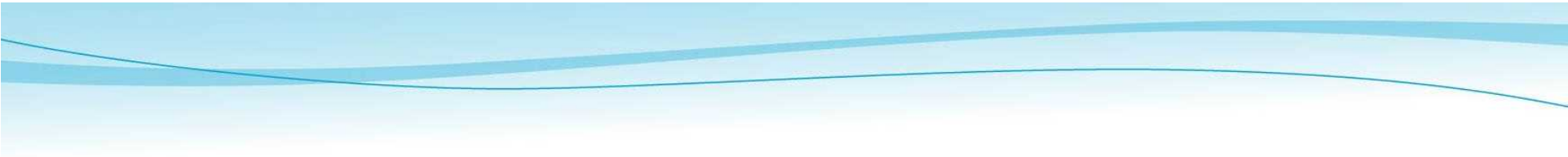


近況報告と 本講習会の概要説明

2013年12月10-11日
(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の運用状況～

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>

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の登録ユーザ

(H25年10月31日現在)

分類	組織数(ユーザー数)	
	国内	海外
化学系企業	139(221)	23(29)
その他の企業	36(43)	14(15)
試験受託機関	12(41)	2(3)
行政機関・大学	26(40)	26(36)
個人	3(5)	11(11)
業界団体	2(5)	1(2)
合計:	218(355)	77(96)

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）。

現在、花王（株）の協力を得て肝毒性カテゴリーの拡充を実施中。また、田辺三菱製薬（株）の協力を得て医薬品の毒性試験データを、米国環境保護局（US EPA）の協力を得て農薬の毒性試験データ（ToxRefデータ）を、EU COSMOSプロジェクトの協力を得て化粧品・食品添加物のデータシステムに取り込むことを計画中。

評価事例を主体とした無料の講習会の開催。

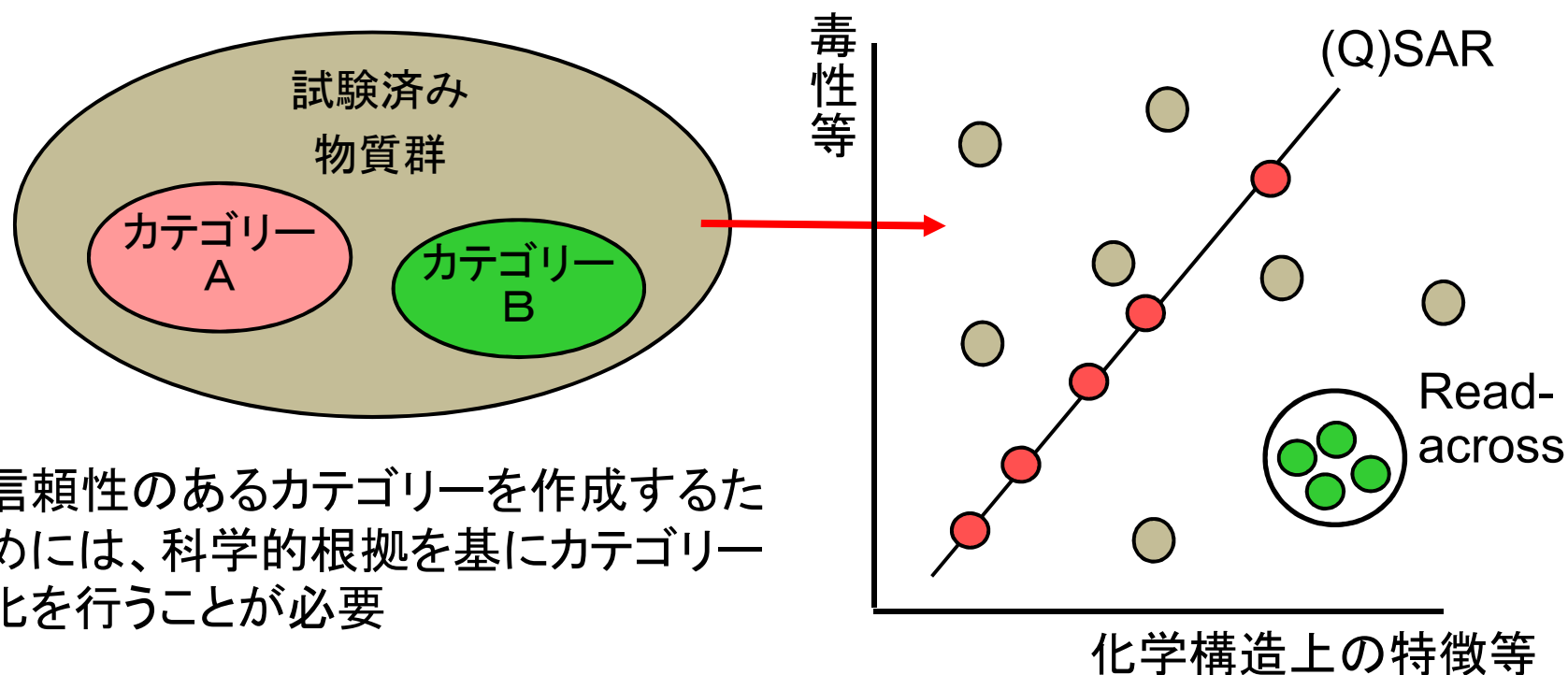
ユーザからの要望を踏まえて操作性を向上させるためシステムの改修を実施中（HESS:Undo機能、HESS DB:64bit対応など）。新システムには、上述の拡充データの一部を取り込み、平成26年3月にリリースする予定。



