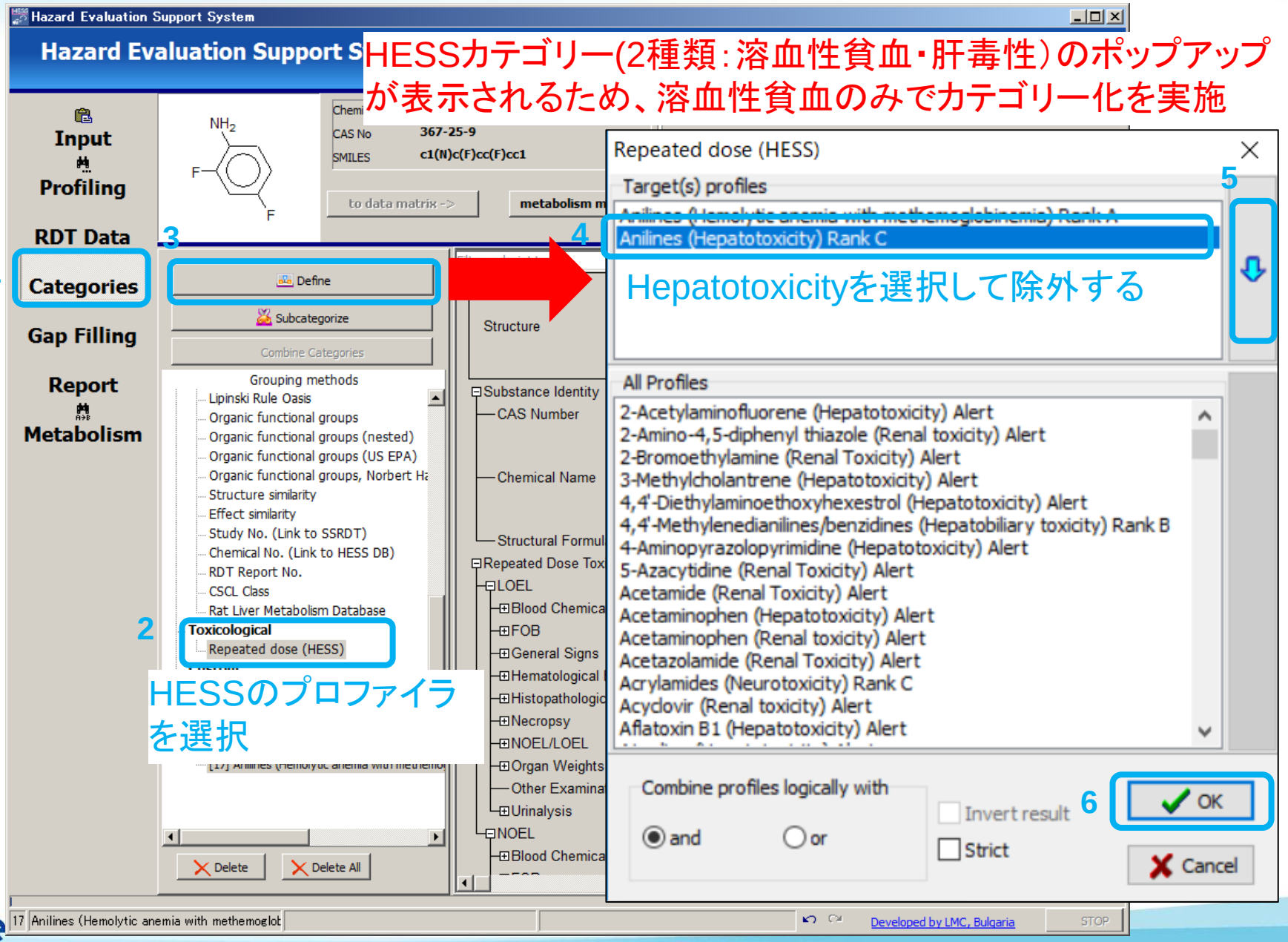
データベースの中身を確認するに…

HESS Repeated Dose Toxicityを選択して右クリック→Aboutを選択

