

Editorial Board

Article 105255

[Download PDF](#)

Research article

Toxicological assessment compilation of selected examples of raw materials for homeopathic and anthroposophic medicinal products – Part 2

Marie-Luise Buchholzer, Marion Kirch, Christiane Kirchner, Werner Knöss

Article 105215

この後継論文は、市場で広く使用され、多くのホメオパシーおよびアントロポゾフィー医薬品（HMP）、およびそこに含まれる植物、鉱物、化学または動物由来の活性物質の広いスペクトル、および欧州規制枠組みに沿った従来のヒト医薬品と同様に適切な安全性原則を適用するという同様に重要な要件によって、毒物学的に評価した出発物質の継続的な編集を表す 180 以上の物質から構成されています。Regulatory Toxicology and Pharmacology 誌の 2019 年 2 月号には、同じタイトルの先行論文と、HMP で加工された 170 以上の原材料の安全性評価を含む論文が掲載されています。このパート 2 論文は、HMP の文脈における医薬品規制当局の評価原則と実践を視野に入れ、毒性学で使用する認知された方法に従った科学的評価を強調し、差別化された HMP リスク評価における有用な体系的、科学的に立証され、同時に実際のアプローチを提供します。また、両論文の特徴として、申請者、製薬メーカー、科学界、医療当局が、実際の規制上の意思決定を積極的に支援するための透明性の高いリソースとして、HMP で処理される相当数の物質に関する最も広範な体系的編集物を一般に公開していることがあげられる。

The present successor article comprises more than 180 substances representing a continuative compilation of toxicologically evaluated starting materials prompted by the wide use and high number of homeopathic and anthroposophic medicinal products (HMP) on the market together with the broad spectrum of active substances of botanical, mineral, chemical or animal origin contained therein, and by the equally important requirement of applying adequate safety principles as with conventional human medicinal products in line with the European regulatory framework. The February 2019 issue of the Regulatory Toxicology and Pharmacology journal includes the antecedent article bearing the same title and entailing safety evaluations of more than 170 raw materials processed in HMP. This part 2 article highlights scientific evaluation following

recognized methods used in toxicology with a view to drug-regulatory authority's assessment principles and practice in the context of HMP, and offers useful systematic, scientifically substantiated and simultaneously pragmatic approaches in differentiated HMP risk assessment. As a unique feature, both articles provide the most extensive publicly available systematic compilation of a considerable number of substances processed in HMP as a transparent resource for applicants, pharmaceutical manufacturers, the scientific community and healthcare authorities to actively support regulatory decision making in practice.

Research article

The utility of hERG channel inhibition data in the derivation of occupational exposure limits

Jillian A. Parker, Ernest S. Fung, Alejandra Trejo-Martin, Lisa Liang, ... Andrew Maier
Article 105224

ヒトのエーテル・ア・ゴー・ゴー (hERG) チャンネルを阻害すると、QT 延長や致死的な不整脈につながる可能性がある。強力な hERG チャンネル阻害作用を示す医薬品候補は開発初期に失敗することが多いが、心臓と非心臓の両方に適応を持つ多くの医薬品が上市に至っている。本研究では、in vitro hERG チャンネル阻害作用と公表されている職業暴露限界値 (OEL) との関係を評価した。hERG チャンネルの IC₅₀ と OEL が公表されている心疾患用医薬品 23 品目と非心疾患用医薬品 44 品目を同定した。心疾患治療薬および非心疾患治療薬の hERG IC₅₀ 力価と OEL には明らかな関係があった。20 の心疾患および非心疾患治療薬が、強力な hERG IC₅₀ ($\leq 25 \mu\text{M}$) と対照的に大きな OEL 値 ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を持つことが確認された。100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の OEL またはハザードバンドは、hERG IC₅₀ 値 $\leq 100 \mu\text{M}$ の API の大部分に対する職業上の暴露後の影響に対して十分に保護することができるはずである。適応症にかかわらず、医薬品の OEL 値を算出する際には、hERG IC₅₀ 値及び考えられる心臓への影響を考慮することが重要である。これらの考慮は、医薬品開発の初期段階において、まだ十分な臨床安全性データがない医薬品の暴露管理バンドを確立するために特に重要であろう。

