P-019

Validation of two-complementary (Q)SAR models for bacterial mutagenicity

Tatsuya Kato, Shigeharu Muto, Yumiko Iwase, Yoshifumi Uno

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

In recent adopted ICH M7 guideline (Step 4), two complementary (Q)SAR methodologies that focus on bacterial mutagenicity (Ames test) prediction for assessment of impurities is recommended. Also, it recommended that the absence of structural alert in an impurity is sufficient to conclude no mutagenic concern, thus sufficient sensitivity would be required to decrease false negative.

In this study, two (Q)SAR models (Derek: rule-based, MultiCASE: statistical-based) were validated for their sensitivity with 183 in-house chemicals (starting materials, intermediates or impurities: 48 Ames-positive, 135 Ames-negative).

As a result, Derek showed up to 73% of sensitivity. MultiCASE exhibited up to 65% of sensitivity, when multiple predictive databases were combined. Also, when the results of Derek and MultiCASE were combined, the sensitivity was increased to 88%. These results suggest that the combination of two complementary (Q)SAR models improved the sensitivity for prediction of mutagenicity.

細菌に対する変異原性予測を目的とした２種の相補的な (Q)SAR モデルの検証

加藤 竜也、武藤 重治、岩瀬 裕美子、宇野 芳文

田辺三菱製薬株式会社

ICH M7 ガイドライン（Step 4）において，不純物の毒性評価に，細菌を用いた変異原性試験（Ames 試験）の予測を目的とした，互いに相補的な２種の (Q)SAR 法を使用することが推奨されている．また，その不純物に構造アラートが存在しなかった場合，当該不純物に変異原性懸念がないと判断することが推奨されているため，偽陰性を減らすために Ames 陽性化合物に対する十分な検出感度が必要と考えられる．

今回，自社 183 化合物（原料，中間体及び不純物：Ames 陽性 48 化合物，Ames 陰性 135 化合物）を用いて，２種の (Q)SAR モデル（Derek：ルールベース，MultiCASE；統計ベース）の予測精度を検証した．

その結果，Derek では感度が最大で 73% となった．MultiCASE では，数種の予測データベースを組み合わせたところ，感度が最大で 65% となった．また，Derek 及び MultiCASE の結果を組み合わせることで，その感度は 88% となった．以上の結果より，相補的な２種の (Q)SAR モデルを組み合わせることで，Ames 試験陽性化合物の検出感度が向上することが明らかとなった．

P-020

Structure activity relationship of mutageniity of poly aromatic hydrocarobons

Takeji Takamura[1], Masahiro Ogino[1,2], Kentaro Misaki[3,4]

[1]Department of Applied Chemistry, Kanagawa Institute of Technology, [2]Graduate Division of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka, [3]Research Center of Environmental Quality Management, Kyoto University, [4]Center for Marine Environmental Studies, Ehime University

Numerous numbers of mutagenic compounds are known to be present in an atmospheric environment. In order to evaluate mutagemic activity and structure relationship of polyaromatic hydrocarbons, we selected several 5 membered ring PAHs and oxy-PAHs for evaluation of their mutagenic activity with *Salmonella* Ames test using TA98 and TA100 strains with S9 mix. As a result, dibenzo[*a,l*]pyrene was found to have moderate mutagenic activities similar to that of benzo[*a*]pyrene (BaP), although its isomer dibenzo[*a,h*]pyrene has twice lower activities than that of BaP. Effects of substitution position of the benzene ring to the parent compound were also observed in the benzofluoranthenes. Napthacenequinone was the only compound that showed mutagenic activities among quinone compounds tested in this study. Activated oxygen was also indicated to involve mutagenic phenomena, therefore, several assays to detect oxygen radical during the pre-incubation step of the Ames assay was also examined.

多環芳香族炭化水素の変異原性と構造の活性相関

高村 岳樹 [1]、荻野 真宏 [1,2]、三崎 健太郎 [3,4]

[1]神奈川工科大学応用化学科、
[2]静岡県立大学食品栄養環境科学研究院、
[3]京都大学流域圏総合環境質研究センター、
[4]愛媛大学沿岸環境科学研究センター

多環芳香族炭化水素化合物の変異原性と構造の活性相関を明らかにする目的で，大気中に存在する五環性の多環芳香族炭化水素（PAH）を中心に Ames プレインキュベーション法により S9 mix の存在下，変異原性試験を行い，これらの構造と活性の相関について検討した。Dibenzo[*a,l*]pyrene（DBalP）が BaP と同様の変異原性活性を有していたが，異性体である dibenzo[*a,h*] pyrene は DBalP の活性の約半分であり，BaP より活性が低い結果となった。このように母骨格に対してベンゼン環の付加する位置が変異原性に与える効果については fluoranthene にベンゼン環を付加した場合においても観察された。キノン類に代表される oxy-PAH についても同様に変異原性試験について検討を行ったが，検討した中では naphthacenequinone のみが TA98 および TA100 の両菌株に対して変異原性を示した。変異原性活性については，代謝活性化の有無に依存することが大きいと考えられる。変異原性試験とともにて，S9 mix の存在下二おける活性酸素の発生量についても，各種検出試薬を用いて評価したので合わせて報告する。

NII-Electronic Library Service