

近況報告と 本講習会の概要説明

2014年7月1日(火)
(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター

1. 近況報告

HESSについて

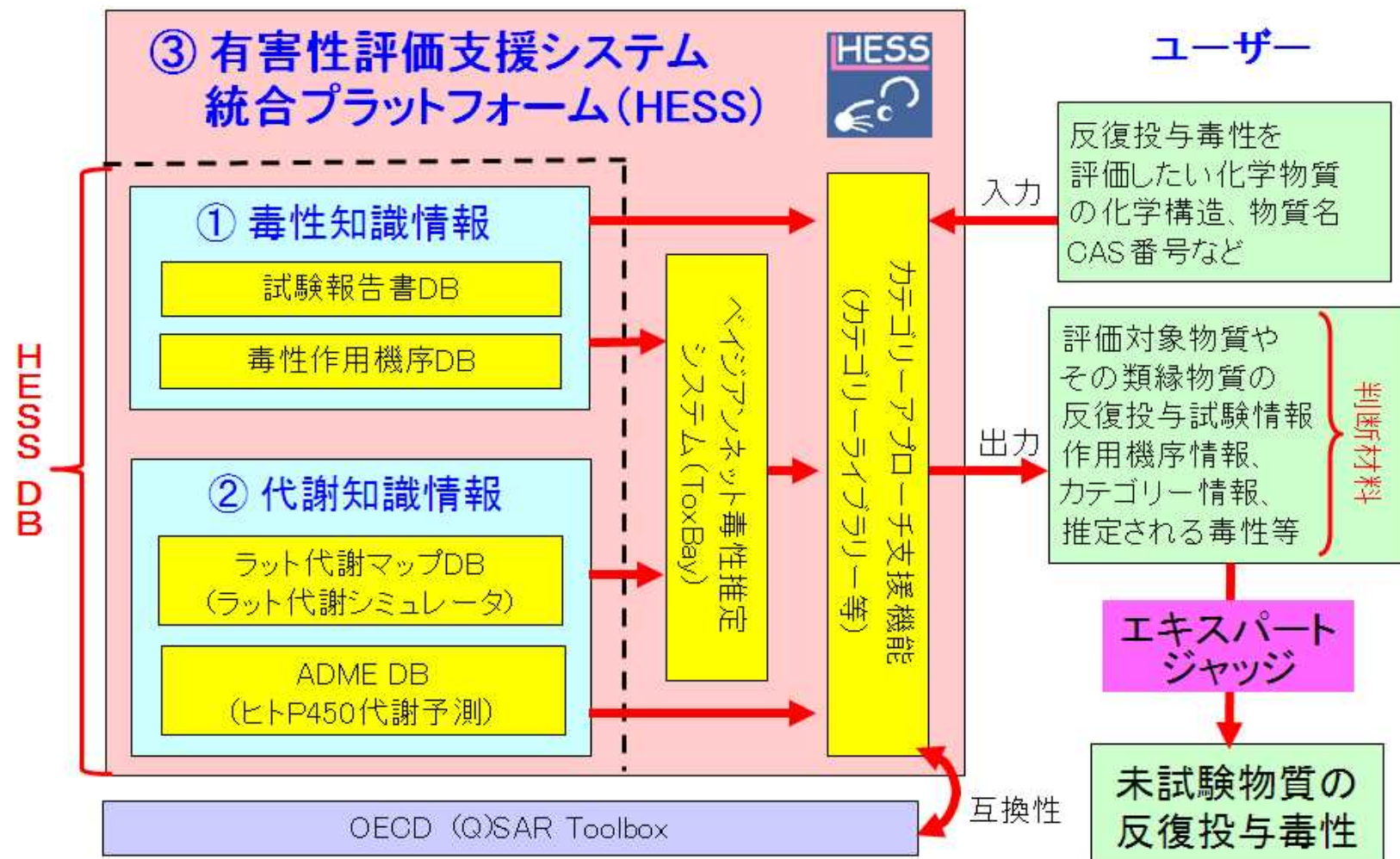
未試験化学物質の反復投与毒性を類似物質の試験データから推定すること(カテゴリーアプローチ)を支援するシステム。