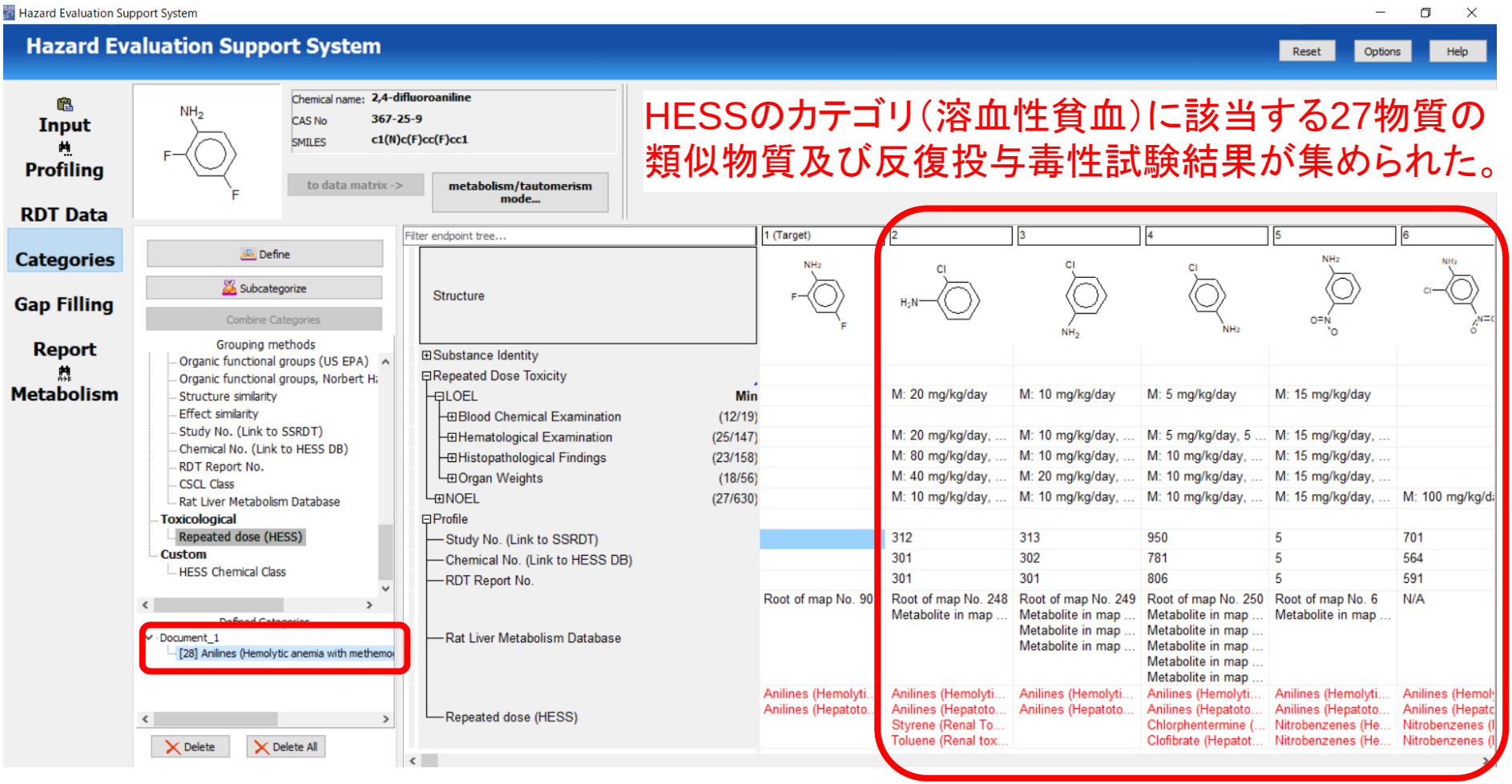
4

選択したDBからはデータは見つからなかった

Target Chemicalの類似物質検索（1）

