



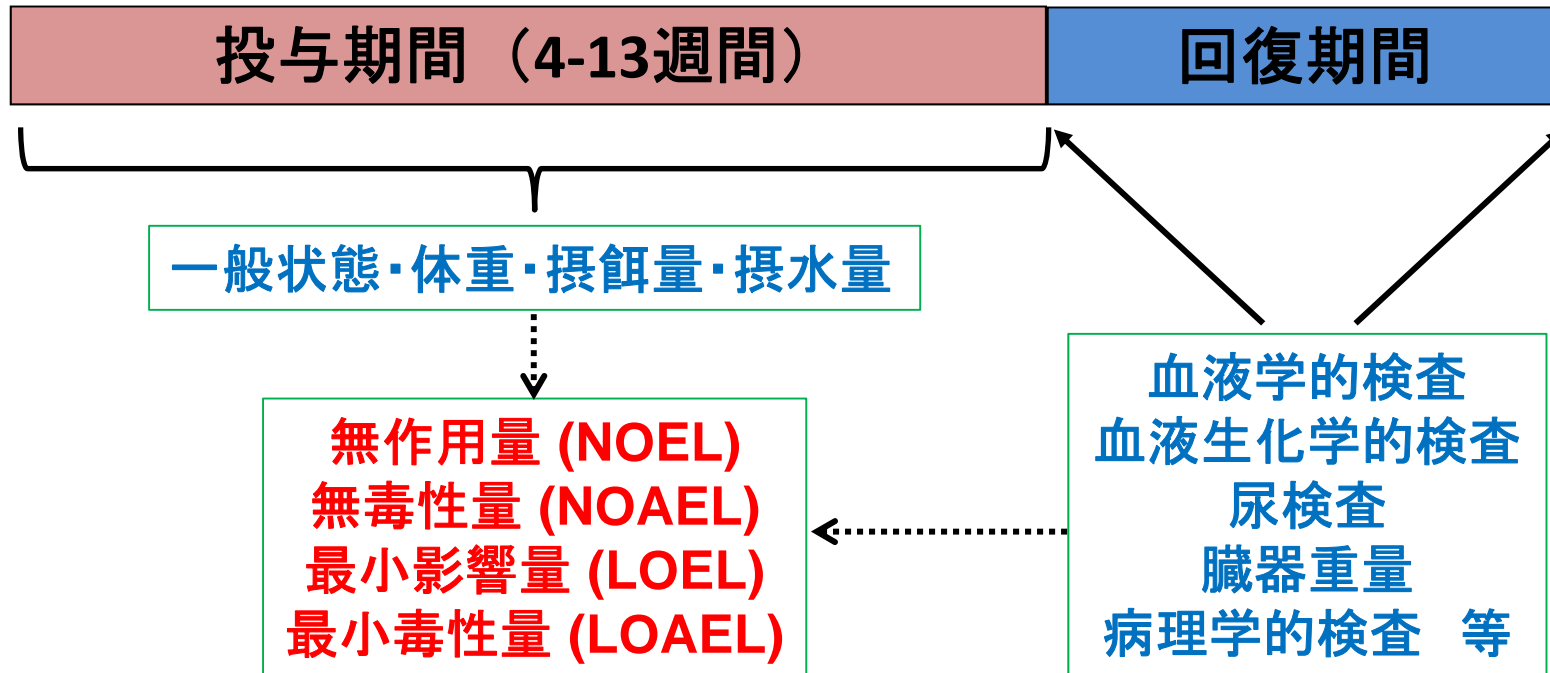
# 化学物質の反復投与毒性を *in silico*で評価するツール: HESS

製品評価技術基盤機構  
化学物質管理センター  
山田隆志

# 反復投与毒性試験

動物に被検物質を一定期間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ことを目的とする。

齧歯類(原則 ラット) 高・中・低用量群、対照群



# Challenge for future

## Rodent Repeated Dose Toxicity

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  
(HESS) Integrated Platform

# HESSの開発

## NEDO/METI委託事業

# 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

### ■ 背景・目的

- 動物実験を行わない評価手法の開発が求められていること、WSSD2020年目標実現のために効率的な予測手法が求められていることから、「28日間反復投与毒性」の評価について、試験データがない化学物質に対し構造活性相関手法やカテゴリーアプローチ等の*in silico*の手法により、効率的に推定ができるシステムを開発する。

# NEDO/METI委託事業

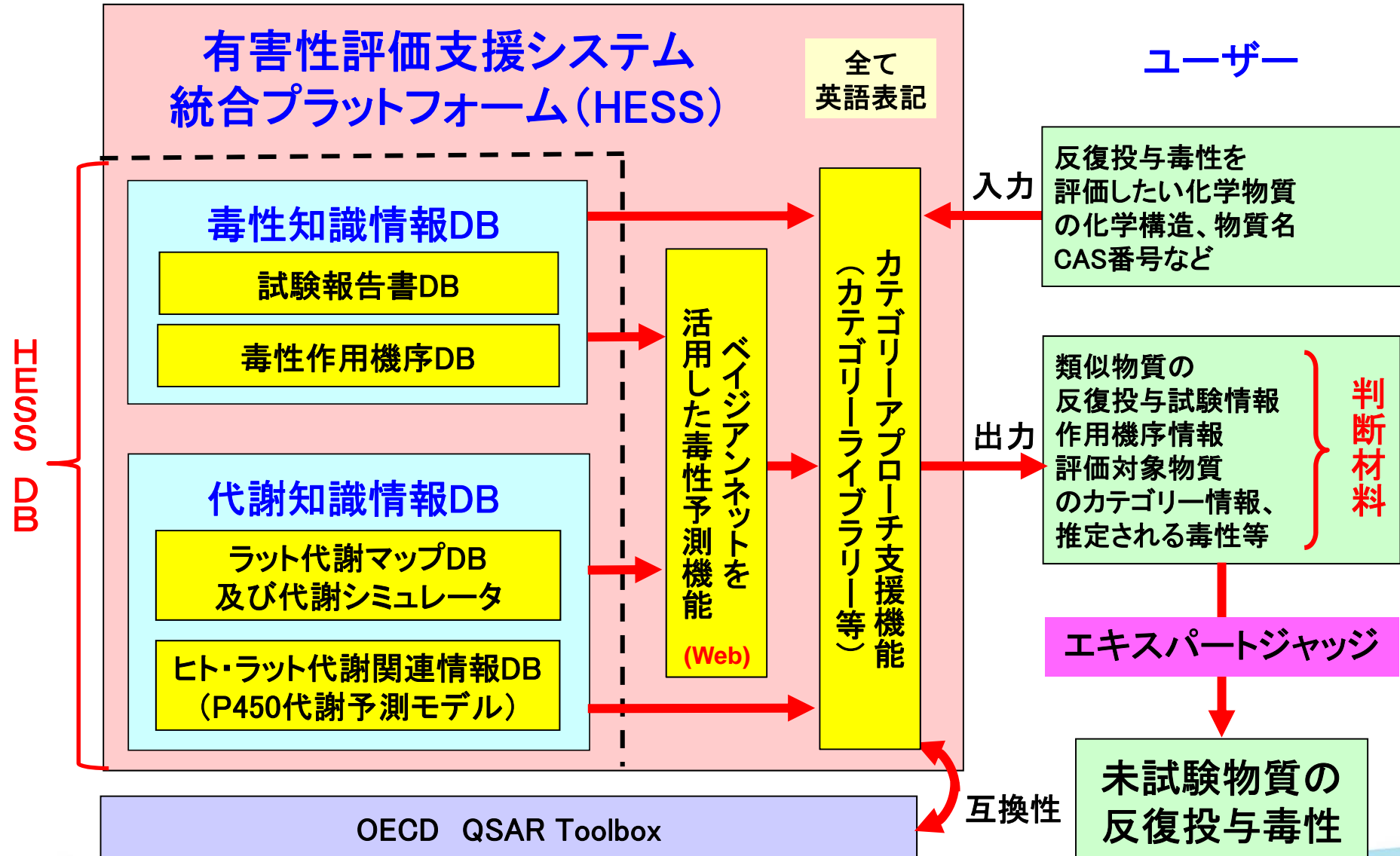
## 構造活性相関手法による有害性評価手法開発

- 実施期間: 2007-2011
- プロジェクトリーダー: 林 真 (食品農医薬品安全性評価センター)
- 参加機関(メンバー):
  - 国立医薬品食品衛生研究所  
(広瀬明彦、本間正充、吉田緑、鎌田栄一、簾内桃子)
  - 製品評価技術基盤機構  
(山田隼、櫻谷祐企、阿部武丸、西川智、小林克己、前川昭彦、張 慧琪、田中雄四郎、長谷川隆一、山田隆志)
  - Bourges "Prof. Assen Zlatarov" Univ. (O. Mekenyan, S. Dimitrov)
  - 関西学院大学(岡田孝)
  - 富士通(株)(山下辰博、酒井宏太)
  - 東北大学(山添康、吉成浩一)