Inhibition of the human ether-à-go-go (hERG) channel may lead to QT prolongation and fatal arrhythmia. While pharmaceutical drug candidates that exhibit potent hERG channel inhibition often fail early in development, many drugs with both cardiac and non-cardiac indications proceed to market. In this study, the relationship between *in vitro* hERG channel inhibition and published occupational exposure limit (OEL) was evaluated. A total of 23 cardiac drugs and 44 drugs with non-cardiac indications with published hERG channel IC₅₀ and published OELs were identified. There was an apparent relationship between hERG IC₅₀ potency and the OEL for cardiac and non-

cardiac drugs. Twenty cardiac and non-cardiac drugs were identified that had a potent hERG IC₅₀ ($\leq 25 \mu\text{M}$) and a contrastingly large OEL value ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$). OELs or hazard banding corresponding to $\leq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ should be sufficiently protective of effects following occupational exposure to the majority of APIs with hERG IC₅₀ values $\leq 100 \mu\text{M}$. It is important to consider hERG IC₅₀ values and possible cardiac effects when deriving OEL values for drugs, regardless of indication. These considerations may be particularly important early in the drug development process for establishing exposure control bands for drugs that do not yet have full clinical safety data.

Research article

Grouping of PFAS for human health risk assessment: Findings from an independent panel of experts

J.K. Anderson, R.W. Brecher, I.T. Cousins, J. DeWitt, ... S.M. Hays

Article 105226

[Download PDF](#)

専門家委員会は、飲料水への曝露から人の健康を守るためのパーフルオロアルキル物質 (PFAS) のグループ化、および PFAS 混合物のリスク評価の方法に関する洞察と指針を提供するために召集された。これらの疑問は、担当質問に対する複数回のブラインド回答、独立した回答、および共同パネリストの回答に対するレビューとコメントを通じて解決された。専門家は、よく研究されている PFAS の人体リスクに関する一貫した解釈の欠如と、大多数の PFAS に関する情報の欠如が、あらゆる混合物のリスク評価手法に重大な課題をもたらしていることに同意した。ほとんどの専門家は、「全ての PFAS」をグループ化すべきではないこと、ヒトの健康リスクを評価する目的で PFAS をグループ化するには残留性だけでは十分ではないこと、そして適切なサブグループの定義はケースバイケースでしかありえないことに同意した。ほとんどのパネリストは、多様な PFAS のクラス全体で同等の毒性/効能を想定することは不適切であることに同意した。分析的及び／又は毒性学的研究を欠く PFAS に対処するための実行可能な手段として、複数の証拠システムを組み合わせた段階的アプローチが提示された。ほとんどの PFAS リスク評価では、用量反応モデル、不確実性因子、および暴露情報に関する仮定を選択した場合、リスクを過小評価するよりも過大評価する可能性の方が高い仮定を採用する必要がある。

An expert panel was convened to provide insight and guidance on per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) grouping for the purposes of protecting human health from drinking water exposures, and how risks to PFAS mixtures should be assessed. These questions were addressed through multiple rounds of blind, independent responses to charge questions, and review and comments on co-panelists responses. The experts agreed that the lack of consistent interpretations of human health risk for well-

studied PFAS and the lack of information for the vast majority of PFAS present significant challenges for any mixtures risk assessment approach. Most experts agreed that “all PFAS” should not be grouped together, persistence alone is not sufficient for grouping PFAS for the purposes of assessing human health risk, and that the definition of appropriate subgroups can only be defined on a case-by-case manner. Most panelists agreed that it is inappropriate to assume equal toxicity/potency across the diverse class of PFAS. A tiered approach combining multiple lines of evidence was presented as a possible viable means for addressing PFAS that lack analytical and/or toxicological studies. Most PFAS risk assessments will need to employ assumptions that are more likely to overestimate risk than to underestimate risk, given the choice of assumptions regarding dose-response model, uncertainty factors, and exposure information.