2. 本講習会の概要

カテゴリーアプローチ*

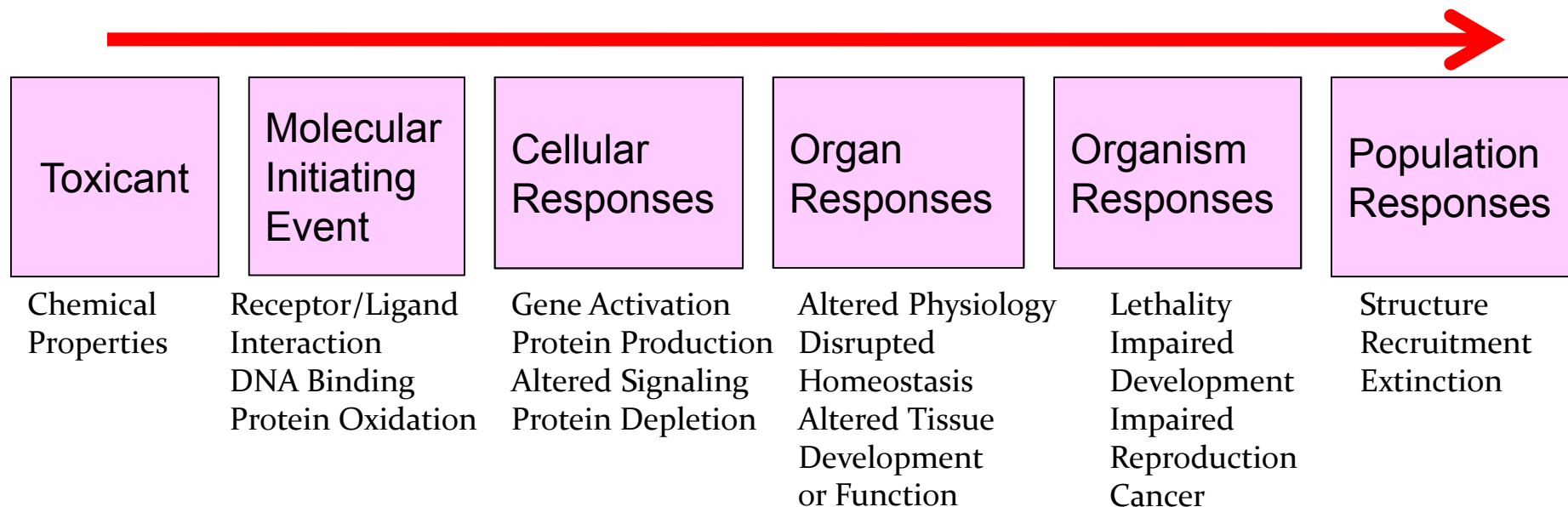
カテゴリーとは、構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループ。構造活性相関[(Q)SARや類推(Read-across)によるデータギャップ補完を行う。