# 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構築する(システムが判断を下すのではない)。
- 毒性、病理そして総合的なリスク評価を行う専門家が主導的な役割を果たす(システムの専門家主導ではない)。
- 国際的に利用されるものを目指す(OECD QSAR Toolboxの開発者をメンバーに加え、OECDと連携しつつ研究開発を実施)。

# 開発システムの構成





# 1. 毒性知識情報 DB

## 1-1. 試験報告書 DB

- 充実したデータセットを持つ我が国の化審法既存点検『28日反復投与毒性試験報告書』を中心に、GLP基準の試験報告書を採用(現在は750物質)
- 用量反応データを収載(血液学、血液生化学、臓器重量、病理所見など)
- 毒性・病理専門家の意見や化学物質審議会判定に基づく有意差マーク(フラグ)を付与して、毒性学的な注意喚起を図った。

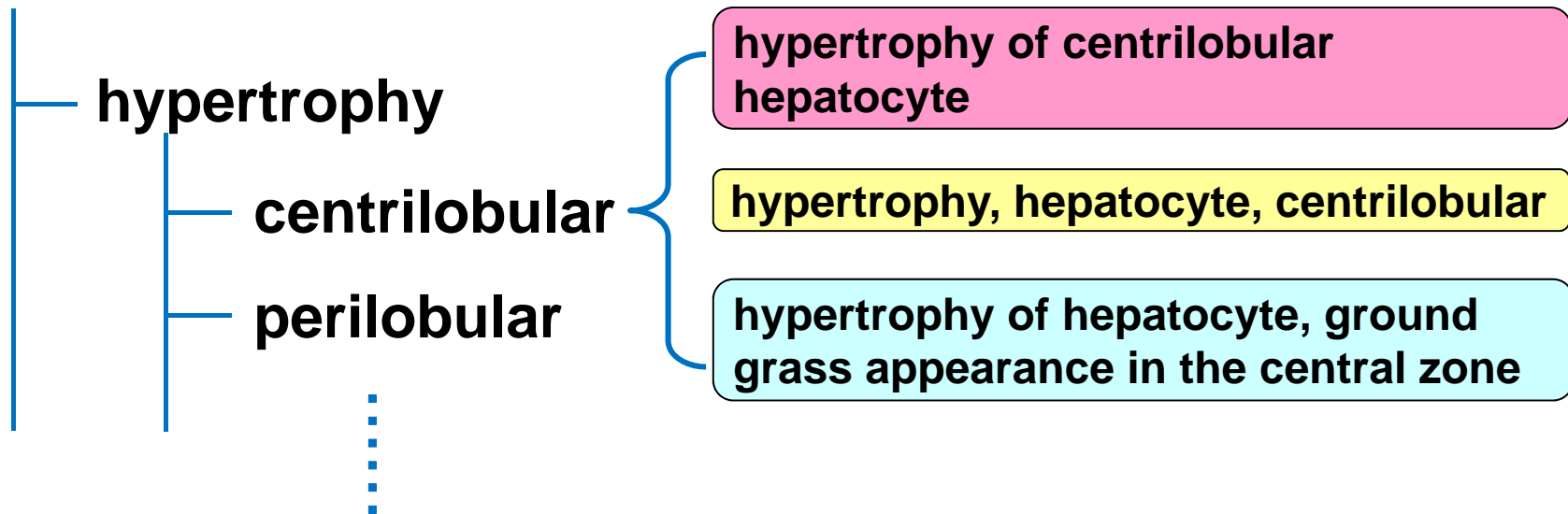
Item	Unit	0 mg/kg		20 mg/kg				100 mg/kg				500 mg/kg			
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲

# 病理所見用語の統一 (病理所見のシソーラス)

試験報告書DB

試験報告書記載

Liver



- ・ 83臓器・11302所見のシソーラスを作成
- ・ DBの検索エンジンに搭載

# 1. 毒性知識情報 DB

## 1-2. 毒性作用機序DB

変性・壊死など重篤な毒性のメカニズム情報を収載  
(標的: 赤血球、肝臓、腎臓、精巣、神経、膀胱、甲状腺)

### <レファレンス情報>

- Reference

### <メカニズム要約>

- Summary

### <メカニズム情報>

- Possible chemical reaction /metabolism
- Possible toxicant
- Possible interaction with bio-molecule
- Effects
- Target cell/ tissue/ organ etc.

### <試験情報>

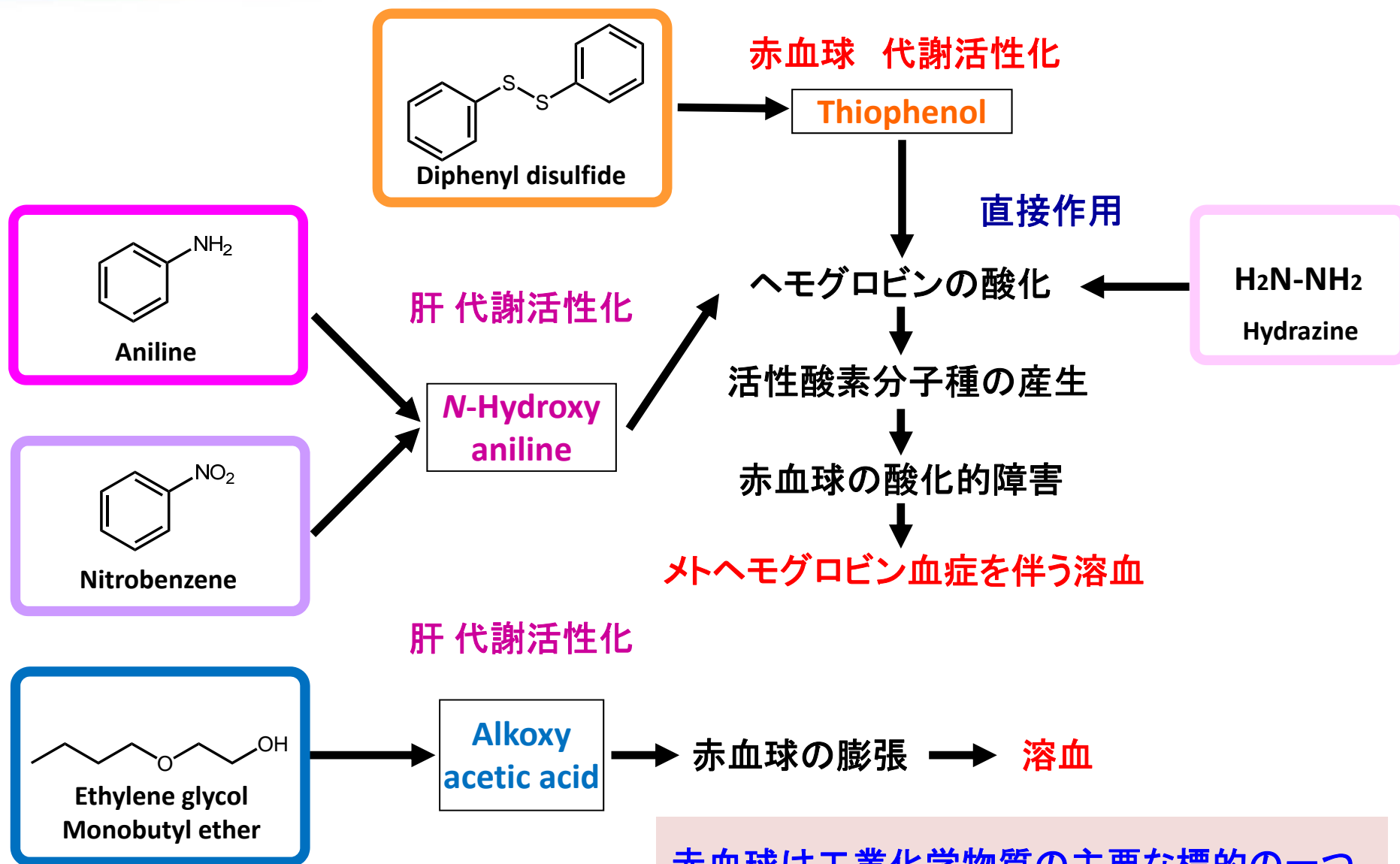
- Cell line/ Species
- Experimental design
- *in vitro* / *in vivo* / *ex vivo*
- Concentration / dose employed