Research article

Use of biomarker data and metabolite relative potencies to support derivation of noncancer reference values based on the reproductive and developmental toxicity effects of 1,3-butadiene

C.R. Kirman, C.M. North, N.Y. Tretyakova, N. Erraguntla, ... S.M. Hays

Article 105239

[Download PDF](#)

1,3-ブタジエン (BD) の慢性および慢性参照値 (RfV) は、実験用マウスおよびラットで観察された生殖および発生への影響に基づき導出されたものである。代謝は、BD の毒性を決定する重要な因子として確立されている。ヒトの健康リスク評価における大きな課題は、BD の代謝における大きな量的種差であり、齧歯類の毒性反応をヒトに外挿する際にその種差を考慮する必要があることである。Fred ら (2008) / Motwani and Törnqvist (2014) の方法を拡張し、代謝の種差および 3 つの BD 代謝物の細胞毒性効力の差を考慮するために、データ由来の外挿因子を用いて、非がんリスク評価に適用された。このアプローチでは、マウス、ラット、ヒトで経験した BD 代謝物の内部被ばく量の種差を定量化するために、バイオマーカーデータ (ヘモグロビンアダクト) を利用した。これらの手法により、マウスとラットの用量反応関係は一致性が向上し、BD の亜慢性および慢性吸入参照値は、それぞれ 29 ppm と 10 ppm となった。これらの基準値の信頼度は、主要試験における高い信頼度、毒性データベースにおける中程度から高い信頼度、内部被ばく量の推定値における高い信頼度、用量反応モデリングにおける高い信頼度に基づき、高いと考えられる。

Subchronic and chronic reference values (RfVs) were derived for 1,3-butadiene (BD) based upon its ability to cause reproductive and developmental effects observed in laboratory mice and rats. Metabolism has been well-established as an important

determinant of the toxicity of BD. A major challenge to human health risk assessment is presented by large quantitative species differences in the metabolism of BD, differences that should be accounted for when the rodent toxicity responses are extrapolated to humans. The methods of Fred et al. (2008)/Motwani and Törnqvist (2014) were extended and applied here to the noncancer risk assessment of using data-derived extrapolation factors to account for species differences in metabolism, as well as differences in cytotoxic potency of three BD metabolites. This approach made use of biomarker data (hemoglobin adducts) to quantify species differences in the internal doses of BD metabolites experienced in mice, rats and humans. Using these methods, the dose-response relationships in mice and rats exhibit improved concordance, and result in subchronic and chronic inhalation reference values of 29 and 10 ppm, respectively, for BD. Confidence in these reference values is considered high, based on high confidence in the key studies, medium-to-high confidence in the toxicity database, high confidence in the estimates of internal dose, and high confidence in the dose-response modeling.

Research article

Reference Chemical Potency List (RCPL): A new tool for evaluating the accuracy of skin sensitisation potency measurements by New Approach Methodologies (NAMs)

Amaia Irizar, Hans Bender, Peter Griem, Andreas Natsch, ... Ian Kimber

Article 105244

[Download PDF](#)

皮膚感作性化学物質のハザード同定のためのニューアプローチ法(NAM)の設計には、かなりの進展がみられた。しかし、効果的なリスク評価には感作性の正確な測定が必要であり、動物実験に頼らずにこれを達成することはより困難であることが判明している。

この目的のために新しいアプローチを開発し、採用するための重要な要件の一つは、感作性を予測できる精度を決定するための信頼できるデータベースが利用可能であることである。これまでのアプローチでは、ヒトまたは動物(局所リンパ節アッセイ)のデータに基づく力価推定値との比較に依存しているものがある。これに対して、我々は、入手可能な最良のヒトと動物のデータを考慮し、慎重に作成した参照化学物質効能リスト(RCPL)の開発について述べる。