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。

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。

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

HESSの構成と役割



HESSがユーザーに提示するのは、カテゴリーの候補とそのエビデンス。
ユーザーは、それらを活用して、どのようにカテゴリーを確定したらよいか？

平成24年度の主な活動

ユーザとの交流を重視した運用を実施

HPを開設し、ユーザからの問い合わせに常時対応
操作方法の講習会の実施（3回）

操作方法の動画の配信

システムの更新（データ追加、バグ修正等；2回）

個別ユーザとの意見交換会の実施

HESSの利用方法

平成24年度講習会アンケートより（有効回答数46人）

1. 実測試験を行う際の参考情報（用量設定の参考など）	12 人
2. 評価対象物質の安全性情報（実測試験の有無）の確認	21 人
3. 類似物質の安全性情報（実測試験の有無）の確認	27 人
4. 代謝情報または作用機序情報の検索	13 人
5. Read-acrossによる化学物質のハザード評価	24 人

（その他の利用法）

- ・ 実試験結果（自社データ）と予測結果の比較
- ・ 医薬品シーズのドラッグデザイン
- ・ SDS有害性情報の調査等（GHS評価結果の無い化学物質等）

ユーザからの主要要望

1. 収載データの拡充

- ・ 一般化合物以外にも医薬品などの化合物データも取り込んで欲しい。
- ・ 自分たちの評価したい化合物の類似化合物が少ないという問題に直面した。今後のデータの充実を期待する。
- ・ 適切な類似物が抽出できず、カテゴリーが上手く作成できないことが多い。
- ・ 複雑な構造を持った農薬などを入力した場合、ほとんどカテゴリーに当てはまらないため、そういった化合物のHESSを用いた毒性予測には相当の工夫が必要と感じた。

→ 現状のHESSの収載データは化審法既存化学物質が中心であり、他のデータを拡充することが必要。

2. 具体的な評価事例の提示

- ・ お手本となるような妥当性評価結果の例がない。（少なくとも「それ」で必要とされている要件が満たせれば、一般的には妥当である、といえるような要件の明示が欲しい。）
- ・ カテゴリーの選び方、考慮すべき点など、実例での操作講習時間を増やした方が良い。
- ・ 今後、一年に1回程度、講習会、可能であれば事例紹介等を開催していただきたい。

→ これまでも、論文や学会において、いくつかの評価事例を提示してきたが、普及拡大のためには、講習会等において相当数の評価事例を提示することが必要。

平成25年度の主な対応

定常的に更新している化審法試験データに加え、ユーザが希望するデータについても検討の上、公開システムに取り込む（データ作成について協力が得られる場合）。

花王（株）の協力を得てカテゴリーの拡充を実施（対象：肝毒性）。また、米国環境保護局（US EPA）の農薬等の毒性試験データ（ToxRefデータ）を、EU COSMOSプロジェクトの食品添加物等のデータをデータ交換によってHESSへ取り込み。田辺三菱製薬（株）の協力を得て医薬品の毒性試験データの入力を実施。

評価事例を主体とした無料の講習会の開催。

ユーザからの要望を踏まえて操作性を向上させるためシステムの改修を実施（HESS:Undo機能、HESS DB:64bit対応など）。新システムは、上述の拡充データの一部を取り込み、平成26年3月にリリース。

データ・カテゴリーの追加

- 100試験95物質の反復投与毒性試験データ(厚生労働省、経産省が実施した既存化学物質の毒性試験でH24-25に試験報告書が公開されたもの)をHESSとHESS DBに追加
- 毒性作用機序情報の追加(計約600物質から重篤な毒性を発現した物質を抽出、文献調査、作用機序情報を整理、17のAOP情報を追加)
- データのクオリティ再チェック、修正
- 花王(株)の協力等により肝毒性カテゴリーを28種類追加

