

nite



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

(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター
安全審査課

はじめに

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から無料でダウンロード可能。

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)



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段は、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*。
- 近年、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精力的に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)
 - OECD IATA Case Studies Project (2015-、OECD)
 - EU ToxRisk (2016-、EU)

* 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.



HESS及びHESS DBの開発

「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」

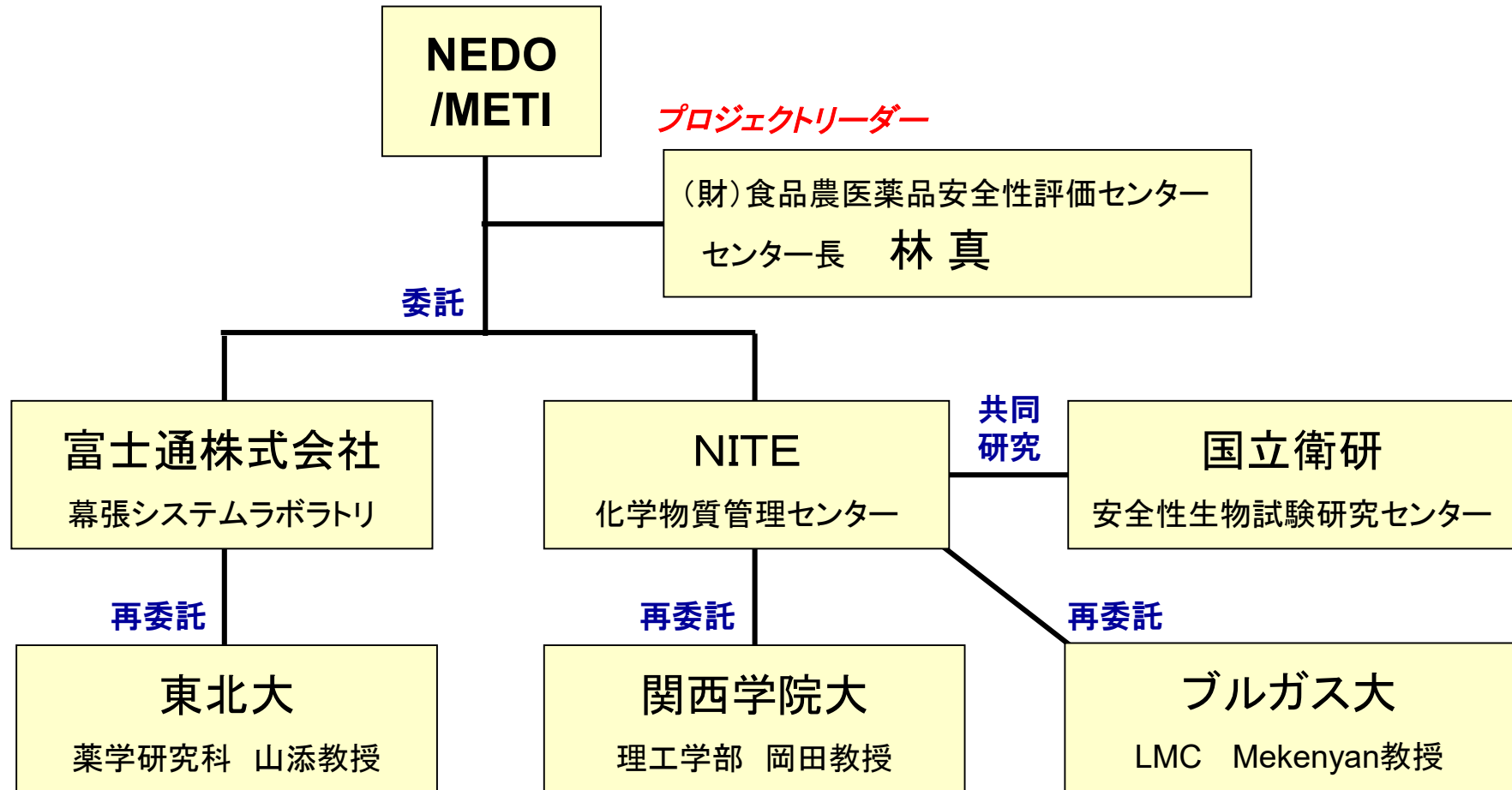
実施期間:平成19年度～平成23年度

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。

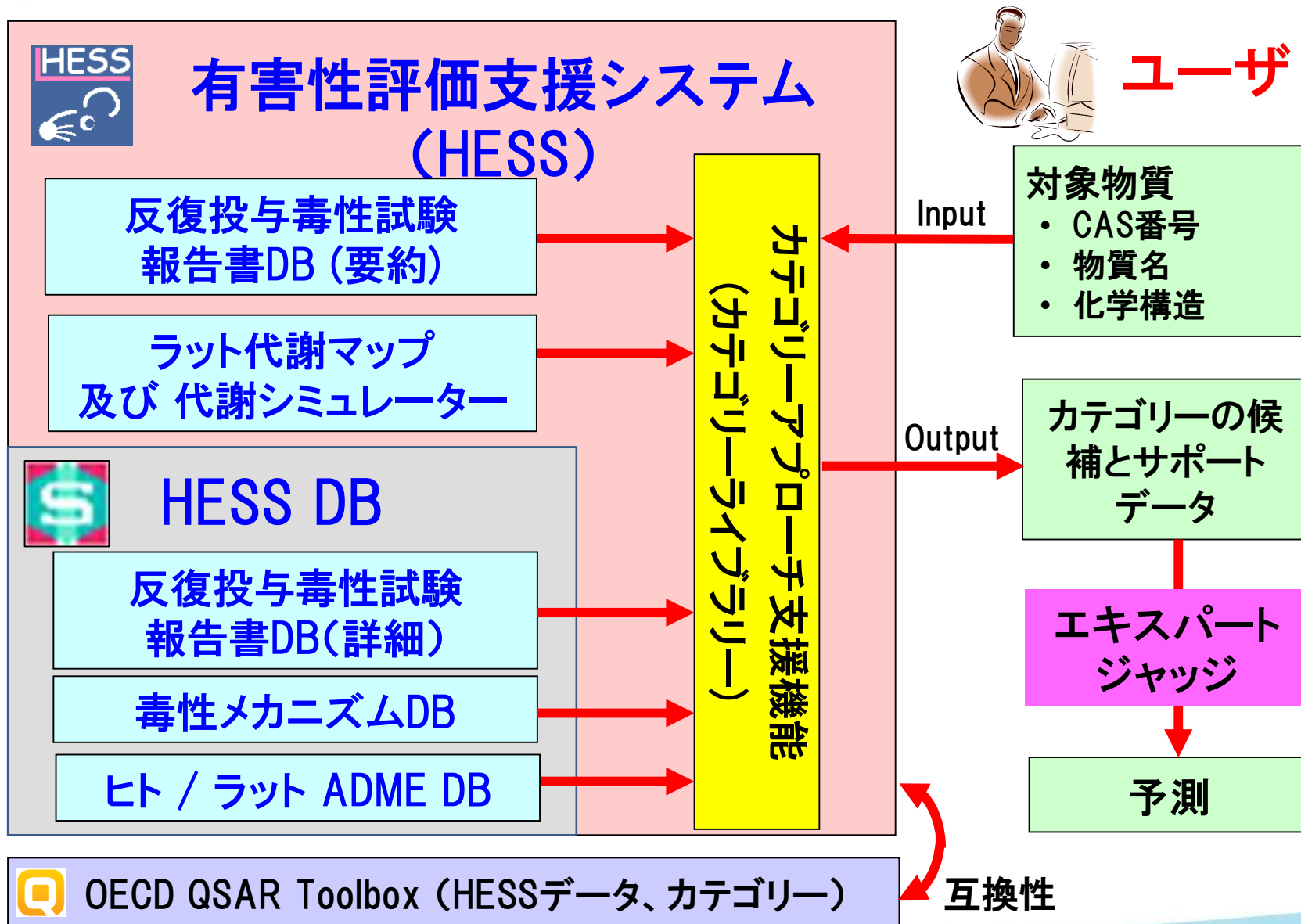
開発方針:

- ・ **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)。

実施体制



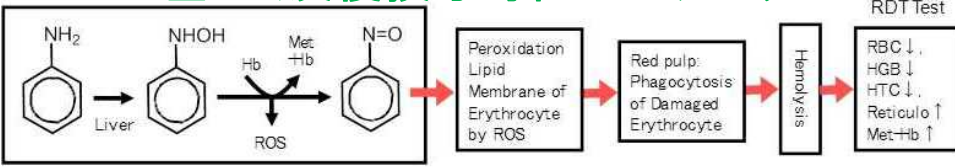
HESSの構成



HESS:

反復投与毒性のカテゴリーアプローチを支援するツール

AOPに基づく反復投与毒性のカテゴリー



試験済類似物質

対象物質

試験データ (NOEL/LOEL)

HESS DBへリンク

Hazard Evaluation Support System

Chemical name: 2-methylaniline; 2-toluidine
 CAS No: 95-53-4
 SMILES: c1(N)c(C)cccc1

to data matrix -> metabolism/tautomerism mode...

Predefined: Database Affiliation, OECD HPV Chemical Categories, Substance Type, US-EPA New Chemical Categories

General Mechanistic: DNA binding by OASIS v.1.1, DNA binding by OECD, Estrogen Receptor Binding, Protein binding by OASIS v1.1, Protein binding by OECD, Protein binding potency, Superfragments, Toxic hazard classification by Cram, Toxic hazard classification by Cram

Endpoint Specific: Acute aquatic toxicity classifier, Acute aquatic toxicity MOA by OASIS

Structure: 2-methylaniline

Substance Identity: Repeated Dose Toxicity (LOEL, NOEL), Blood Chemical Examination (FOB), General Signs, Hematological Examination, Histopathological Findings, Necropsy (NOAEL/LOAEL, NOEL/LOEL), Organ Weights, Other Examinations, Urinalysis

1 (Target)	2	3	4	5	6	7
M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 10 mg/kg/day, ...	M: 150 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...
M: 20 mg/kg/day, ...	M: 80 mg/kg/day, ...	M: 40 mg/kg/day, ...	M: 40 mg/kg/day, ...	M: 50 mg/kg/day, ...	M: 170 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...
M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...
M: 160 mg/kg/day, ...	M: 160 mg/kg/day, ...	M: 160 mg/kg/day, ...	M: 160 mg/kg/day, ...	M: 50 mg/kg/day	M: 170 mg/kg/day, ...	M: 170 mg/kg/day, ...
M: <10 mg/kg/day, ...	M: <10 mg/kg/day, ...	M: <5 mg/kg/day, ...	M: 50 mg/kg/day	M: 50 mg/kg/day	M: <15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...
M: 20 mg/kg/day, ...	M: 20 mg/kg/day, ...	M: 10 mg/kg/day, ...	M: 10 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...	M: 15 mg/kg/day, ...
M: 80 mg/kg/day	M: 80 mg/kg/day	M: 80 mg/kg/day, ...	M: 80 mg/kg/day, ...	M: 170 mg/kg/day, ...	M: 170 mg/kg/day, ...	M: 170 mg/kg/day, ...
312	313	950	7012	5	5	701
301	302	781	564	5	5	59
301	301	000	59	5	5	59
Root of map No. 251 Metabolite in map ...	Root of map No. 248 Metabolite in map ...	Root of map No. 249 Metabolite in map ...	Root of map No. 250 Metabolite in map ...	N/A	Root of map No. 6 Metabolite in map ...	N/A
Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Styrene (Renal To... Toluene (Renal tox...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Styrene (Renal To... Toluene (Renal tox...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Anilines (Hepatoto...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Chlorphentermine (... Clobfbrate (Hepatot...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Nitrobenzenes (He... Nitrobenzenes (He...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Nitrobenzenes (He... Nitrobenzenes (He...	Anilines (Hemolyti... Anilines (Hepatoto... Nitrobenzenes (He... Nitrobenzenes (He...