RCPL は、化学的性質と感作性の範囲が広く、直接および間接(プレおよびプロ)ハプテンの例を含む、入手しやすい 33 種類の化学物質で構成されています。各化学物質の力価(PV)を導き出し、力価のカテゴリーを使用せずに PV に従って化学物質をランク付けした。RCPL は、NAM による皮膚感作性測定の精度を評価するための有効な資料となることが提案されている。

Considerable progress has been made in the design of New Approach Methodologies (NAMs) for the hazard identification of skin sensitising chemicals. However, effective risk assessment requires accurate measurement of sensitising potency, and this has proven more difficult to achieve without recourse to animal tests.

One important requirement for the development and adoption of novel approaches for this purpose is the availability of reliable databases for determining the accuracy with which sensitising potency can be predicted. Some previous approaches have relied on comparisons with potency estimates based on either human or animal (local lymph node assay) data. In contrast, we here describe the development of a carefully curated Reference Chemical Potency List (RCPL) which is based on consideration of the best available human and animal data.

The RCPL is comprised of 33 readily available chemicals that span a wide range of chemistry and sensitising potency, and contain examples of both direct and indirect (pre- and pro-) haptens. For each chemical a potency value (PV) was derived, and chemicals ranked according to PV without the use of potency categories. It is proposed that the RCPL provides an effective resource for assessment of the accuracy with which NAMs can measure skin sensitising potency.

Research article

Case study on the impact of the source of metabolism parameters in next generation physiologically based pharmacokinetic models: Implications for occupational exposures to trimethylbenzenes

Lisa M. Sweeney

Article 105238

生理学的薬物動態 (PBPK) モデルは、曝露評価と *in vitro* 毒性との間に重要な関連性を持たせるための手段である。リスク評価において PBPK モデルを迅速に適用するための主な制約は、モデルの品質を評価するために、従来から物質固有の *in vivo* 毒物動態データに依存していることである。代謝クリアランスの推定には、境界条件、*in silico*、*in vitro*、および化学的リードアクロスアプローチが提案されている。本研究では、プロトタイプの化学物質としてトリメチルベンゼン (TMB) を用い、これらのアプローチにおける予測能力の一貫性を検証するためのケーススタディを実施しました。その結果、TMB の異性体間では、代謝を推定するアプローチの精度 (あるいは不正確さ) に関して大きな一致が見られた。例えば、境界条件ではヒト *in vivo* トキシコキネティクスデータを 2 倍以内に再現することはなかった。ソース化合物 (1,2,4-TMB) の *in vivo* 毒物動態を予測できるアプローチのみを用いた場合、TMB 異性体の職業、緊急対応、環境/地域保健リスク評価シナリオにおいて、与えられた外部線量に対するもっともらしい内部線量の範囲を大幅に狭めることができる。このように、(ソ

ース化学物質モデルに対して決定された)代謝推定値の制約付きサブセットを用いてターゲット化合物モデルを用いて開発されたリスク評価は、内部被ばく線量が目下の目的に十分な精度で推定されることをより確信しながら使用することができる。

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models are a means of making important linkages between exposure assessment and in vitro toxicity. A key constraint on rapid application of PBPK models in risk assessment is traditional reliance on substance-specific in vivo toxicokinetic data to evaluate model quality. Bounding conditions, in silico, in vitro, and chemical read-across approaches have been proposed as alternative sources for metabolic clearance estimates. A case study to test consistency of predictive ability across these approaches was conducted using trimethylbenzenes (TMB) as prototype chemicals. Substantial concordance was found among TMB isomers with respect to accuracy (or inaccuracy) of approaches to estimating metabolism; for example, the bounding conditions never reproduced the human in vivo toxicokinetic data within two-fold. Using only approaches that gave acceptable prediction of in vivo toxicokinetics for the source compound (1,2,4-TMB) substantially narrowed the range of plausible internal doses for a given external dose for occupational, emergency response, and environmental/community health risk assessment scenarios for TMB isomers. Thus, risk assessments developed using the target compound models with a constrained subset of metabolism estimates (determined for source chemical models) can be used with greater confidence that internal dosimetry will be estimated with accuracy sufficient for the purpose at hand.