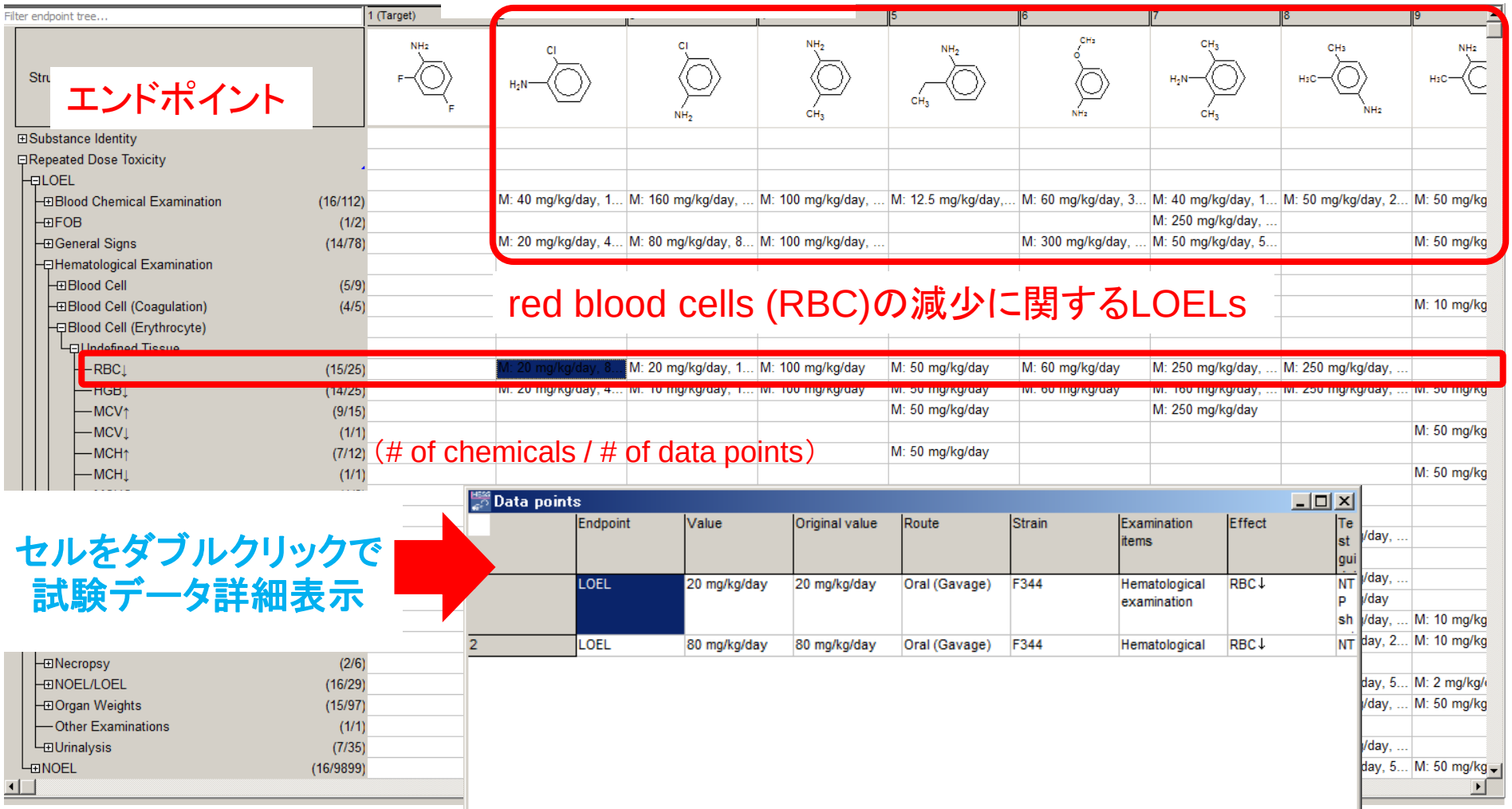


Target Chemicalの類似物質検索（2）



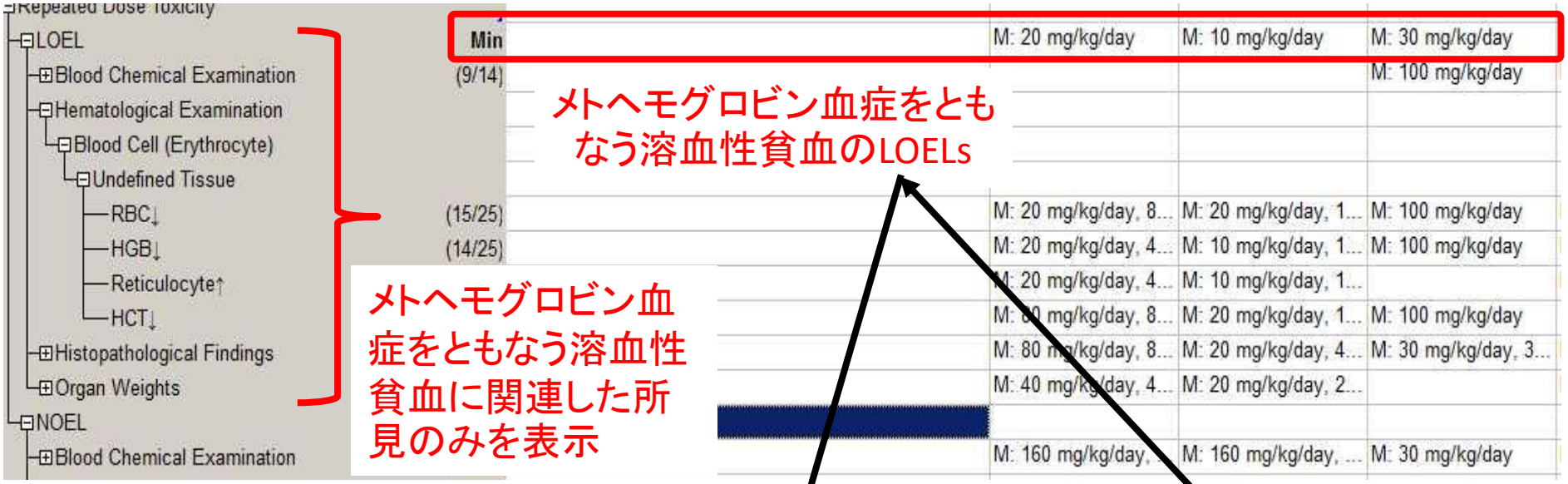
