

MMS 共同研究提案

「芳香族アミンの変異原性予測 QSAR に関する共同研究」を実施するため、参加者を募集します。

説明会：2022年4月26日（火）16:00-17:30 web 会議。

参加申し込みは以下からお願いします。

<https://jp.surveymonkey.com/r/HCJ87WL>

背景：芳香族アミンは化学合成によく用いられますが、現在主流になっている知識ベースおよび統計ベース QSAR における代表的な警告構造です。芳香族アミンは実際に Ames 試験を実施すると陰性である化合物も多いので、警告構造のさらなる鑑別が重要です。現在、量子化学計算を取り入れた変異原性予測法が開発されており、芳香族アミンのエキスパートジャッジに利用できる可能性が示唆されています。企業が実施する安全性評価に利用可能なツールについて、未公開の Ames 試験結果を有する芳香族アミンを使って、性能評価したいと考えています。

目的：各参加者が保有する芳香族アミンの未公開 Ames データを使って、量子化学計算によるエキスパートジャッジを実施し、総合して性能確認をします。結果を論文発表することで、医薬品申請等に使う裏付けとします。論文は国立医薬品食品衛生研究所の専門家と共著とする予定です。

方法：2種のソフトウェアを使います。いずれか一方のみ利用での共同研究参加、あるいは他の方法についてのご提案も歓迎します。

1) 古川ら（田辺三菱製薬）の方法

<https://genesenvironment.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41021-022-00238-1>

モルシス社の MOE を使用します。製薬協基礎研究部会からお願いしたところ、田辺三菱製薬から他社が利用することを許容する旨の回答をいただいています。MOE 購入している企業にはモルシス社より MOE のスクリプトが無料で提供されます。

2) 澤田ら（ゼノバイオテック・岐阜大）の方法

量子化学計算を利用した機械学習 QSAR ソフト xenoBiotic を使います。本共同研究では、試用同意書を交わすことで無償利用できます。性能確認後、業務に利用する場合はゼノバイオテック社とライセンス契約が必要です。

・参加者は、未公開 Ames 試験データを有する芳香族アミンについて、MOE によるニトロニウムイオン $\Delta\Delta E$ 値の計算、および/または xenoBiotic による Ames 試験結果の予測を

行います。

- ・それらの結果及び対応する Ames 試験データを本当事者間で共有します。
- ・化学構造はできるだけ公開することが望ましいが、各社の判断で非公開にできます。論文公開する前提で、公開/非公開を決めてください。なお、化合物の重複をチェックするため、組成式等の提供を求める可能性があります。
- ・結果を集約して予測性を確認します。古川らの方法では、陽性/陰性の $\Delta \Delta E$ スレッショールドを最適化します。
- ・本共同研究ではソフトウェア自体の改変は実施しません。
- ・成果は論文として公表します。

国立医薬品食品衛生研究所とのかかわり方：国衛研は共同研究に参加しません。国衛研の専門家に共同研究オブザーバーとして参加していただき、データ解釈等のディスカッションをして、論文共著を目指します。国衛研も自身が保有するデータを使って共同研究と同様の解析を実施し、共同研究結果と併せて論文とする可能性があります。論文で公開しない情報を共同研究参加者に開示することはありません。

研究期間：2022年5月1日から2023年6月30日

共同研究幹事：三島雅之（中外）、橋本清弘（武田）、小山直己（エーザイ）、山本美佳（アステラス）

その他：参加者は秘密保持、権利関係、費用負担等について定める共同研究契約を結んでいただきます。契約書サインは DocuSign の利用を考えています。