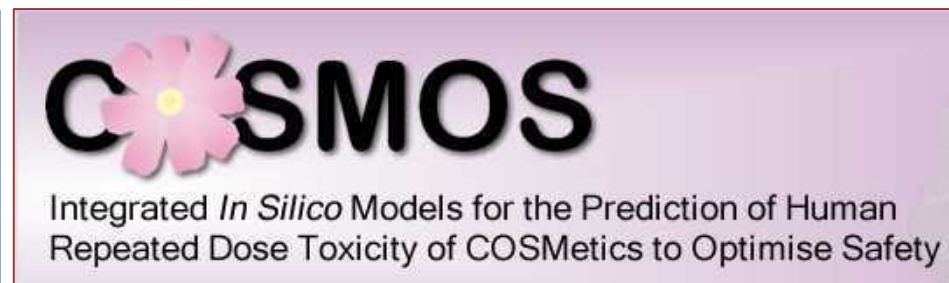
他の毒性DBとのデータ交換

ToxRef DB

- HESS RDT DBとのデータ交換
- 反復投与毒性試験(493物質)
- 化学物質、農薬など

COSMOS DB

- HESS RDT DBとのデータ交換
- 反復投与毒性試験(852物質)
- 化学物質、食品添加物など



HESSのサブデータベースとして登録

The screenshot displays the Hazard Evaluation Support System (HESS) web interface. On the left is a vertical navigation menu with icons and labels: 'Input', 'Profiling', 'RDT Data', 'Categories', 'Gap Filling', 'Report', and 'Metabolism'. The main content area is divided into several sections. At the top, there's a header 'Hazard Evaluation Support System' with a 'Reset' button. Below this, a section for chemical input includes fields for 'Chemical name:', 'CAS No', and 'SMILES', along with buttons 'to data matrix ->' and 'metabolism mode...'. A central panel shows 'NO SELECTED TARGET'. Below that, a 'Databases' section contains a list of checkboxes: 'COSMOS DB' (checked), 'HESS Repeated Dose Toxicity' (checked), 'HESS Repeated Dose Toxicity (CCCL New Chemical)' (unchecked), 'My DB' (unchecked), and 'ToxRef DB' (unchecked). A red rectangle highlights the 'COSMOS DB' and 'HESS Repeated Dose Toxicity' options. To the right of the database list is a 'Filter endpoint tree...' section with a tree structure showing 'Structure', 'Substance Identity' (expanded), 'Repeated Dose Toxicity', and 'Biomarker'.

COSMOS DB、ToxRefDBはサブデータベース化されており、
解析に使用するかしないかは
ユーザーが選択することができる。

HESS/HESS DBの改修

- HESS
 - Windows 8への対応
 - 代謝物を評価する機能の付与
 - Undo, Redo機能の付与
 - ヘルプ機能の付与
- HESS DB
 - 64 bit PC, Windows 8への対応
 - 操作性の改良(ウィンドウサイズの制限解除など)

HESS: 代謝物を評価する機能の付与

Hazard Evaluation Support System

Reset Options Help

Input

Profiling

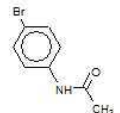
RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

Metabolism



Chemical name: **4-bromoacetanilide; 4'-bromoacetanil**
CAS No: **103-88-8**
SMILES: **c1(Br)ccc(NC(C)=O)cc1**






to data matrix -> metabolism mode...

Metabolism mode

Gather

Databases

- ☐ Biomarker DB
- ☒ COSMOS DB
- ☒ HESS Repeated Dose Toxicity
- ☐ HESS Repeated Dose Toxicity (CSCL New Chemicals)
- ☒ ToxRef DB

Filter endpoint tree...	1 (Target)	2 (Metabolite)	3 (Metabolite)	4 (Metabolite)	5 (Metabolite)
Structure					
Substance Identity					
Profile					
Study No. (Link to ...)					
Chemical No. (Link...)					
RDT Report No.					
Rat Liver Metabolis...	Root of map No. 181				
Repeated dose (H...	Metabolite in map...				
	Metabolite in map...				
	Not categorized				

代謝物を表示、選択する。

Single chemical Developed by LMC, Bulgaria STOP

HESS: Undo, Redo機能の付与

Hazard Evaluation Support System

Reset Options Help

Input Profiling

Chemical name: 3,4-dimethylaniline; benzenamine, 3,4
 CAS No 95-64-7
 SMILES c1(C)c(C)cc(N)cc1

to data matrix-> metabolism mode...