Profile: Study No. (Link to SSPDT), Chemical No. (Link to HESS DB), RDT Report No., Rat Liver Metabolism Database, Repeated dose (HESS)

Read across prediction of NOEL, taking the average from the nearest 5 neighbours, based on 7 data points from 7 neighbour chemicals, Observed target value: N/A, Predicted target value: 184 mg/kg/day

NOEL (mg/kg/day) vs log Kow

NOEL/LOEL推計

HESS DB: 毒性試験報告書などの詳細データを収載するDB

Study [HessDB_Search]

Chem.No. 1 Chemical Data [Cas.No.] 95-64-7 [Name] 3,4-xylidine

Test Result | Flag Summary | Test Method | Measured Data

Study Link ID: 1 <28>

Test Item: Hematology_Male Actual

Comment: Significant difference from control group ; * : P≤0.05 ** : P≤0.01

投与量

		Admi...														
DOSE	mg/kg	0	10	50	250											
No. of animals		5														
		mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3
RBC	x10 ⁶ /...	6.91	0.32		7.13	0.34	6.89	0.18		6.20	0.32	**				
HCT(PCV)	%	41.8	0.7		42.6	1.3	41.8	0.3		37.4	1.2	**				
HGB	g/dL	14.1	0.3 N		14.4	0.4	14.2	0.1		12.7	0.5	*				
MCV	μm ³	60.6	2.1		59.9	2.0	60.8	1.7		60.4	1.9					
MCH	pg	20.5	0.7		20.3	0.8	20.6	0.5		20.6	0.5					
MCHC	%	33.8	0.2		33.9	0.3	33.9	0.2		34.0	0.4					
試験項目																
WBC	x10 ³ /...	11.2	2.2		8.4	3.5										
LEUCO%	NEUT %	11	2		17	5										
LEUCO%	STAB															
LEUCO%	SEG															
LEUCO%	LYMPH %	88	2		81	4										
LEUCO%	MONO %	1	1		1	0										
LEUCO%	EOSN %	1	0		1	1										
LEUCO%	BASO %	0	0		0	0										
LEUCO%	LUC %	0	0		0	0										
LEUCO%	OTHERS															
E-Blast																
RET	%	26	12		30	10										
Plt	x10 ³ /...	1059	88		1093	46										
CT																
PT	sec.	14.6	0.4		14.4	0.5										
APTT	sec.	27.8	1.7		26.4	1.8	25.2	1.7		24.8	1.7					