信頼性のあるカテゴリーを作成するためには、科学的根拠を基にカテゴリー化を行うことが必要

透明性の高い評価が可能なことから化学物質管理分野におけるデータギャップ補完手法の主流となっている。

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。

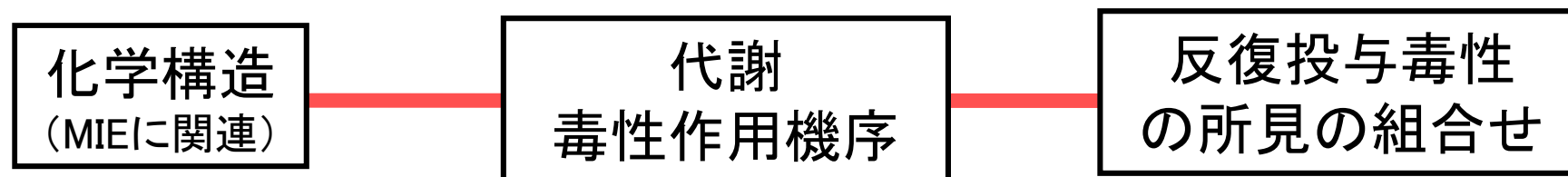
HESSにおける反復投与毒性 のカテゴリー*

化学構造から毒性を推定する際の根拠とするため、

- 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。

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



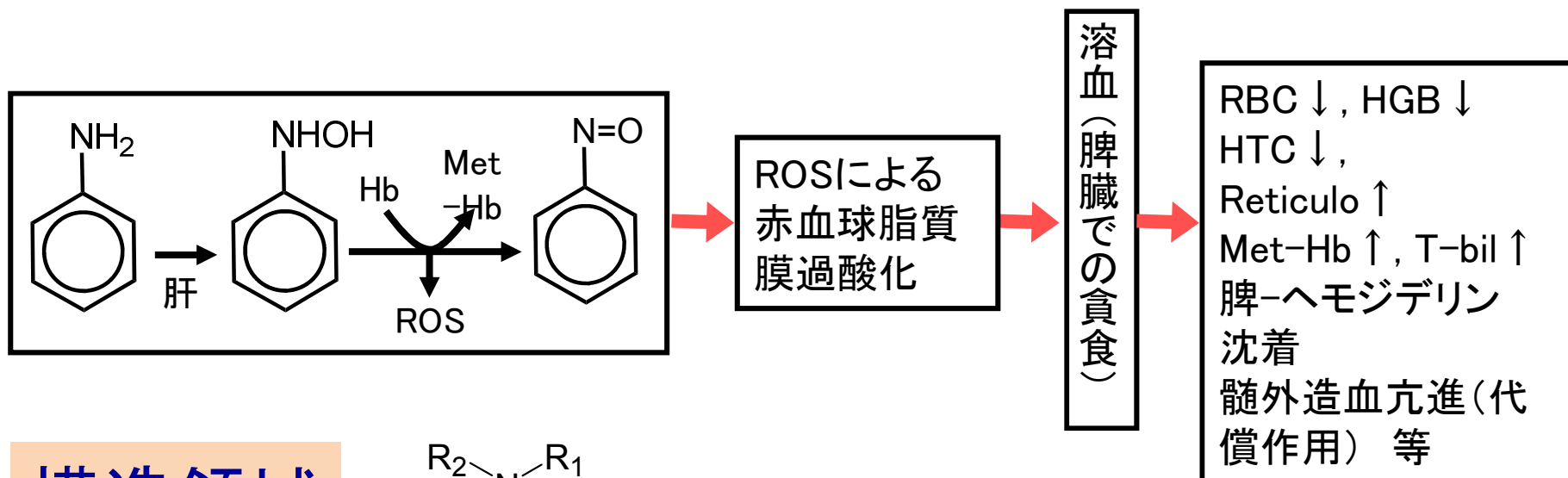
現在、33のカテゴリーをHESSに登録。

アニリン類の溶血性貧血カテゴリー*

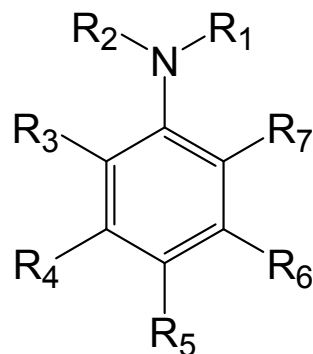
AOP

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



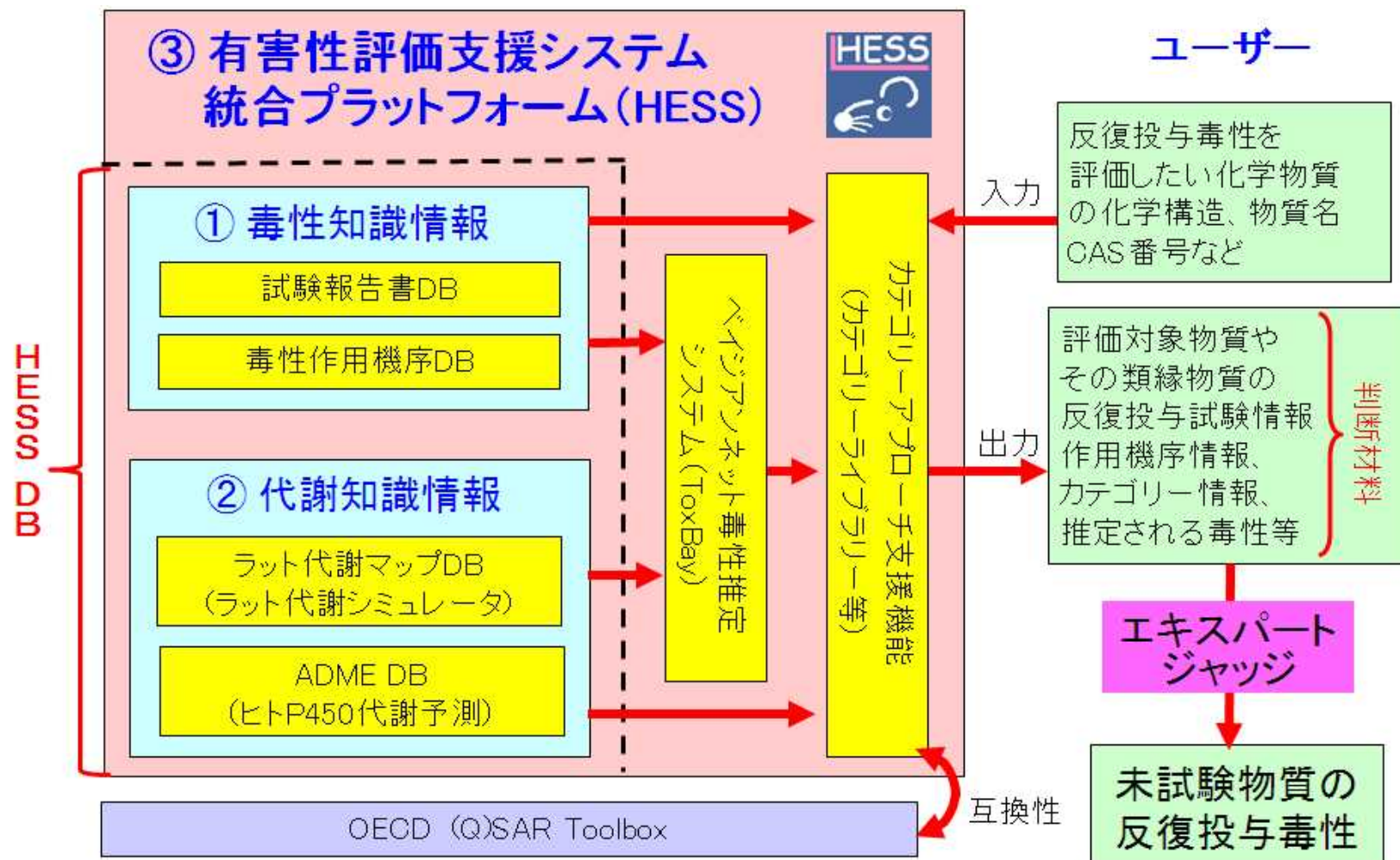
構造領域



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{methyl or ethyl}.$

$\text{R}_3 \sim \text{R}_7 = \text{H}, \text{alkyl}, \text{halo}, \text{alkoxy}, \text{NO}_2 \text{ or } \text{NH}_2.$

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？

カテゴリーアプローチによる 評価結果の信頼性について

カテゴリーアプローチの信頼性は、類似物質の情報に依存する。

- ・類似物質の化学構造の類似度、物質数、データの質
- ・類似性の根拠となるメカニズム情報の有無

カテゴリーアプローチの評価結果に求められる信頼性は、利用目的に依存する。

- ・スクリーニング目的・優先順位付けに利用（大まかな分類ができればよい等。）
- ・審査など行政判断に利用（結果に対し、高い信頼性が求められる）

入手できる類似物質等の情報は、評価対象物質により多様であり、利用目的を考慮しつつ柔軟に評価を行うことが重要。

本講習会の内容

昨年度：HESSの基本的な操作方法



今年度：HESSによる反復投与毒性を対象とした
カテゴリーの評価事例

1. 溶血性貧血

A. 簡易予測、B. 詳細予測

2. 腎毒性

A. 簡易予測、B. 詳細予測

3. 肝毒性

HESSのカテゴリーが
利用できないケースへの対処例