RDT Data

Categories

Gap Filling

Report Metabolism

Data Gap Filling Method

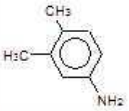
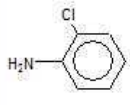
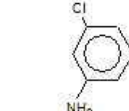
☒ Read-across ☐ Trend analysis ☐ (Q)SAR models

Apply

Target Endpoint

Repeated Dose Toxicity LOEL

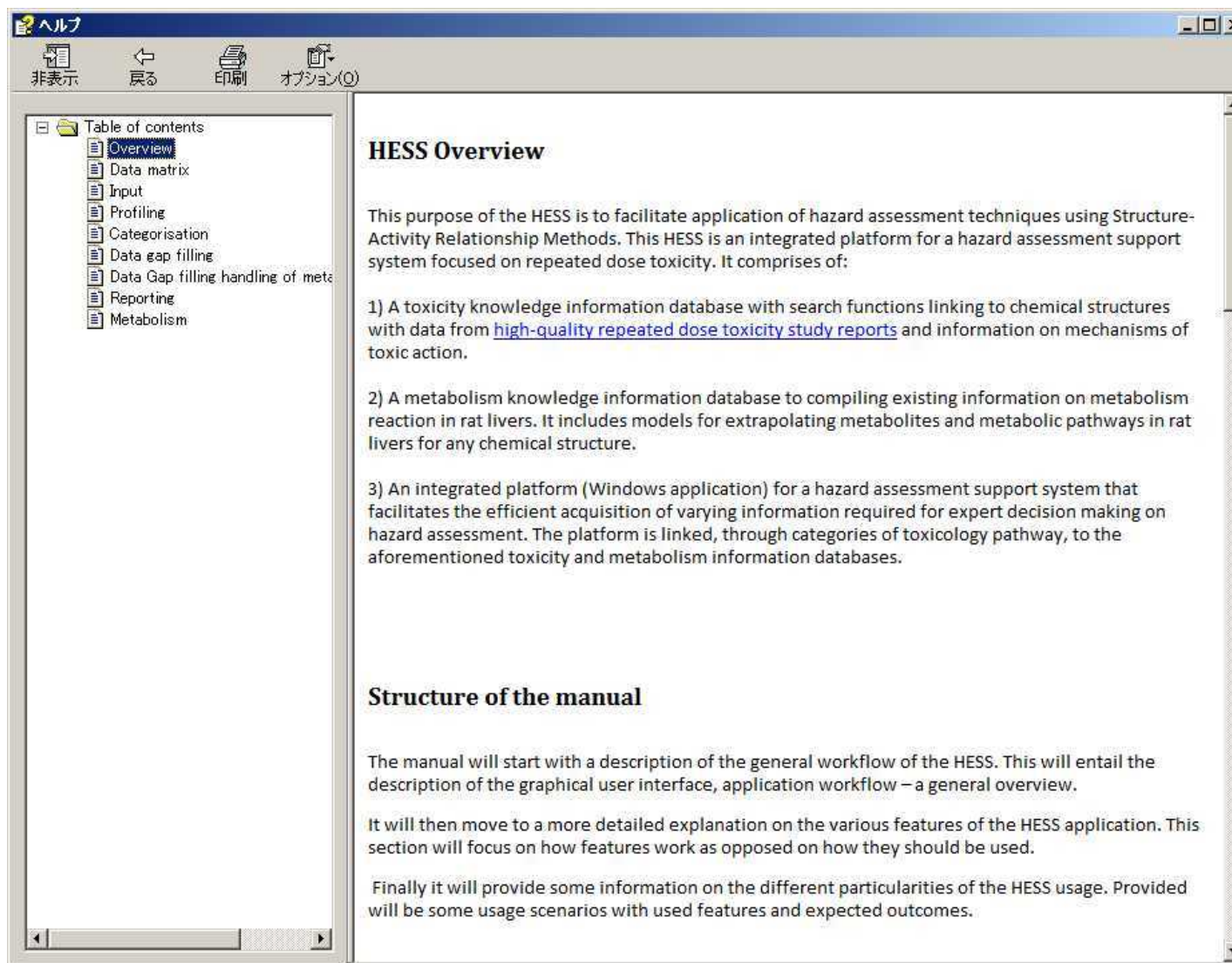
Filter endpoint tree...