**血液学
血液生化学
臓器重量
病理学**



HESSに収載されている情報

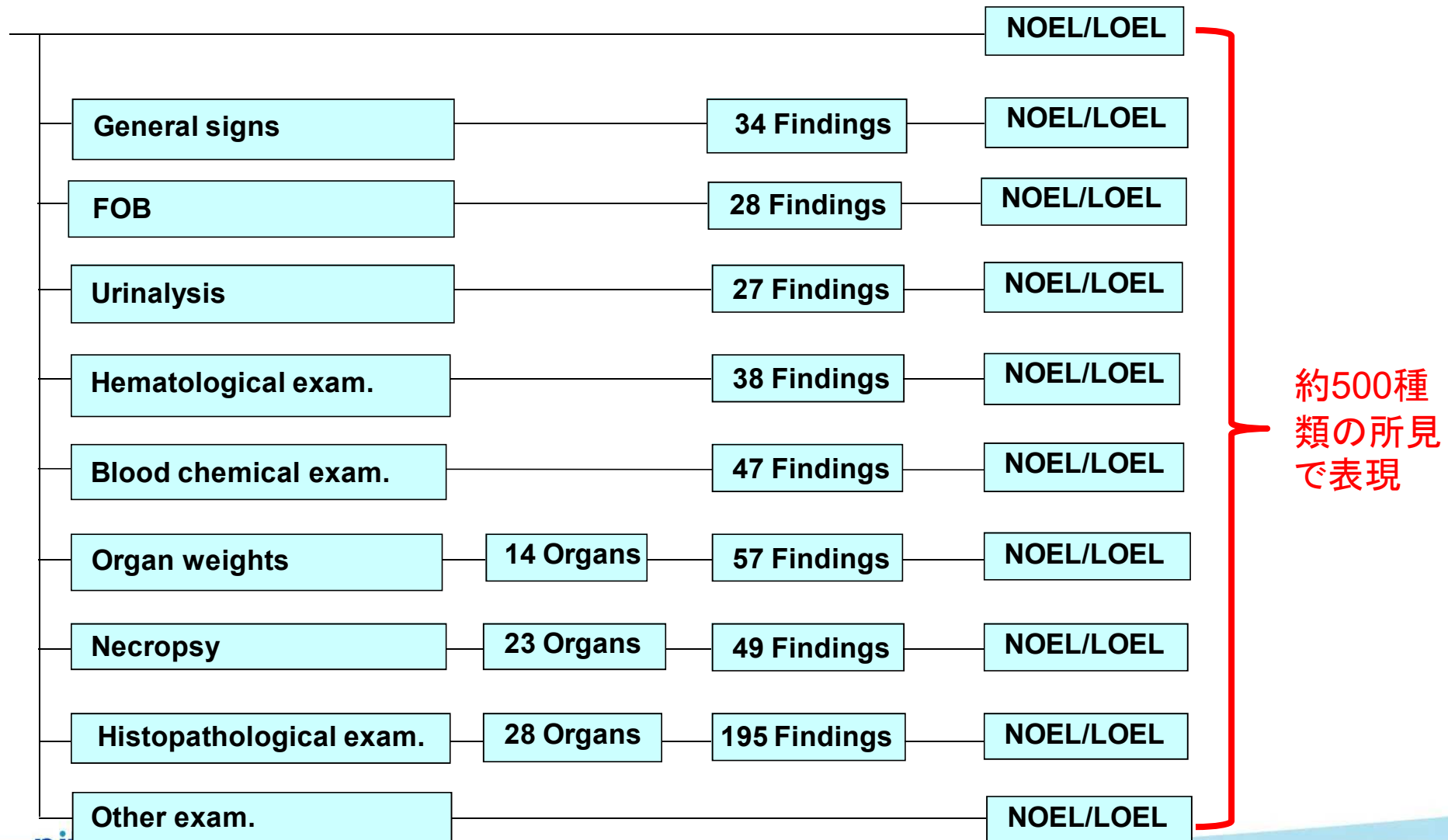
HESSに収載されているSub database

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
<u>Drug Repeated Dose Toxicity</u>	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)	30	化学物質	吸収試験データ
<u>HESS Repeated Dose Toxicity</u>	745	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)	168	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
<u>Tox-Omics RDT DB</u>	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2500物質、 バイオマーカー物質:150物質		

Ver.4.2(2021年)

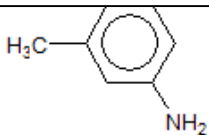
Sub database名に下線があるものは、詳細な試験報告書(HESS DB)があるもの。

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試験データ

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



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

to data matrix ->

metabolism mode...