Research article

Sub-structure-based category formation for the prioritisation of genotoxicity hazard assessment for pesticide residues (part 2): Triazoles

S.J. Enoch, Z. Hasarova, M.T.D. Cronin, M. Frericks

Article 105237

[Download PDF](#)

食事のリスク評価では、残留農薬成分やその代謝物の遺伝毒性ポテンシャルを評価することが必要である。欧州食品安全機関は、類似の化学物質群に評価と試験を集中させる段階的なアプローチを推奨している。類似性を評価し、遺伝毒性に関連する構造的な警告を特定するため、エームス試験、染色体異常試験、小核試験のいずれかの結果が公表されている 66 種類のトリアゾール農薬のデータセットから、化学物質の部分構造のセットを導出しました。この解析の結果、トリアゾール系農薬に関連する共通の親と代謝の足場という観点か

ら、化学的空間を定義する 10 の構造的警告のセットが得られました。DNA やタンパク質の反応性に関するプロファイリング手法を分析した結果、構造空間の明確に定義された領域において、そのような手法の予測性を調査することの重要性が示されました。構造空間の警告、共有結合化学のプロファイリング、物理化学的特性を組み合わせて、化学物質の優先順位付けに適した化学カテゴリーを開発した。この方法は、このようなリード・アクロス予測のための堅牢で再現性のあるアプローチであり、不要な試験を減らす可能性があります。この手法の主な課題は、構造空間アラート開発の基礎となる農薬クラス固有の代謝データの必要性であることが確認されました。

In dietary risk assessment, residues of pesticidal ingredients or their metabolites need to be evaluated for their genotoxic potential. The European Food Safety Authority recommend a tiered approach focussing assessment and testing on classes of similar chemicals. To characterise similarity and to identify structural alerts associated with genotoxic concern, a set of chemical sub-structures was derived for an example dataset of 66 triazole agrochemicals for which either Ames, chromosomal aberration or micronucleus test results are publicly available. This analysis resulted in a set of ten structural alerts that define the chemical space, in terms of the common parent and metabolic scaffolds, associated with the triazole chemical class. An analysis of the available profiling schemes for DNA and protein reactivity shows the importance of investigating the predictivity of such schemes within a well-defined area of structural space. Structural space alerts, covalent chemistry profiling and physico-chemistry properties were combined to develop chemical categories suitable for chemical prioritisation. The method is a robust and reproducible approach to such read-across predictions, with the potential to reduce unnecessary testing. The key challenge in the approach was identified as being the need for pesticide-class specific metabolism data as the basis for structural space alert development.

Research article

Amphibian Metamorphosis Assay: Investigation of the potential effects of five chemicals on the hypothalamic-pituitary thyroid axis of *Xenopus laevis*

Alaa Kamel, Sharlene R. Matten, Scott G. Lynn, Jeffrey C. Wolf, Douglas J. Fort

Article 105241

[Download PDF](#)

4-ヒドロキシ安息香酸 2-エチルヘキシル (2-EHHB), 4-tert-オクチルフェノール (4-OP), 4-ノニルフェノール分岐 (4-NP), フタル酸ブチルベンジル (BBP) およびフタル酸ジブチル (DBP) を 21 日間両生類変態試験 (AMA)