類似物質のLOELs/NOELs

類似物質のRDT data



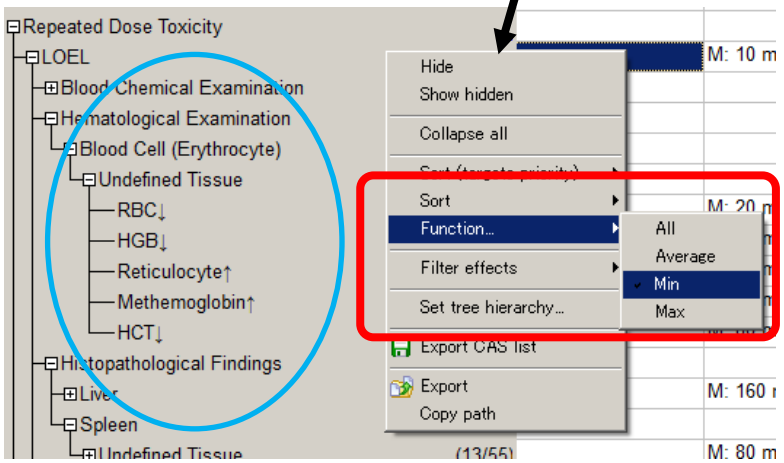
nite

LOELs/NOELsを予測するエンドポイントの選択