	1 (Target)	2	3	4
Structure				
Substance Identity				
Repeated Dose Toxicity				
LOEL (21/316) Min	M: 250 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 10 mg/kg/day	M: 15 r
NOEL (20/474) Min	M: 50 mg/kg/day	M: <10 mg/kg/day	M: <10 mg/kg/day	M: <15
Profile				
Study No. (Link to S...				
Chemical No. (Link t...				
RDT Report No.				
Rat Liver Metabolis...				
Repeated dose (HE...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Aniline: Aniline: Nitrobe Nitrobe

Undo, Redo

26 | Anilines (Hemolytic anemia with methemogk | 17/07/0 | Developed by LMC, Bulgaria | STOP

HESS: ヘルプ機能の付与



HESS DB: 試験結果要約画面の改良

Study [HessDB_Search]

Chem_No. 158 Chemical Data [Cas_No.] 70-55-3 [Name] p-Toluenesulfonamide

Study Link ID 162<42>

Test Result | Flag Summary | Test Method | Measured Data

Data

	Male	Female
Hematology	WBC1: ≥ 300 SEG1: 750 LYMPH1: 750	-
Blood Chemistry	BUN1: ≥ 300 GPT1: 750 GOT1: 750 KI: 750 CI1: ≥ 300	-
Absolute organ weight	N/A	-
Relative organ weight	Kidney: 750	-
Necropsy (Survival)	N/A	-
Necropsy (Dead)	-	-
Histopathology (Survival)	Urinary bladder-Thickened mucous epithelium: ≥ 120 Urinary bladder-Cellular infiltration: ≥ 120 Testis-Atrophy: ≥ 120	-
Histopathology (Dead)	-	-

(シンプルで見やすい表記に変更)

Descriptive Data

Clinical sign	FOB
Male:Hematuria: 750 Female:-	Male:- Female:-

Urinalysis	Body weight
Male:N/A Female:-	Male:1: 750 Female:-

Food consumption	Water consumption
Male:N/A Female:-	Male:- Female:-

Toxicological index

	NOEL	NOAEL	LOEL	LOAEL
Male	<120 mg/kg/day		120 mg/kg/day	
Female				

Comment

Evaluated by toxicology experts in the NEDO project

評価者に関する情報

HESS DB: 画面サイズ制限解除

Study [HessDB_Search]

Chem_No. 158 Chemical Data [Cas_No.] 70-55-3 [Name] p-Toluenesulfonamide

Study Link ID 162<42>

Test Result Flag Summary Test Method Measured Data

Test Item Hematology_Male Actual

Comment
*: SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL P<0.05
**: SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL P<0.01

		Admi...																			
DOSE	mq/kg	0					120					300					750				
No. of animals		13					13					13					13				
		mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3	mean	SD	s...	F1	F3
RBC	×10 ⁴ /...	848.3	40.2				806.9	54.5				800.5	48.0	*			806.5	37.8			
HCT(PCV)	%	47.62	2.09				45.68	2.13				45.81	2.60				46.15	1.95			
HGB	g/dL	16.19	0.55				15.65	0.69				15.56	0.81				15.64	0.61			
MCV	μm ³	56.2	1.5				56.7	1.7				57.2	1.3				57.2	1.7			
MCH	pg	19.11	0.67				19.42	0.65				19.43	0.48				19.39	0.40			
MCHC	%	34.02	0.82				34.27	0.43				33.98	0.39				33.89	0.43			
Met-Hgb																					
Heinz																					
WBC	×10 ² /...	133.0	29.3				117.7	29.5				87.3	23.4	**	▽		82.9	17.4	**	▽	
LEUCO%	NEUT																				
LEUCO%	STAB	%	0.2	0.4			0.1	0.3				0.2	0.4				0.2	0.6			
LEUCO%	SEG	%	9.2	5.0			9.2	3.7				12.8	7.7				15.0	6.9	*	△	
LEUCO%	LYMPH	%	86.1	7.6			86.3	4.0				82.8	9.8				78.5	9.6		▽	
LEUCO%	MONO	%	3.6	2.5			3.0	2.1				3.2	2.6				5.3	3.4			
LEUCO%	EOSN	%	1.0	0.8			0.3	0.3				1.0	0.3				1.0	1.7			
LEUCO%	BASO	%	0.0	0.0			0.0	0.0				0.0	0.0				0.0	0.0			
LEUCO%	LUC																				
LEUCO%	OTHERS																				
E-Blast																					
RET																					
Plt	×10 ⁴ /...	115.25	9.49				107.35	9.79				107.76	9.25				109.85	11.10			
CT																					
PT																					
APTT																					
FIB																					

(用量反応相関の大きな表を見やすい仕様に変更)