により評価した。*Xenopus laevis* 幼虫は、4-NP 濃度が 1.8, 5.5, 16.5, 50 $\mu\text{g/L}$ である以外は、各化学物質に 3.6, 10.9, 33.0, 100 $\mu\text{g/L}$ で名目的に曝露された。エンドポイントは、死亡率、発育段階、後肢長(HLL)、鼻甲介長(SVL)、体重(BW)および甲状腺病理学的検査であった。BBP および 4-OP は、平均測定濃度がそれぞれ 3.5 および 39.8 $\mu\text{g/L}$ のとき、対照群に比べ発育を促進した。発育段階頻度分布の増加は、4-OP では 39.8 および 103 $\mu\text{g/L}$ 、BBP では全濃度、DBP では 143 $\mu\text{g/L}$ で観察された。正規化 HLL は、4-NP を除くすべての試験物質で試験日(SD)21 で増加した。病理組織学的に、すべての BBP 濃度で甲状腺発育の促進と軽度の甲状腺濾胞細胞肥大が認められたが、105 $\mu\text{g/L}$ では中程度の深刻さであった。4-OP を除くすべての化学物質で BW が増加した。4-NP, BBP および DBP では、SD21 において SVL の増加が観察された。4-NP と 2-EHHB が視床下部-下垂体甲状腺軸に影響を与えるという証拠は十分ではなかったが、BBP, DBP, 4-OP は、異なる証拠ではあるが、両生類の変態と甲状腺活性に影響を与える可能性が示された。

2-Ethylhexyl 4-hydroxybenzoate (2-EHHB), 4-tert-octylphenol (4-OP), 4-nonylphenol-branched (4-NP), benzyl butyl phthalate (BBP) and dibutyl phthalate (DBP) were evaluated using a 21-day Amphibian Metamorphosis Assay (AMA). *Xenopus laevis* larvae were exposed nominally to each chemical at 3.6, 10.9, 33.0, and 100 $\mu\text{g/L}$, except 4-NP concentrations were 1.8, 5.5, 16.5 and 50 $\mu\text{g/L}$. Endpoints included mortality, developmental stage, hind limb length (HLL), snout-vent length (SVL), body weight (BW), and thyroid histopathology. BBP and 4-OP accelerated development compared to controls at the mean measured concentration of 3.5 and 39.8 $\mu\text{g/L}$, respectively. An increase in developmental stage frequency distribution was observed for 4-OP at 39.8 and 103 $\mu\text{g/L}$, BBP at all concentrations and DBP at 143 $\mu\text{g/L}$. Normalized HLL was increased on study day (SD) 21 for all tested substances except 4-NP. Histopathology revealed accelerated development and mild thyroid follicular cell hypertrophy at all BBP concentrations, but moderate severity at 105 $\mu\text{g/L}$. Increased BW occurred for all chemicals except 4-OP. Increased SVL was observed for 4-NP, BBP and DBP on SD 21. There was insufficient evidence that 4-NP and 2-EHHB affected the hypothalamic-pituitary thyroid axis, however, BBP, DBP and 4-OP showed potential effects on amphibian metamorphosis and thyroid activity, albeit through different lines of evidence.

Research article

Setting impurity limits for endogenous substances: Recommendations for a harmonized procedure and an example using fatty acids

Robert A. Jolly, Suren Bandara, Joel Bercu, Courtney M. Callis, ... Ernest S. Fung

Article 105242

脂肪酸、アミノ酸、核酸などの内因性物質は、非経口医薬品に意図的に使用されることが多いが、不純物として存在することがある。現在、これらの物質の不純物規制値を設定するためのコンセンサスガイダンスは存在しない。内因性物質については、利用可能な毒性データの量や種類が他の化学的不純物に比べて一般的にはるかに少ないため、具体的な手順が必要である。さらに、これらの物質の非経口投与経路は本質的に非生理的であり、その結果、毒性が異なったり、重篤化したりする可能性がある。内因性物質に対する健康影響評価 (HBELs) の開発を促進するモデルとして、リスク評価プロセスマップ (RAPMAPs) が提案されている。これにより、非経口医薬品によく使用されるいくつかの脂肪酸の HBEL を導出するためのフレームワークが得られた。このアプローチは、生理的な血清レベルの変動、投与速度の影響、および間欠的な投与の考慮に基づいて、さらに吟味して HBEL を導出するために使用された。いくつかの脂肪酸について 100-500 mg/日の非経口的 HBEL が作成され、化学物質固有のデータがない場合に使用するために 50 mg/日というクラスベースの制限が提案された。この既定の限界値は、この化学クラスの低毒性およびクラス 3 溶媒の ICH Q3C 値と一致する。