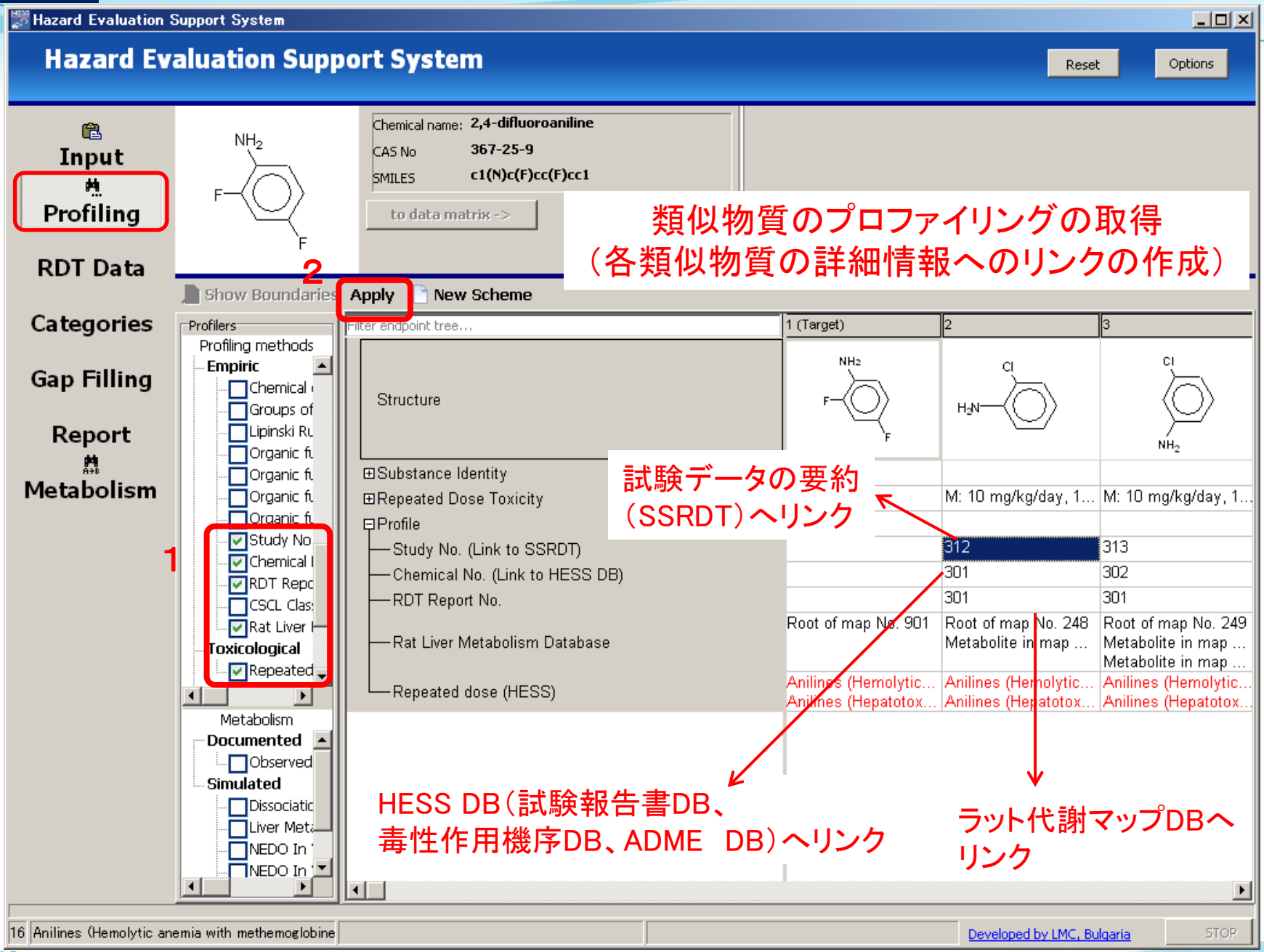
メトヘモグロビン血症をともなう溶血性貧血のLOELs

メトヘモグロビン血症をともなう溶血性貧血に関連した所見のみを表示