Gather

Databases

- Biomarker DB
- COSMOS DB
- Drug Repeated Dose Toxicity (registered in Japan)
- HESS RDT DB (HPV chemicals)
- HESS Repeated Dose Toxicity
- HESS Repeated Dose Toxicity (CSCL New Chemicals)
- TGP Repeated Dose Toxicity
- Tox-Omics RDT DB
- ToxRef DB

Inventories

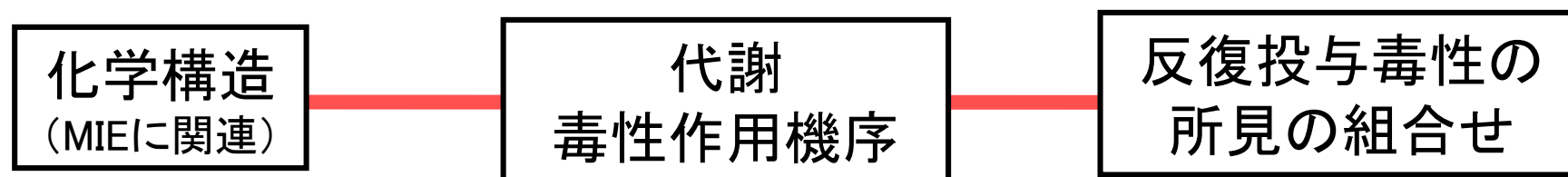
METI Japan

所見と
NOEL/LOEL

Filter endpoint tree...	1 (Target)
Structure	
Substance Identity	
Repeated Dose Toxicity	
LOEL	
Blood Chemical Examination	
Blood Serum (Lipid)	
Undefined Tissue	
T. Cholesterol↑	(1/2) M: 50 mg/kg/day, 2...
Hematological Examination	
Blood Cell (Erythrocyte)	
Undefined Tissue	
RBC↓	(1/2) M: 250 mg/kg/day, ...
HGB↓	(1/2) M: 250 mg/kg/day, ...
Reticulocyte↑	(1/2) M: 250 mg/kg/day, ...
HCT↓	(1/2) M: 250 mg/kg/day, ...
Blood Cell (Leukocyte)	
Undefined Tissue	(1/1) M: 250 mg/kg/day
Blood Cell (Platelet)	(1/2) M: 250 mg/kg/day, ...
Histopathological Findings	(1/17) M: 50 mg/kg/day, 2...
NOEL/LOEL	(1/2) M: 50 mg/kg/day, 5...
Organ Weights	(1/8) M: 250 mg/kg/day, ...
Urinalysis	(1/5) M: 250 mg/kg/day, ...
NOEL	(1/597) M: 25 mg/kg/day, 5...
Biomarker	(1/2) M: +, 0.7 [mmol co...

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)

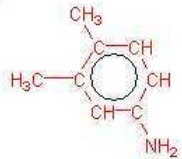
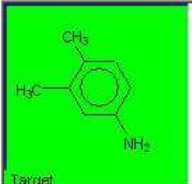
が類似する物質群をカテゴリーとして定義した。

237分類(カテゴリー;48、アラート;189)

カテゴリー情報

Repeated dose (HESS)
Anilines (Hemolytic anemia with methemoglobinemia) Rank A

Target

Boundaries

Training set | Options






Boundary Options

Metabolism

Fragment

c1(N(*Exh13)**Exh13)**Exh14)c(**Exh14)c(**Exh14)c(**Exh14)c1**Exh14






Common Fragments

Definition	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	[Exh13]	H							
2	[Exh14]	H		F	Cl	Br	I		

Fragment

c1(N(*Exh13)**Exh13)**Exh14)c(**Exh14)c(**Exh14)c(**Exh14)c1**Exh14

Common Fragments

Definition	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	[Exh13]	H							
2	[Exh14]	H		F	Cl	Br	I		

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

毒性情報

トレーニングセット

Hazard Evaluation Support System

ラット代謝マップDB:代謝マップ

Input: SMILES c1(C)c(C)cc(N)cc1

Metabolism profiling...
 Add as a list | Map Info | Close

what to add:
 sub-tree
 whole map(w/o parent)