### <その他>

- Effective concentration/ Dose
- Related compounds studied
- Additional information
- Authors' proposal (opinion)

(130物質、260 レファレンス)

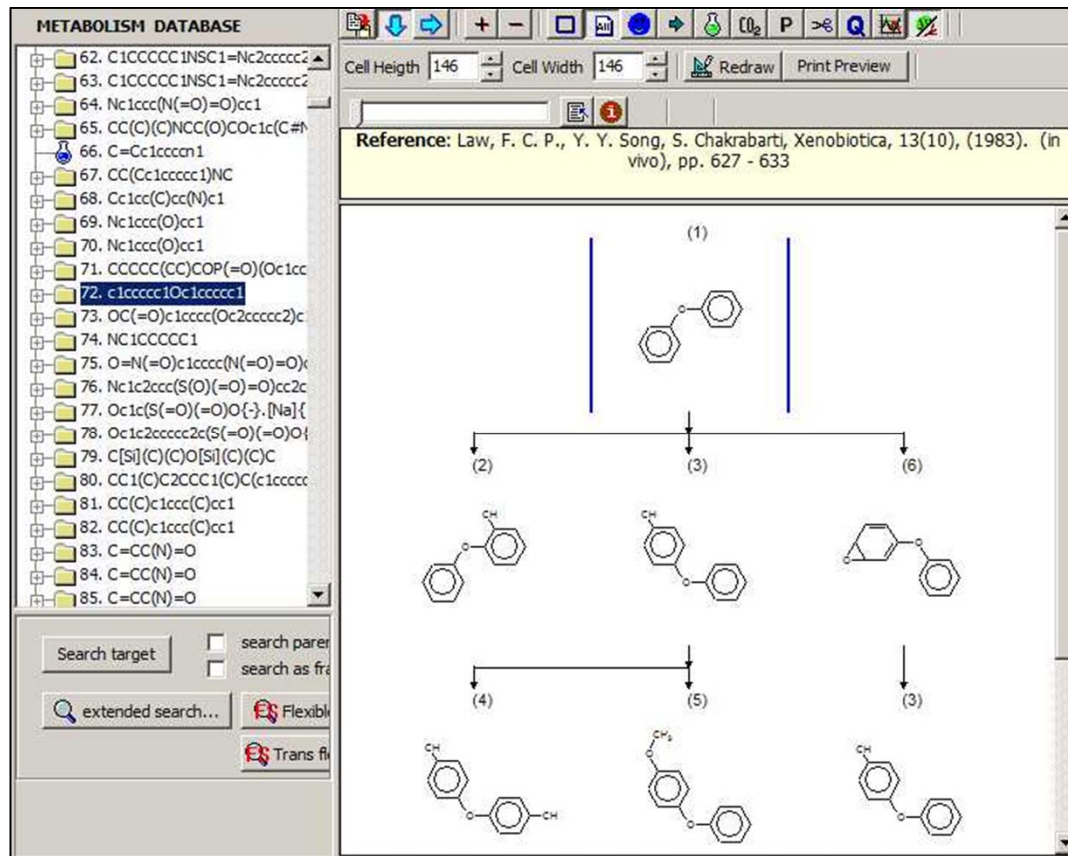
# メカニズムに基づいたカテゴリー（溶血性物質）



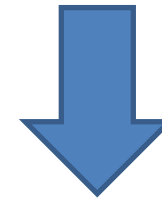
赤血球は工業化学物質の主要な標的の一つ

## 2. 代謝知識情報 DB

### 2-1. ラット代謝マップと代謝シミュレータ



ラット肝を中心とした  
代謝マップのDB  
(1000 化合物, 1200 マップ)



Liver Metabolism  
Simulator

## 2. 代謝知識情報 DB

### 2-2. ヒト / ラット 代謝関連情報DB

**ABSORPTION** Absorption rate, Cmax, Tmax  
Involvement of transporter

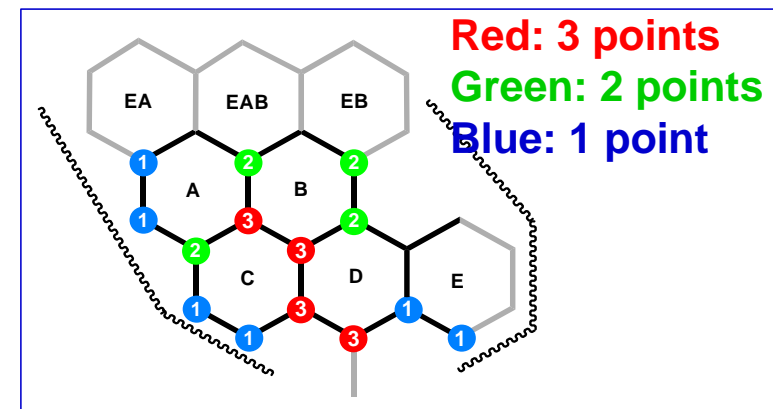
**DISTRIBUTION** Apparent volume of distribution  
Time-dependent changes by repeated doses  
Brain → Blood-brain barrier, Adipocyte → storage  
Liver → Metabolism, Kidney → Urinary excretion  
Kidney → Binding to protein  
Organs with higher concentration  
of chemicals than blood  
Involvement of transporter

**METABOLISM** Related enzyme and molecular information  
Contribution ratio, Cellular fraction, Metabolite  
Species differences, Strain differences

**EXCRETION** Excretion rate, Involvement of transporter  
Species differences, Strain differences

Result of interaction, inhibition, enhanced of enzyme  
Relationship of toxicity test

リガンド構造に基づいた  
P450代謝予測モデル



ヒト CYP2E1 モデル  
(Yamazoe et al, 2011)

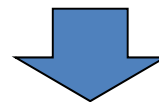
(60 chemicals, 130 references)



# Adverse Outcome Pathwayに基づいた 反復投与毒性カテゴリーの構築

# 物質間の比較を容易にする毒性DBの構築

Item	Unit	0 mg/kg		20 mg/kg				100 mg/kg				500 mg/kg			
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲

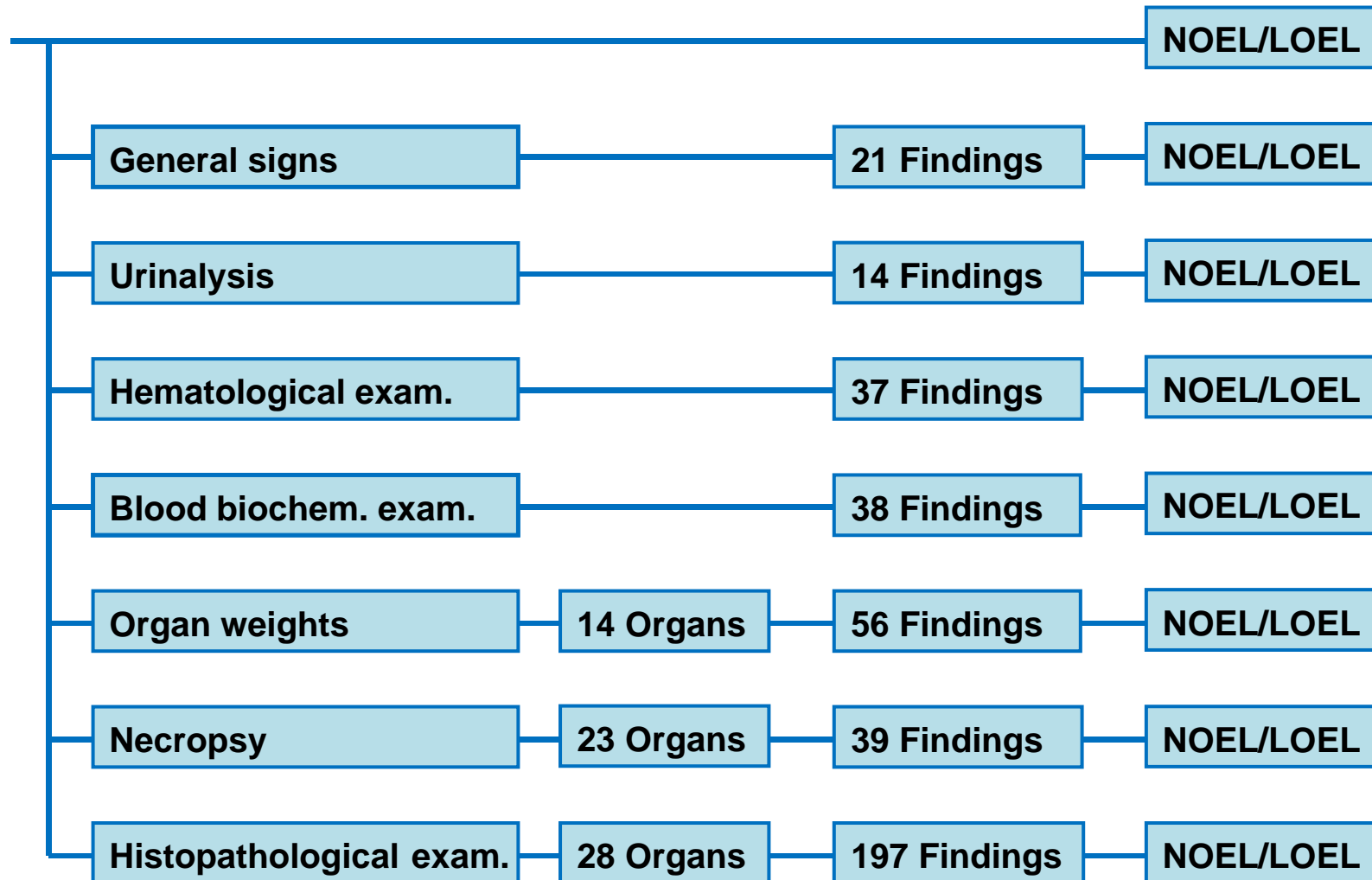


BUN..... NOEL 100mg/kg, LOEL 500mg/kg  
 Creatinine..... NOEL 500mg/kg  
 T. cholesterol... NOEL 20mg/kg, LOEL 100mg/kg  
 T. bilirubin..... NOEL 20mg/kg, LOEL 100mg/kg

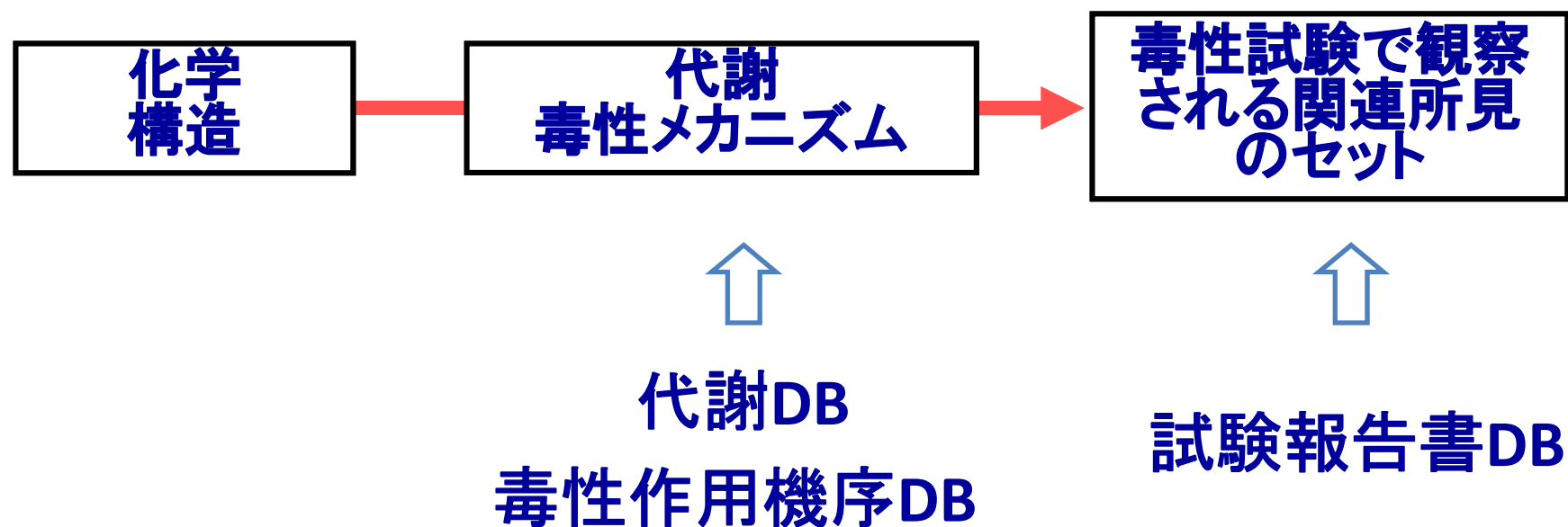
各所見のNOELとLOELをDB化



# 各所見のNOELとLOELを DB化するためのデータ構造



# Adverse Outcome Pathwayをベースにした 反復投与毒性のカテゴリーの構築



共通のAOPを活性化する物質をカテゴリー化する。

# アニリン溶血性貧血カテゴリー

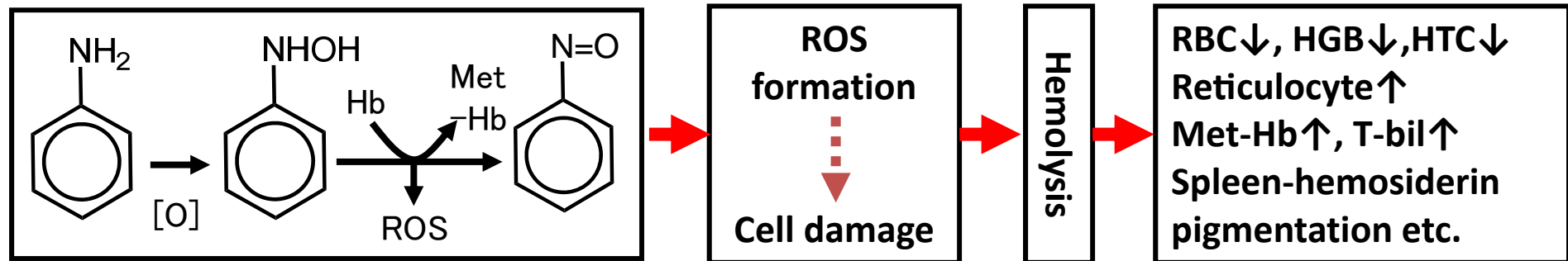
## AOP

反復投与毒性試験  
における関連所見

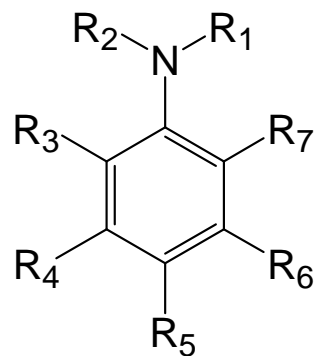
肝臓

赤血球

脾臓



## Structural boundary



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, methyl or ethyl.