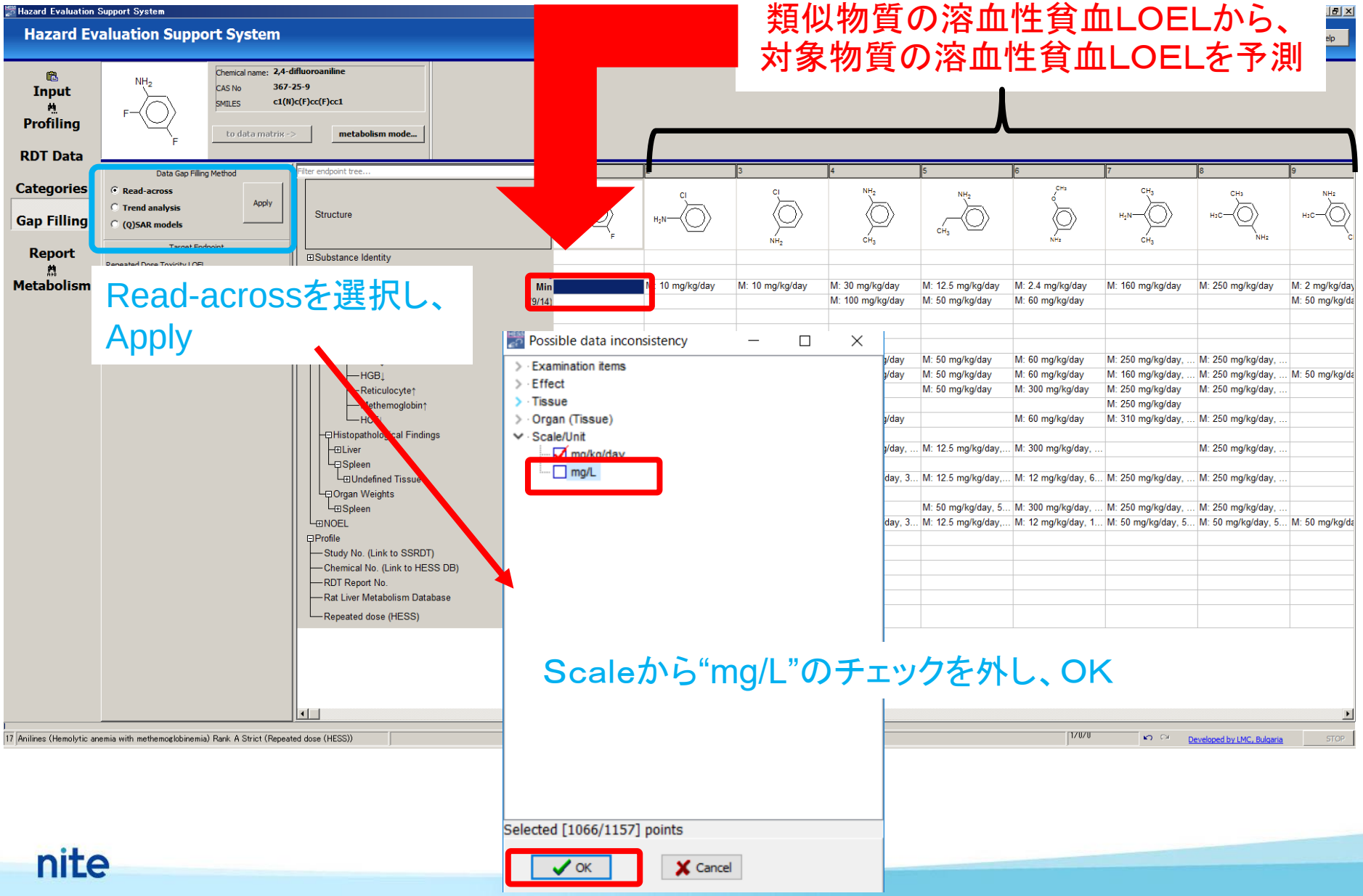
溶血性貧血のLOELを表示
青丸あたりで右クリック
Function -> minimum