(用量反応相関の大きな表を見やすい仕様に変更)

HESS DB:

データ入力時のコピー・ペースト機能

Excelシート

血液学			特記事項									
			投与群									
DOSE			T0				T1					
mg/kg			0				60					
匹数 [M/F]			M5				M5					
性別	検査項目		mean	SD	sgn	F1	F3	mean	SD	sgn	F1	F3
Male	RBC	$\times 10^4/\mu\text{L}$	820	49				802	2			
	HCT	%	45.5	1.7				44.6	7			
	HGB	g/dL	14.8	0.7				14.6	0.6			
	MCV	μm^3	56	2				56	0			
	MCH	pg	18.1	0.6				18.2	0.4			
	MCHC	%	32.6	0.8				32.8	1.8			
	Met-Hgb		0	0				0	0			
	Heinz body		0	0				0	0			
	WBC	$\times 10^3/\mu\text{L}$	53	9				56	7			
	LEUCO NEUT	%	0	0				0	0			
	LEUCO Stab		0	0				0	0			
	LEUCO Seg		17.4	5.5				21.1	1.8			
	LEUCO LYMPH	%	79.1	6.1				75.8	2			
	LEUCO MONO	%	2.4	0.6				2	0.6			
	LEUCO EOSN	%	1.1	0.6				1.1	0.4			
	LEUCO BASO	%	0	0				0	0			
	LEUCO LUC	%	0	0				0	0			
	LEUCO Others		0	0				0	0			
	Erythroblast		0	0				0	0			
	Reticulocyte	%	287	93				212	32			
PLT	$\times 10^4/\mu\text{L}$	12.8	1.84				13.4	1.48				
CT		0	0				0	0				
PT	sec.	13.6	0.5				13.6	0.6				
APTT	sec.	21.2	1.4				21.6	2.2				
Fibrinogen	mg/dL	0	0				0	0				

HESS DBデータ入力画面

Study Measured [HessDB Manager]

Update

Target

[St] 657 Hematology_Male ,[Ch] 523

Comment

The data is invalid without item name and number of animals.

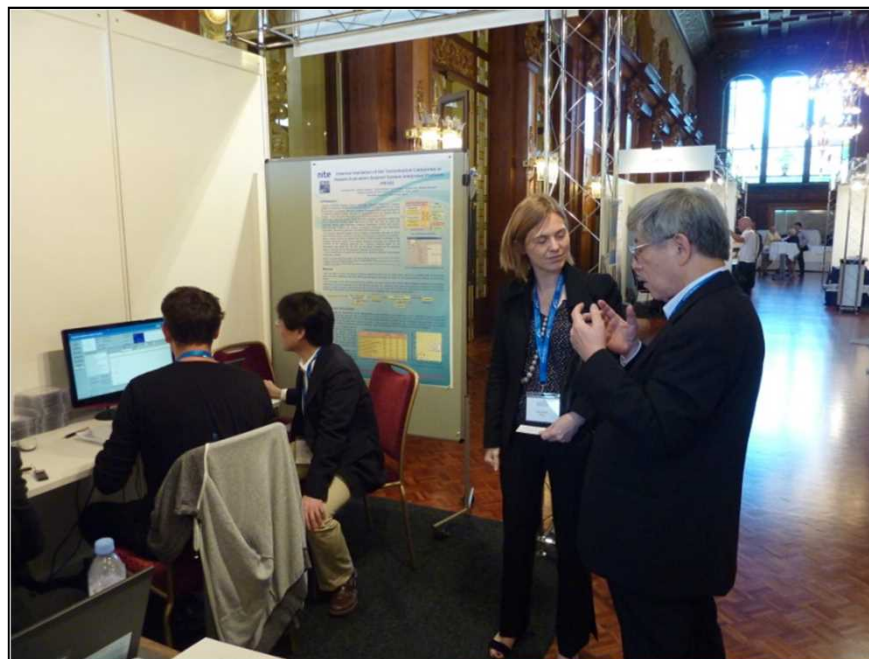
		Ad...											
DOSE		0						60					
		Ex...	mean	SD	S...	F1	F3	Ex...	mean	SD	S...	F1	F3
RBC	$\times 10^4/...$	5	820	49				5	802	2			
HCT(PCV)	%	5	45.5	1.7				5	44.6	7			
HGB	g/dL	5	14.8	0.7				5	14.6	0.6			
MCV	fL	5	56	2				5	56	0			
MCH	pg	5	18.1	0.6				5	18.2	0.4			
MCHC	%	5	32.6	0.8				5	32.8	1.8			
Met-Hgb	q	5	0	0				5	0	0			
Heinz	q	5	0	0				5	0	0			
WBC	$\times 10^2/...$	5	53	9				5	56	7			
LEUCO%	NEUT	5	0	0				5	0	0			
								5	0	0			
								5	21.1	1.8			
								5	75.8	2			
								5	2	0.6			
LEUCO%	EOSN	5	1.1	0.6				5	1.1	0.4			
LEUCO%	BASO	5	0	0				5	0	0			
LEUCO%	LUC	5	0	0				5	0	0			
LEUCO%	OTHERS	5	0	0				5	0	0			
E-Blast		5	0	0				5	0	0			
RET	%	5	287	93				5	212	32			
Plt	$\times 10^4/...$	5	128	18.4				5	134	14.8			
CT		5	0	0				5	0	0			
PT	sec.	5	13.6	0.5				5	13.6	0.6			
APTT	sec.	5	21.2	1.4				5	21.6	2.2			
FIB	mg/dL	5	0	0				5	0	0			