R<sub>3</sub> ~ R<sub>7</sub> = H, alkyl, halo, alkoxy, NO<sub>2</sub> or NH<sub>2</sub>

# 試験データなしの対象物質を試験済みの類似物質と共にカテゴリー化する

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 mode...

Input  
 Profiling  
 RDT Data  
 Categories  
 Gap Filling  
 Report  
 Metabolism

Structure

Filter endpoint tree...

	1 (Target)	2	3	4	5
Structure					
NOEL					
Blood Chemical Exam...		M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 60 mg/kg/day, 6...	M: 20 mg/kg/day, 5...	M:
FOB				M: 50 mg/kg/day, 5...	
General Signs		M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 60 mg/kg/day, 6...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M:
Hematological Exami...		M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...	M: 20 mg/kg/day, 4...	M:
Histopathological Fin...		M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M:
Necropsy		M: 30 mg/kg/day, 3...	M: 12 mg/kg/day, 1...	M: 10 mg/kg/day, 1...	M:
NOEL/LOEL		M: <	M: 10		
Organ Weights					
Urinalysis					
Profile					
Study No. (Link to SSRDT)		201	48	172 354	1
Chemical No. (Link to HESS DB)		196	47	168	1
Rat Liver Metabolism Database	Root of map No. 251 Metabolite in map ...	Root of map No. 356	N/A	Root of map No. 320 Metabolite in map ...	Root of map No. 320
Repeated dose (HESS)	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemolytic... Anilines (Hepatotox...	Anilines (Hemo... Anilines (Hepat...		

toxicity observed (毒性所見)

no test data (試験データなし)

repeated dose toxicity data (NOEL/LOEL) (反復投与毒性のデータ)

related information (関連情報へ)

category candidates (カテゴリーの候補)

Subcategorized: Organic functional groups (US EPA)

Developed by LMC, Bulgaria

20

# 関連情報へのリンク(1):代謝マップ

Hazard Evaluation Support System

**Hazard Evaluation Support System** Reset Options

**Input Profiling**

**RDT Data**

**Categories**

**Gap Filling**

**Report Metabolism**

Nc1ccc(C)cc1

Metabolism profiling...

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

**METABOLISM DATABASE**

- 1. c1(C)c(C)cc(N)ccc1
- 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)ccc1
- 7. c1(OCC)ccc(N)cc1
- 8. c1(N)c(C)cc(Cl)cc1
- 9. C(C)(C)(c1ccc(O)cc1)CC(C)(C)C
- 10. C(=O)(NC1CCCC1)NCCCCCCCCCCCC
- 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)ccc1
- 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(cccc1)N=C(S)N2
- 25. C(=N)c1ccc(O)cc1
- 26. c1(CC(C)N)cccc1
- 27. c1(CN(C)C(C)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

Diagram illustrating the metabolic pathway of 3-aminotoluene (1) to various metabolites (2-10). The diagram shows the conversion of 3-aminotoluene (1) to metabolites (2) through (10) via various metabolic pathways.

# 関連情報へのリンク(2): 試験報告書DBの用量反応相関データ

Study [ HessDB\_Search ]

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

Study Link ID 1 <28>

Test Result | Flag Summary | Test Method | Measured Data

**血液学データ**

Actual

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

		Admi...																			
DOSE	mg/kg	0				10				50				250							
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
RBC	x10 <sup>6</sup> /...	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 <sup>3</sup>	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			
Met-Hgb																					
Heinz																					
WBC	x10 <sup>3</sup> /...	11.2	2.2				8.4	3.5				11.9	3.7				16.8	1.1	**		△
LEUCO%	NEUT %	11	2				17	5	**			18	2	**			12	2			
LEUCO%	STAB																				
LEUCO%	SEG																				
LEUCO%	LYMPH %	88	2				81	4	**			81	2	**			87	2			
LEUCO%	MONO %	1	1				1	0				1	0				1	0			
LEUCO%	EOSN %	1	0				1	1				1	1				1	0			
LEUCO%	BASO %	0	0				0	0				0	0				0	0			
LEUCO%	LUC %	0	0				0	0				0	0				0	1			
LEUCO%	OTHERS																				
E-Blast																					
RET	%	26	12				30	10				33	14				128	30	**		△
Plt	x10 <sup>3</sup> /...	1059	88				1093	46				1093	73				1427	98	**		△
CT																					
PT	sec.	14.6	0.4				14.4	0.5				14.0	0.3	*			14.9	0.3			
APTT	sec.	27.8	1.7				26.4	1.8				25.2	1.7				24.8	1.7			
FIB	mg/dL	238	11				251	15				239	16				234	38			

# 関連情報へのリンク(3)

## 毒性作用機序 DB

## ヒト/ラット ADME DB

Summary of Mechanistic Information [ HessDB\_Search ]

Aniline-induced hemolytic effects

### Pathway information on aniline-induced hemolytic effects

**Summary**

Repeated administration of aniline and its derivatives including some alkyl-, chloro-, alkoxy- and N-alkyl-anilines causes hemolysis as a critical effect in most of cases. These are bioactivated to the corresponding N-hydroxylated metabolites. The reactive metabolites oxidize hemoglobin in red blood cells, resulting in formation of methemoglobin (Met-Hb) accompanied by generation of reactive oxygen species (ROS). ROS appear to be responsible for damaging red blood cells. However, effects of size, number and location of the substituted groups of aniline derivatives on bioactivation seem to be complicated by the presence of multiple enzymes for metabolic activation. Hence *in vivo* indicators such as formation of Met-Hb and hemoglobin adducts may be of assistance to screen candidate aniline derivatives that might cause hemolysis via the pathway. Moreover, chemicals that form hemolytic anilines through endogenous metabolism cause hemolytic effects.

**Hemolytic pathway induced by aniline**

In rats, aniline is metabolized through N-hydroxylation in the liver to produce phenylhydroxylamine (PHA), one of the aniline metabolites (Blauboer and Van Holsteijn, 1983; Harrison and Jollow, 1987). PHA, which is interconvertible with nitrosobenzene in red blood cells, is considered the most potent metabolite for the production of Met-Hb (Kiese, 1974).

The hemolytic pathway induced by aniline is illustrated in Figure 1. PHA is distributed in part to red blood cells and subsequently oxidizes oxyhemoglobin (Oxy-Hb or Hb(Fe<sup>2+</sup>-O<sub>2</sub>)) to Met-Hb, accompanied by generation of ROS (Hirota *et al.*, 1978; Eyer, 1983). It is reported that ROS oxidize Hb and the denatured aggregate binds to cellular membrane with hydrophobic interaction (Jandl, 1987). Recent growing evidences indicate that ROS readily oxidize the SH-group of glutathione and hemoglobin to produce thyl free radicals (Maple *et al.*, 1990; Bradshaw *et al.*, 1995). Binding of these radicals to the cytoskeletal membrane proteins appears to be associated with morphological changes and damage to the RBCs (Singh *et al.*, 2007). Generation of excess amounts of ROS may also induce membrane lipid peroxidation (Goldstein *et al.*, 1980). The damaged RBCs are sequestered from the circulating blood by the spleen (Singh *et al.*, 2007).