METABOLISM DATABASE

- 1. c1(C)c(C)cc(N)cc1
- 2. c1(NC)cccc1
- 3. c1(NC)cccc1
- 4. c1(N(C)CC)cccc1
- 5. C(=O)(CCCC(=O)OCC(CCCC)CC)OCC(CCCC)CC
- 6. c1(N)cc(N(=O)=O)cc1
- 7. c1(OCC)ccc(N)cc1
- 8. c1(N)c(C)cc(Cl)cc1
- 9. C(C)(C)(c1ccc(O)cc1)CC(C)C
- 10. C(=O)(NC1CCCC1)NCCCCCCCCCCC
- 11. C(C)CCCCCCCCCCCCC
- 12. C(C)CCCCCCCCCCCCC
- 13. C(C)(C)(C)CC(C)(C)CC(C)CC(C)(C)C
- 14. c1(N)c2c(cccc2)ccc1
- 15. c1(CC(=O)O)c2c(cccc2)ccc1
- 16. c1(CC(=O)O)c2c(cccc2)ccc1
- 17. c1(C(C)CC)ccc(O)cc1
- 18. c1(Br)ccc(Br)cc1
- 19. c1(S(=O)(=O)O)cc(N)cc1
- 20. C(=O)(C(Cl)Cl)O{-}.[Na]{+}
- 21. C(CCC)OP(=O)(OCCCC)OCCCC
- 22. C=C(C)C
- 23. c1(OP(=O)(Oc2ccccc2)Oc2ccccc2)c(CC)cccc1
- 24. c12c(ccc1)N=C(5)N2
- 25. C(#N)c1ccc(O)cc1
- 26. c1(CC(C)N)cccc1
- 27. c1(CN{+}(C)(C)(C).Cl{-})cccc1
- 28. c1(O)c(N=Mc2ccccc2)c2c(cc(5(=O)=O)O[Na])ccc2
- 29. c1(N)c(O)c2c(cccc2)ccc1
- 30. C1(Cl)C(Cl)C(Cl)C(Cl)C(Cl)C=1
- 31. c1(N)ccc(C)cc1
- 32. c1(N)ccc(C)cc1

Search target: search parents only
 search as fragment

extended search... | Flexible search... | Trans flex search...

Reference: Boyland, E., P. Sims, Biochem. J., 73(2), (1959). (in vivo), pp. 377 - 380

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

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

収載した試験報告書

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 DBの検索画面

The screenshot shows a software window titled "Main [HessDB_Search]". The menu bar includes "Open View", "Save View", "Study_View", "Adme_View", "Mechanism_View", "Adme_List", "Option", and "Help". There are "All Clear" and "Search" buttons at the top right. Below the menu is a tabbed interface with "Search Results" and "Search Conditions" tabs. The "Search Conditions" tab is active, displaying the instruction "Please set the search conditions." and three sub-tabs: "Chemical", "Histopathology", and "Measured Data". The "Chemical" sub-tab is selected, showing a list of search criteria with checkboxes and input fields: "Cas_No.", "Chemical Name", "Chem_No.", "Study_No.", and "MOL File". An "Add" button is located to the right of these fields. To the right of the input fields is a table titled "Search Conditions" with columns "No.", "Type", and "Conditions". At the bottom of the window, there are "Clear", a dropdown menu, and "Delete" buttons.

HESSから直接リンクしており、試験データの詳細情報を閲覧できる。

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。

試験報告書の用量-反応関係データ

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	**	Δ	
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	*	Δ	
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	q/dL	5.2	0.2				5.1	0.1				5.2	0.2				5.3	0.3			
BA																					
ALB	q/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