Endogenous substances, such as fatty, amino, and nucleic acids, are often purposefully used in parenterally pharmaceuticals, but may be present as impurities. Currently, no consensus guidance exists on setting impurity limits for these substances. Specific procedures are needed, as the amount and types of toxicity data available for endogenous substances are typically far less than those for other chemical impurities. Additionally, the parenteral route of administration of these substances is inherently non-physiological, resulting in potentially different or increased severity of toxicity. Risk Assessment Process Maps (RAPMAPs) are proposed as a model to facilitate the development of health-based exposure limits (HBELs) for endogenous substances. This yielded a framework that was applied to derive HBELs for several fatty acids commonly used in parenteral pharmaceuticals. This approach was used to derive HBELs with further vetting based on anticipated perturbations in physiological serum levels, impacts of dose-rate, and consideration of intermittent dosing. Parenteral HBELs of 100–500 mg/day were generated for several fatty acids, and a proposed class-based limit of 50 mg/day to be used in the absence of chemical-specific data. This default limit is consistent with the low toxicity of this chemical class and ICH Q3C value for Class 3 solvents.

Research article

First-in-human study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel analgesic and antipyretic drug with structural similarity to acetaminophen

Cathy K. Gelotte, Amy M. Vakil, Joris Berwaerts, Brenda A. Zimmerman, ... Edwin K.

Kuffner

Article 105236

JNJ-10450232 (NTM-006) は、アセトアミノフェンと構造が類似しており、前臨床モデルにおいてアセトアミノフェンの過剰摂取に伴う肝毒性を引き起こすことなく、動物およびヒトで同等の鎮痛作用を示す新規分子体である。この二重盲検プラセボ対照ファーストインヒューマン試験では、健康な男性ボランティアに JNJ-10450232 (NTM-006) を単回投与 (50~6000mg) および複数回投与 (250~2500mg 1 日 2 回、8 日間) し、その安全性と忍容性および薬物動態を評価しました。JNJ-10450232 (NTM-006) は、高用量を除き 1~3 時間以内に吸収され、C_{max} は遅延し二峰性であったが、AUC は用量比例以上に増大した。単回投与では 6000 mg まで、反復投与では 1000 mg まで、CL/F および Vd/F は約 3 倍に減少し、t_{1/2} 値は各用量で 8~10 時間とほぼ同じであった。JNJ-10450232 (NTM-006) の安全性および忍容性は一般に良好であり、用量制限毒性は観察されなかった。UGT1A1 阻害による間接ビリルビンの一時的な増加がベースライン後のタイムポイントで認められましたが、肝機能への有害作用は認められませんでした。また、複数回の投与により、黄斑部発疹および全身性紅斑が最も一般的な副作用として認められました。

JNJ-10450232 (NTM-006) is a new molecular entity that comprises structural similarities to acetaminophen and provides comparable analgesia in animals and humans without causing the hepatotoxicity associated with acetaminophen overdose in preclinical models. This double-blind, placebo-controlled, first-in-human study evaluated the safety, tolerability, and pharmacokinetics of JNJ-10450232 (NTM-006) following single (50–6000 mg) and multiple (250–2500 mg twice daily for 8 days) doses in healthy male volunteers. JNJ-10450232 (NTM-006) was absorbed within 1–3 h, except at high doses at which C_{max} was delayed and bimodal, while increases in AUC were more than dose proportional. CL/F and Vd/F decreased approximately 3-fold with increasing single doses up to 6000 mg and multiple doses up to 1000 mg, resulting in similar t_{1/2} values that ranged from 8 to 10 h across doses. JNJ-10450232 (NTM-006) was generally safe and well tolerated, and no dose-limiting toxicities were observed. Transient increases in indirect bilirubin were noted at post-baseline timepoints due to UGT1A1 inhibition, without any evidence of adverse hepatic effects. Macular rash and generalized erythema were the most common drug-related adverse events after multiple doses.