**Figure 1.** Hemolytic pathway induced by aniline

Adme\_View [ HessDB\_Search ]

Delete selected columns    Format Set

Adme Link ID			1
Disposition	Metabolism	Km	
Disposition	Metabolism	Vmax	
Disposition	Metabolism	Metabolite	1) N-hydroxyl-3,4-dimethylaminobenzene; 2) 2-methyl-4-aminobenzylalcohol; 3) 2-amino-4,5-dimethylphenol;
Disposition	Metabolism	Metabolite CAS No.	
Disposition	Metabolism	Species differences	
Disposition	Metabolism	Strain differences	
Disposition	Metabolism	Sex differences	
Disposition	Metabolism	Summary	Conjugation Ar-NH2 ---> Acetylation and/or CYP: 2E1: 1) N-Oxidation 2) 4-Methyl Oxidation 3) 6-Oxidation  No N-OH metabolite was identified in experimental data. N-acetylation form was the major metabolite.
Disposition	Excretion	Excretion rate	
Disposition	Excretion	Involvement of transporter	
Disposition	Excretion	Species differences	
Disposition	Excretion	Strain differences	
Disposition	Excretion	Sex differences	
Disposition	Excretion	Summary	
Disposition	Referenced figures and tables		

# OECD QSARプログラムとの連携

## ■ OECD QSAR Toolbox ver.1

- 化学物質の各種有害性試験について各国が開発したDBや予測モデルを集積
- 2008年に公開
- 当初反復投与毒性には対応しておらず、DBや予測手法の提供が望まれていた。

## ■ QSAR Toolbox ver.2, ver.3の開発への協力

- 反復投与毒性試験データの提供 (ver.2、2010年公開)
- 反復投与毒性の予測支援機能の提供 (ver.3、2012年公開)



# HESSの運用・普及

- NITEのHPからスタンドアロン版を無料で公開\*
- データ更新(年2回)
- 海外の毒性DBとデータ交換を実施  
(ToxRef DB, COSMOS DB)
- 講習会(国内)、  
ブース展示(海外)を実施
- ケーススタディの実施、発表



 EPA United States Environmental Protection Agency

LEARN THE ISSUES | SCIENCE & TECHNOLOGY | LAWS & REGULATIONS | ABOUT EPA

Computational Toxicology Research Program

Home  
Basic Information  
Organization  
Staff Profiles

You are here: EPA Home » Research & Development » CompTox » ToxRefDB

### ToxRefDB

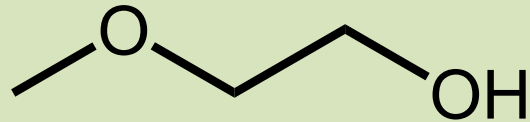
ToxRefDB (Toxicity Reference Database) captures thousands of in vivo animal toxicity studies on hundreds of chemicals. The database:

 COSMOS

Integrated *In Silico* Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSMETICS to Optimise Safety

ケーススタディ：  
化学物質の反復投与毒性を予測する  
ためのAOPをベースにした  
カテゴリーアプローチ手法の開発

# Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME)



EGME

CAS: 109-86-4

## 主な毒性影響:

雄性生殖器への影響

精巣萎縮: 750 ppm以上

血液系への影響

胸腺萎縮: 750 ppm以上

脾臓被膜線維化: 1500 ppm以上

(F344 rats, 13-w, 飲水試験, NTP TOX26, 1993)

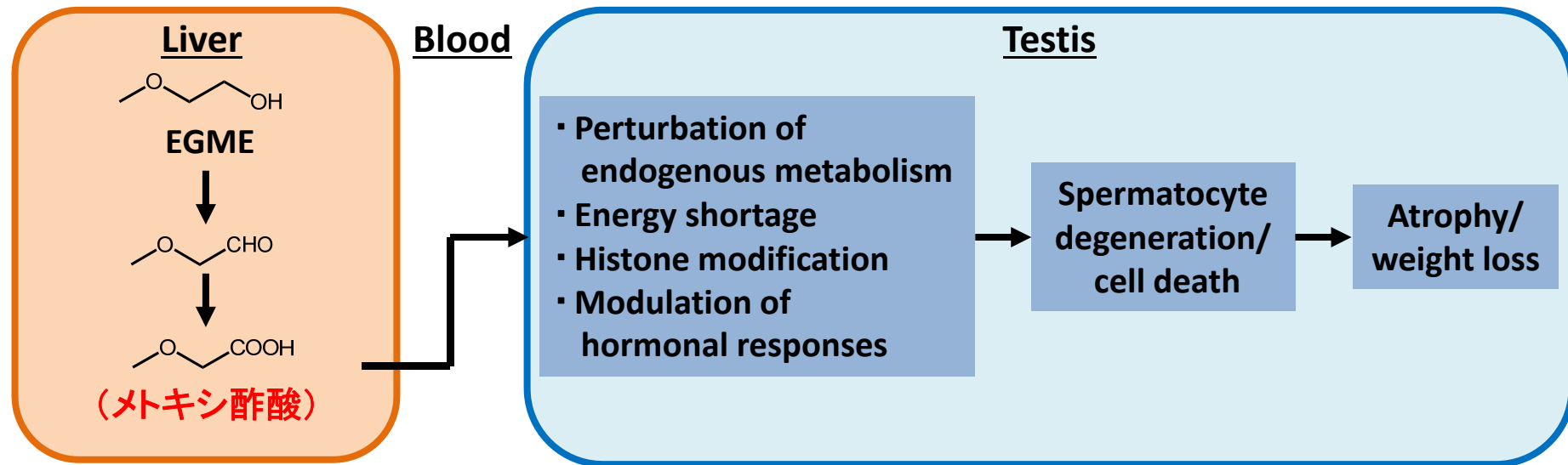
## REACH:

高懸念物質 (SVHC) の候補としてリスト化

## 本研究の目的:

EGMEと構造的に関連し、精巣毒性を誘発する可能性がある物質をHESSを用いて検索する。

# EGMEの精巣毒性: Simplified AOP



## 重要な証拠

(in rats)

主要な代謝 EGME → → **メトキシ酢酸**  
(Miller et al., 1984)

(in rats)

+ **メトキシ酢酸** → 変性・壊死↑  
(Foster et al., 1987)

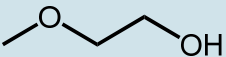
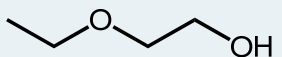
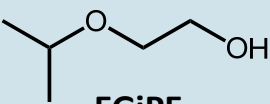
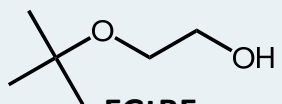
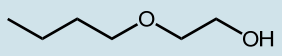
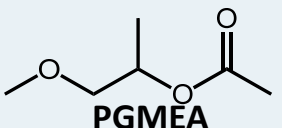
(in rats)

EGME + pyrazole → **メトキシ酢酸** ↓ 変性・壊死↓  
(Foster et al., 1984)

(in rat primary testicular cultures)

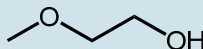
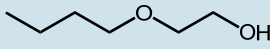

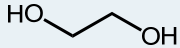
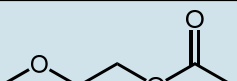
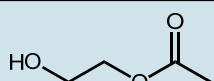
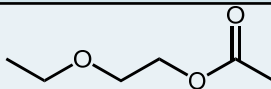
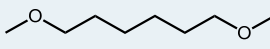
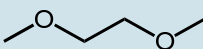
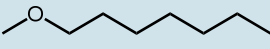
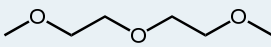
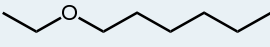
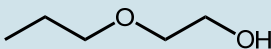
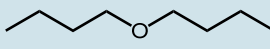
+ **メトキシ酢酸** → 変性↑  
(Gray et al., 1985)