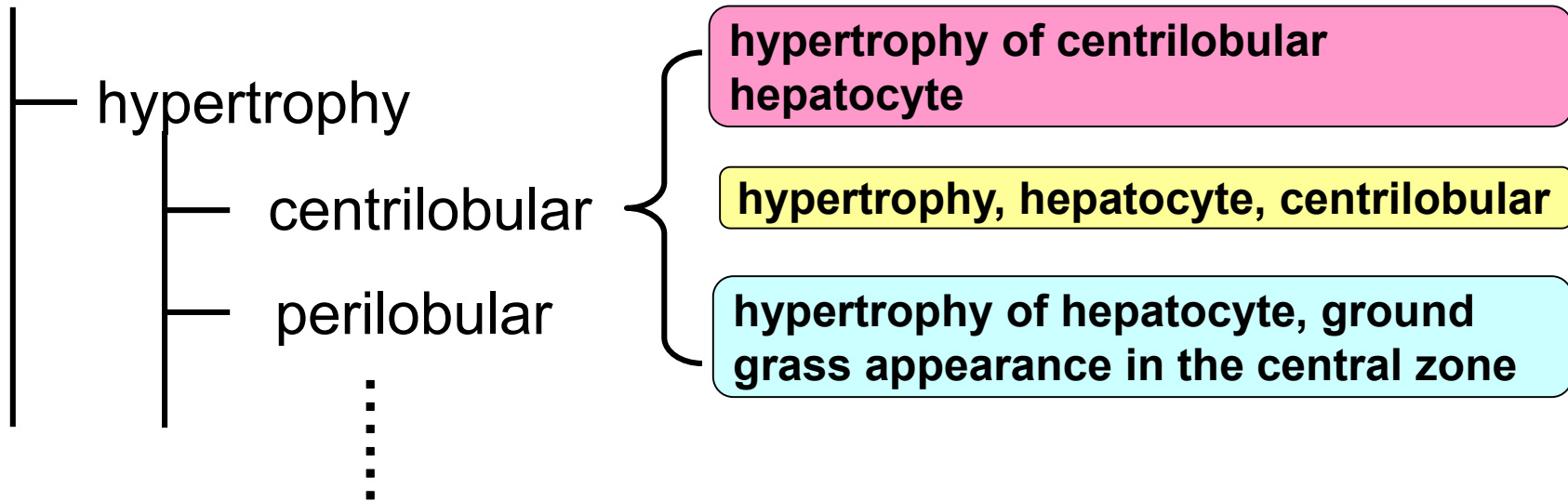
報告書に記載されている毒性所見の有意差マークのほか、本プロジェクトの毒性・病理専門家の意見や既存点検時の化学物質審議会判定に基づく、有意差マーク(フラグ)を付与するなどして、毒性学的な注意喚起を図った。

病理所見シソーラスの作成

HESS DB

オリジナル試験報告書

Liver



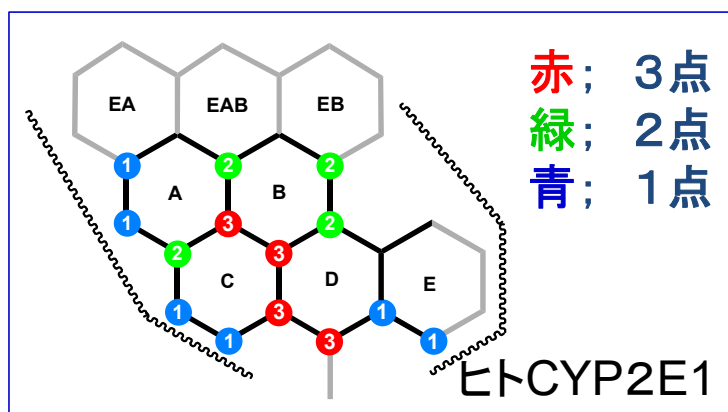
データの検索を正確に行えるよう、データベースに入力する病理所見について、専門家が同義語を分類し関連付けることによって、用語の統一を行い、シソーラスを作成(全83臓器・11302所見)

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。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

(参考) HESSの入手等

HESSの入手

HESS/HESS DBのインストールファイル一式

➤ NITEのHPから入手できます。

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

(検索キーワード“NITE”, “HESS”)