Categories



nite

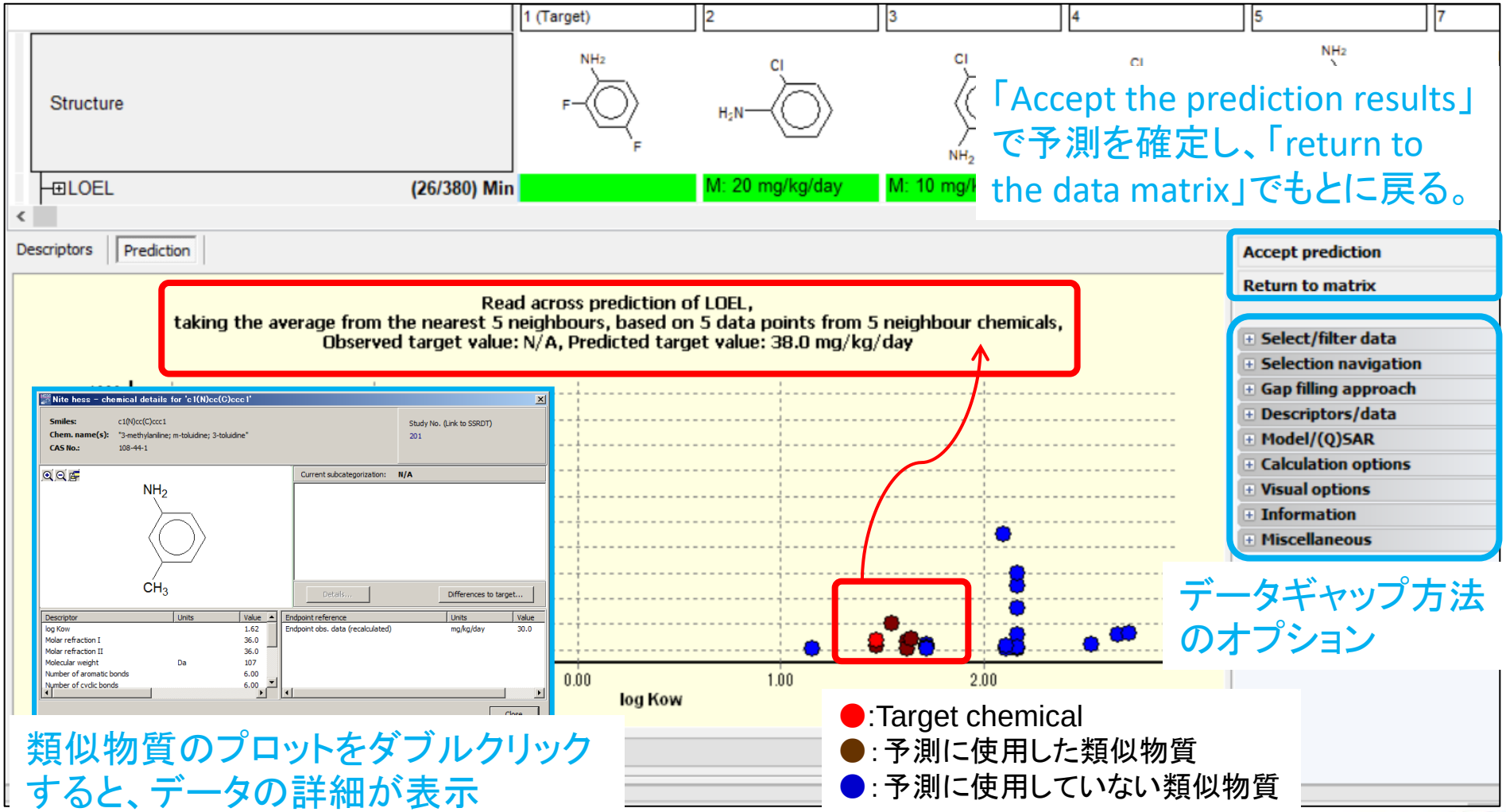
Read Acrossによるデータギャップ



LOELの予測

溶血性貧血のLOEL予測値：38.0 mg/kg/day

logKowが近い類似物質5つから target chemicalのLOELを予測



「Accept the prediction results」で予測を確定し、「return to the data matrix」でもとに戻る。

データギャップ方法のオプション

類似物質のプロットをダブルクリックすると、データの詳細が表示

●:Target chemical

●:予測に使用した類似物質

●:予測に使用していない類似物質

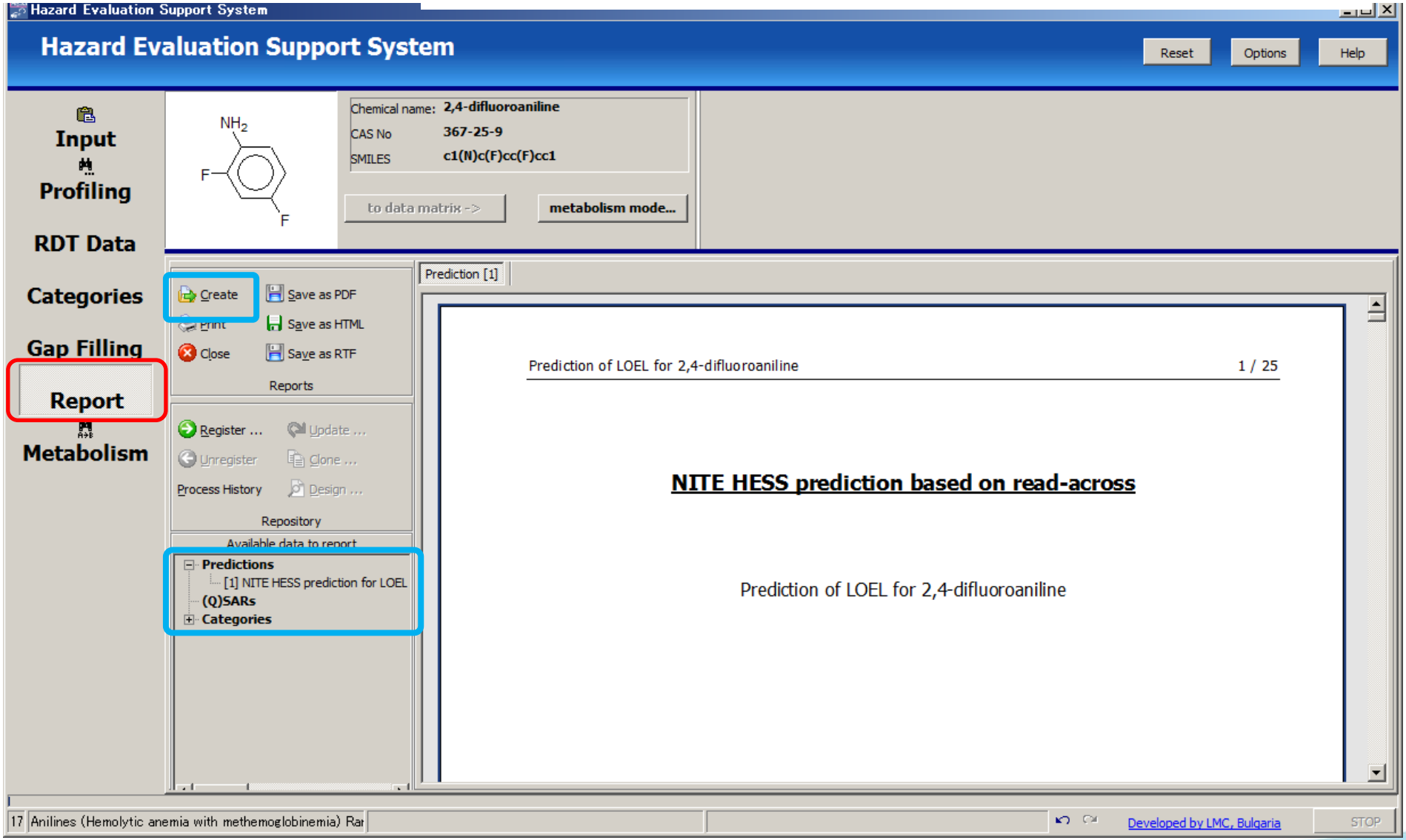
nite

詳細予測

専門家の知見や、HESS 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

Report作成


Hazard Evaluation Support System
Hazard Evaluation Support System
Reset
Options
Help
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 ->
metabolism mode...
Create
Save as PDF
Print
Save as HTML
Close
Save as RTF
Reports
Register ...
Update ...
Unregister
Clone ...
Process History
Design ...
Repository
Available data to report
Predictions
[1] NITE HESS prediction for LOEL
(Q)SARs
Categories
Prediction [1]
Prediction of LOEL for 2,4-difluoroaniline 1 / 25
NITE HESS prediction based on read-across
Prediction of LOEL for 2,4-difluoroaniline
17 Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Rar
Developed by LMC, Bulgaria
STOP

HESSの入手方法

NITEのHPからユーザー登録することで、
HESS/HESS DBのインストールファイル一式を
無料でダウンロードできます。

http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess_01.html

（検索キーワード“NITE”, ”HESS”）