# HESSを用いたカテゴリーの構築

化合物	アルコキシ酢酸の生成	精巣毒性影響	試験情報
 EGME	+ Methoxyacetic acid ( <i>in vivo</i> )	Degeneration, seminiferous tubules, ≥ 750 ppm Weight↓, ≥ 1500 ppm	F344 rats, 13 weeks, drinking water, 750, 1500, 3000, 4500 ppm
 EGEE	+ Ethoxyacetic acid ( <i>in vitro/in vivo</i> )	Degeneration, seminiferous tubules, ≥ 5000 ppm Weight↓, 10,000 ppm	F344 rats, 13 weeks, drinking water, 1250, 2500, 5000, 10,000 ppm
 EGtPE	+ Isopropoxyacetic acid ( <i>in vivo</i> )	No toxic effects	SD rats, 28 days, gavage, 30, 125, 500 mg/kg/d
 EGtBE	+ tert-Butoxyacetic acid ( <i>in silico</i> )	No toxic effects	SD rats, 42 days, gavage, 4, 20, 100 mg/kg/d
 EGBE	+ Butoxyacetic acid ( <i>in vitro/in vivo</i> )	No toxic effects	F344 rats, 13 weeks, drinking water, 750, 1500, 3000, 4500, 6000 ppm
 PGMEA	- ( <i>in vivo</i> )	No toxic effects	SD rats, 44 days, gavage, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/d

カテゴリーの定義: 代謝されてメトキシ酢酸又はエトキシ酢酸を生成する物質群

# 外部データを用いたカテゴリーの検証

Chemicals	Methoxy- or ethoxyacetic acid	Testicular toxicity ( <i>in silico</i> )	Testicular toxicity ( <i>in vivo</i> )	Chemicals	Methoxy- or ethoxyacetic acid	Testicular toxicity ( <i>in silico</i> )	Testicular toxicity ( <i>in vivo</i> )
 EGME	<b>+</b> ( <i>in vitro</i> )	<b>++</b>	<b>++</b>	 EGBE	<b>-</b> ( <i>in vitro</i> ) ( <i>in vivo</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>
 EGEE	<b>+</b> ( <i>in vitro</i> )	<b>+</b>	<b>+</b>	 EG	<b>-</b> ( <i>in vivo</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>
 EGMEA	<b>+</b> ( <i>in vitro</i> )	<b>++</b>	<b>++</b>	 EGA	<b>-</b> ( <i>in silico</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>
 EGEEA	<b>+</b> ( <i>in vitro</i> )	<b>+</b>	<b>+</b>	 HGDE	<b>+</b> ( <i>in vivo</i> )	<b>++</b>	<b>++</b>
 EGDME	<b>+</b> ( <i>in silico</i> )	<b>++</b>	<b>++</b>	 MHE	<b>-</b> ( <i>in vivo</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>
 DEGDME	<b>+</b> ( <i>in vitro</i> ) ( <i>in vivo</i> )	<b>++</b>	<b>++</b>	 EHE	<b>-</b> ( <i>in vivo</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>
 EGPE	<b>-</b> ( <i>in silico</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>	 BE	<b>-</b> ( <i>in vivo</i> )	<b>-</b>	<b>-</b>

# インベントリーのスクリーニング

**Hazard Evaluation Support System**

Reset Options Help

Chemical name  
CAS No.  
SMILES

to data matrix -> metabolism mode...

**化審法既存化学物質 約16,000物質 (MITIインベントリー)  
(CAS No. Chemical name, Smiles)**

**HESへロード**

Filter endpoint tree...	1	2	5	6
Structure				
Substance Identity				
Profile				
Metabolism				
Liver Metabolites	MAA			
	7 metabolites			
	5 x (N/A)			
	2 x MAA			

**代謝シミュレータで  
想定される代謝物を作成**

**メキシ酢酸又はエトキシ酢酸を  
生成する可能性がある物質を検索**

**関連物質の代謝情報を精査し  
エキスパートジャッジ**

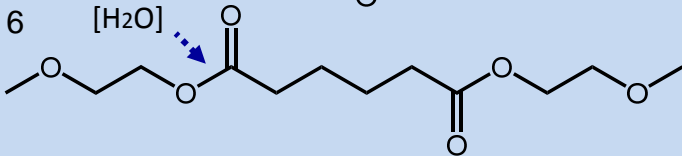
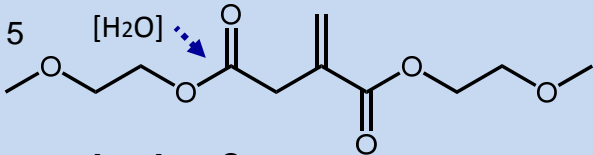
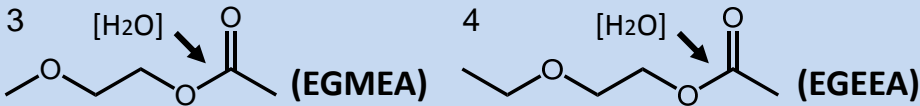
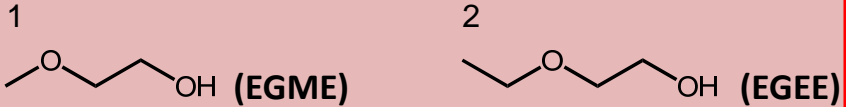
7 Test chemicals20140701.txt

Developed by LMC, Bulgaria

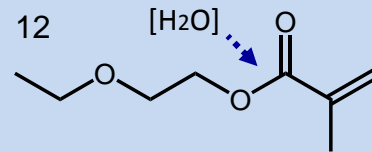
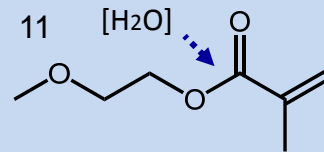
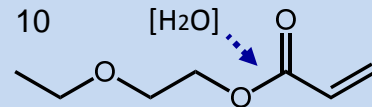
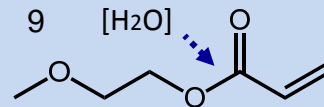
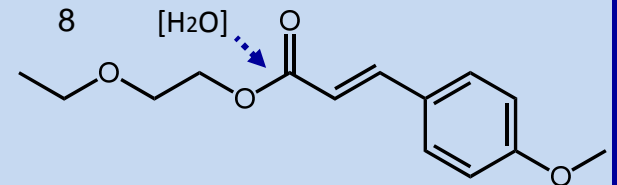
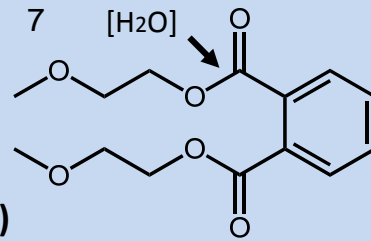
31

# 代謝シミュレータがメトキシ酢酸又はエトキシ酢酸を生成する可能性のあることを示唆した物質

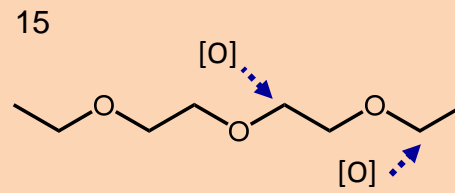
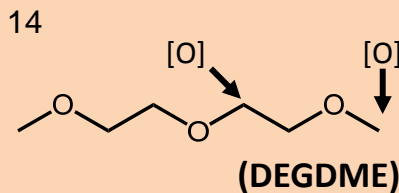
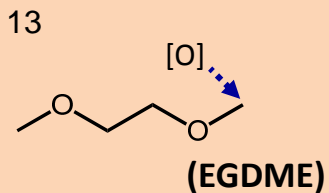
## Basic group