コピー&ペースト

コピー&ペースト

国際学会でのHESSを紹介する ブース展示

- 49th Congress of the European Societies of Toxicology (Eurotox 2013) (September 1-4, 2013)
- Society of Toxicology 53rd Annual Meeting (SOT2014) (March 23-27, 2014)
- 内容:
 - HESSのデモ
 - オンサイト登録
 - 情報交換



平成26年度の予定

- HESS/HESS DB: 毒性試験データの追加(100物質(医薬品50物質を含む。))
- HESS: 代謝マップの追加(150物質)
- HESS: カテゴリー情報のアップデート、新しいカテゴリーの追加
- OECD活動への参加
- NITE: 化学物質評価の促進に係る有害性等調査に関する業務

2. 本講習会の概要

本講習会の概要

- H24年度：HESSの基本的な操作方法
- H25年度：HESSを用いた反復投与毒性の評価事例（溶血性貧血、腎毒性、肝毒性を対象）
- H26年度：
 - HESSに追加された新しい機能の紹介
 - ユーザーデータの追加方法
 - HESSを用いた有害性評価事例

HESSに追加された新しい機能の紹介

The screenshot displays the Hazard Evaluation Support System (HESS) interface. The main window has a blue header with the title 'Hazard Evaluation Support System' and buttons for 'Reset', 'Options', and 'Help'. The 'Help' button is circled in red. On the left, there is a sidebar with navigation options: 'Input', 'Profiling', 'RDT Data', 'Categories', 'Gap Filling', 'Report', and 'Metabolism'. The 'Metabolism' option is selected. The main area shows the chemical name '4-bromoacetanilide; 4'-bromoacetanil', CAS No '103-88-8', and SMILES 'c1(Br)ccc(NC(C)=O)cc1'. Below this, there is a 'metabolism mode...' button and a 'metabolize...' button. The 'metabolize...' button is circled in red, and its dropdown menu is open, showing options: 'Dissociation simulation', 'Liver Metabolism Simulator', 'NEDO In Vitro Rat Cellular Metabolism', 'NEDO In Vitro Rat Microsomal Metabolism Simulator', 'NEDO In Vivo Rat Metabolism Simulator', and 'Observed Rat Liver metabolism'. The 'Observed Rat Liver metabolism' option is selected. The bottom status bar shows 'Single chemical', '1/0/0', and 'Developed by LMC, Bulgaria'. The 'STOP' button is circled in red.

Chemical name: 4-bromoacetanilide; 4'-bromoacetanil
CAS No 103-88-8
SMILES c1(Br)ccc(NC(C)=O)cc1

to data matrix -> metabolism mode... metabolize... help

Dissociation simulation
Liver Metabolism Simulator
NEDO In Vitro Rat Cellular Metabolism
NEDO In Vitro Rat Microsomal Metabolism Simulator
NEDO In Vivo Rat Metabolism Simulator
Observed Rat Liver metabolism

Structure

Substance Identity

Profile

study No. (Link to ...)

Chemical No. (Link to ...)

RDT Report No.