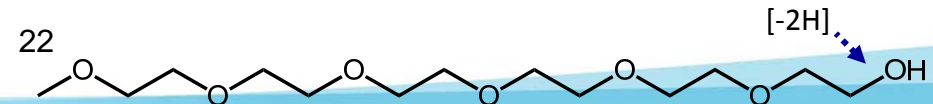
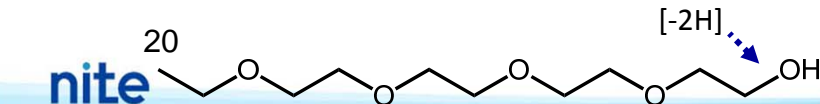
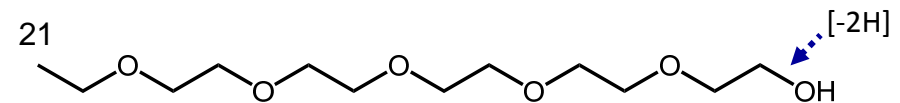
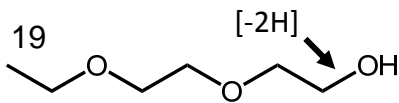
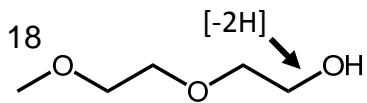
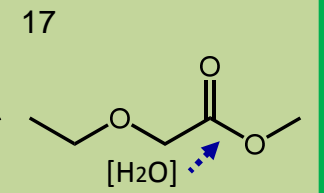
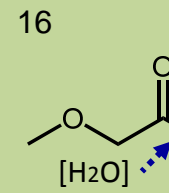
## Group 1



## Group 2

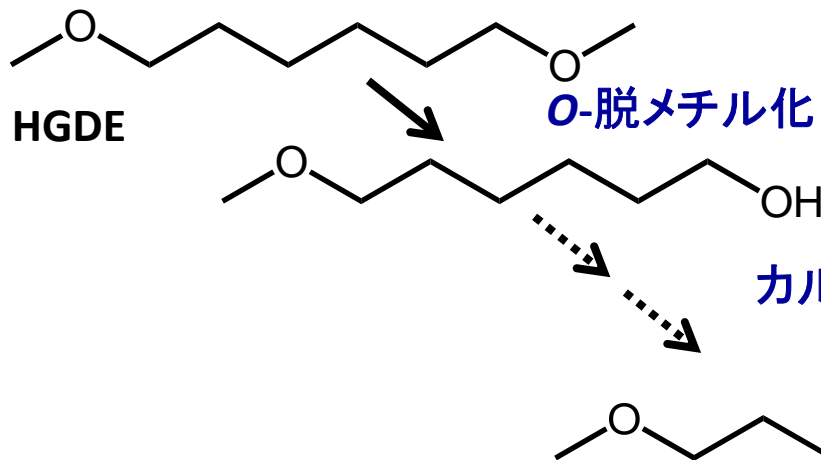


## Group 3





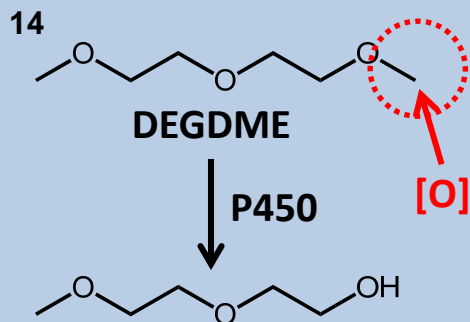
# Hexamethylene Glycol Dimethyl Ether (HGDE)の想定される代謝経路



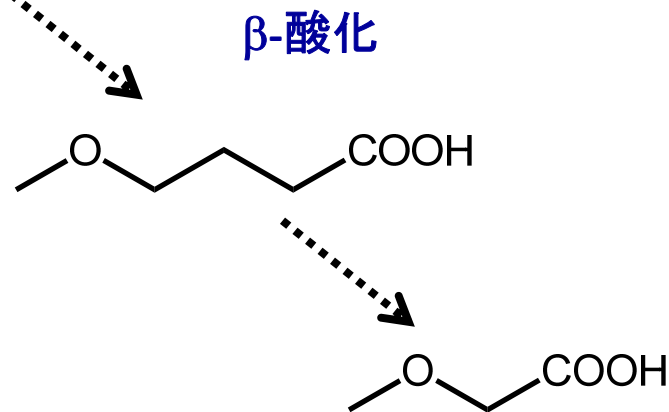
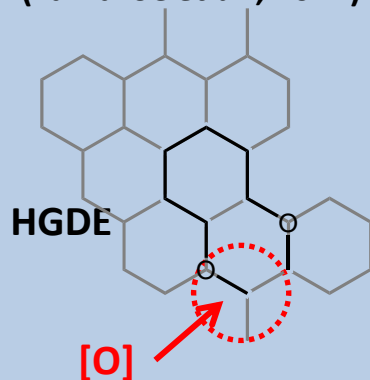
精巢毒性影響あり (Poon *et al.*, 2005)  
MITIインベントリーには存在せず。

## 関連情報

実測代謝データ  
(Richards *et al.*, 1993)

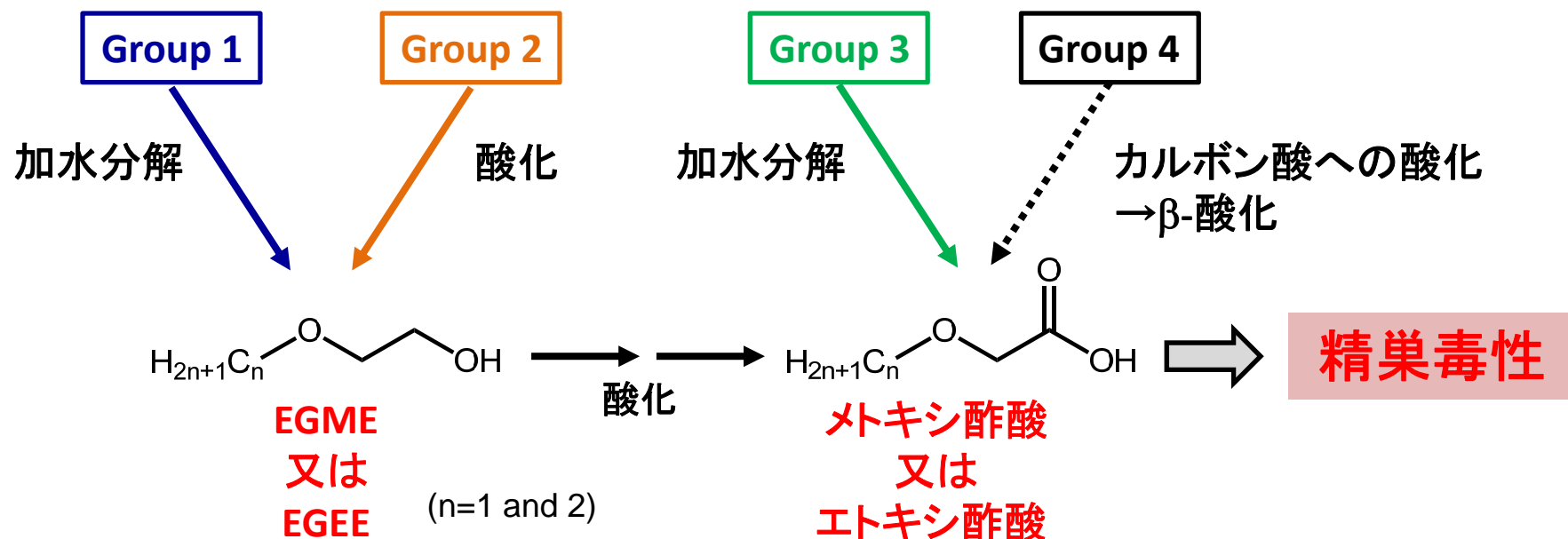


CYP2E1代謝予測モデル  
(Yamazoe *et al.*, 2011)



メキシ酢酸  
(尿中主要代謝物)

# メキシ酢酸・エトキシ酢酸の生成に関連する代謝経路



本ケーススタディでは、毒性情報が不足する関連物質の毒性を類推するためにAOPをカテゴリーの構築に利用し、その適用範囲を拡大できることが示された。

(Yamada et al., Regul Toxicol Pharmacol. 2014; 70: 711-719.)

# まとめ

- HESSは公開されている信頼性の高い反復投与毒性試験データを収載している。
- HESSの毒性カテゴリーは、AOPと上記の毒性試験データをもとに構築される。
- AOPをベースにしたカテゴリーアプローチは、化学物質の反復投与毒性の予測に適用可能である。

ご清聴ありがとうございました。