Rat Liver Metabolism...

Repeated dose (HE...

Root of map No. 181

Metabolite in map...

Metabolite in map...

Not categorized

1/0/0

Developed by LMC, Bulgaria

STOP

- 代謝物を評価する機能
- Undo, Redo機能
- ヘルプ機能

ユーザーデータの追加方法

The screenshot displays the Hazard Evaluation Support System (HESS) interface. On the left is a vertical navigation menu with icons and labels: 'Input', 'Profiling', 'RDT Data', 'Categories', 'Gap Filling', 'Report', and 'Metabolism'. The main content area is divided into several sections. At the top, there's a header bar with the title 'Hazard Evaluation Support System' and a 'Reset' button. Below this, a section for chemical input includes fields for 'Chemical name:', 'CAS No', and 'SMILES', along with buttons 'to data matrix ->' and 'metabolism mode...'. A central area shows 'NO SELECTED TARGET'. Below that, a 'Gather' button is present. The 'Databases' section is highlighted with a red rectangle and contains a list of databases with checkboxes: 'Biomarker DB' (unchecked), 'COSMOS DB' (checked), 'HESS Repeated Dose Toxicity' (checked), 'HESS Repeated Dose Toxicity (CSCL New Chemicals)' (unchecked), 'My DB' (checked), and 'ToxRef DB' (checked). To the right of the 'Databases' list is a 'Filter endpoint tree...' section with a tree structure showing 'Structure', 'Substance Identity' (expanded), 'Repeated Dose Toxicity', and 'Biomarker'.

Hazard Evaluation Support System

Reset

Input

Profiling

RDT Data

Categories

Gap Filling

Report

Metabolism

Chemical name:

CAS No

SMILES

to data matrix ->

metabolism mode...

NO SELECTED TARGET

Gather

Databases

- ☐ Biomarker DB
- ☒ COSMOS DB
- ☒ HESS Repeated Dose Toxicity
- ☐ HESS Repeated Dose Toxicity (CSCL New Chemicals)
- ☒ My DB
- ☒ ToxRef DB

Filter endpoint tree...

Structure

Substance Identity

Repeated Dose Toxicity

Biomarker

ユーザーデータをサブデータベースとして
追加することが可能

HESSを用いた有害性評価事例

Hazard Evaluation Support System

Input
Profiling
RDT Data

Chemical name:
CAS No
SMILES
to data menu
metabolism mode...

Categories
Gap Filling
Report
Metabolism

Profiling methods
☐ Bioaccumulation -- metabolism half
☐ Biodegradation fragments (BioWIL)
☐ Carcinogenicity (genotox and non
☐ Eye irritation/corrosion Exclusion r
☐ Eye irritation/corrosion Inclusion r
☐ in vitro mutagenicity (Ames test)
☐ in vivo mutagenicity (Micronucleus
☐ Oncologic Primary Classification
☐ Skin irritation/corrosion Exclusion r
☐ Skin irritation/corrosion Inclusion r

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)

Metabolism
Documented
☐ Observed Rat Liver metabolism
Simulated
☐ Dissociation simulation
☐ Liver Metabolism Simulator
☐ NEDO In Vitro Rat Cellular Metabolism
☐ NEDO In Vitro Rat Microsomal Metabolism
☐ NEDO In Vivo Rat Metabolism Simulation

Filter endpoint tree...

	1	2	3	4	5	6	7
Structure							
Substance Identity							
Profile							
Study No. (Link ...	298	299	300				
Chemical No. (Li...	288	289	290				
RDT Report No.	290	290	290				
Root of map No. 235	Root of map No. 235	Root of map No. 237	Root of map No. 238	Root of map No. 773	Metabolite in map ...	N/A	N/A
Root of map No. 233	Root of map No. 233	Root of map No. 236	Root of map No. 239				
Root of map No. 234	Root of map No. 234	Metabolite in map ...	Metabolite in map ...				
Metabolite in map ...	Metabolite in map ...	Metabolite in map ...	Metabolite in map ...				
Repeated dose (...	Ethyleneglycol alky... Ethyleneglycol alky...	Ethyleneglycol alky... Ethyleneglycol alky...	Ethyleneglycol alky...	Not categorized	Not categorized	Not categorized	Not categorized

複数の対象物質について
特定の毒性が発現する可能性があるか検討