Research article

Genotoxicity evaluation of a valsartan-related complex N-nitroso-impurity

Susanne Glowienke, Ulrich Onken, Azeddine Elhajouji, Sasikumar Muthusamy, ...
Andreas Hartmann

Article 105245

最近、テトラゾール含有アンジオテンシン II 拮抗薬の医薬品製造時に、遺伝毒性および発がん性のある N-ニトロソアミンが不純物として生成することが報告された。しかし、薬物関連(複合)ニトロソアミンは、特定の条件下、すなわち亜硝酸塩の存在下で薬物中の脆弱なアミンのニトロソ化により生成することもある。バルサルタン原薬の検討から、(S)-2-(((2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)(ニトロソ)アミノ)-3-メチルブタン酸(181-14 という)として化学名が付けられた原薬関連の N-ニトロサミンが生じる可能性を示しています。181-14 は Non-GLP の Ames 試験で変異原性がないことが示されている。ICH M7 (R1) (2018)によれば、エームス試験で変異原性がない不純物はクラス 5 の不純物とみなされ、ICH Q3A (R2) および B (R2) (2006)のガイドラインに従って制限されることになる。しかし、一部の規制当局は、ニトロソアミンの変異原性を検出するために Ames 試験の感度が十分でない可能性を懸念し、トランスジェニック動物の遺伝毒性モデルを用いた *in vivo* 試験で確認することを要求した。我々のデータでは、181-14 は MutaTMMice のトランスジェニック遺伝子変異アッセイで変異原性がないことが示された。このデータから、Ames 試験はニトロソアミンの変異原性を評価するための適切で高感度な試験系であるという結論が導き出された。

Recently, the formation of genotoxic and carcinogenic N-nitrosamines impurities during drug manufacturing of tetrazole-containing angiotensin-II blockers has been described. However, drug-related (complex) nitrosamines may also be generated under certain conditions, i.e., through nitrosation of vulnerable amines in drug substances in the presence of nitrite. An investigation of valsartan drug substance showed that a complex API-related N-nitrosamine chemically designated as (S)-2-(((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)(nitroso)amino)-3-methylbutanoic acid (named 181-14) may be generated. 181-14 was shown to be devoid of a mutagenic potential in the Non-GLP Ames test. According to ICH M7 (R1) (2018), impurities that are not mutagenic in the Ames test would be considered Class 5 impurities and limited according to ICH Q3A (R2) and B (R2) (2006) guidelines. However, certain regulatory authorities raised the concern that the Ames test may not be sufficiently sensitive to detect a mutagenic potential of nitrosamines and requested a confirmatory *in vivo* study using a transgenic animal genotoxicity model. Our data show that 181-14 was not mutagenic in the transgenic gene mutation assay in MutaTMMice. The data support the conclusion that the Ames test is an adequate and sensitive test system to assess a mutagenic potential of nitrosamines.

Short communication

10% Body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis

Damiën van Berlo, Marjolijn Woutersen, Andre Muller, Marja Pronk, ... Betty Hakkert
Article 105235

Download PDF

最大耐用量(MTD)の概念は、70年代に発がん性試験で導入され、明確な毒性を示し、がん以外の原因による死亡を示さない最高用量と定義された。発がん性試験における MTD の推定には、90 日間の試験で対照動物に比べ体重が 10%減少する最高用量が適当な基準として定められた。この基準は、過剰な毒性の指標としてではなく、体重が有意に減少すると腫瘍形成が抑制される可能性があることから、発がん性試験において偽陰性を回避するための手段として考えられた。しかし、体重を基準とした MTD 基準は、発がん性試験のガイドラインやガイダンス(OECD など)には、対照群に比べて体重増加が 10%減少する最高用量として掲載されている。また、MTD の 10%体重増加減少基準は、発がん性以外の毒性エンドポイントに関する試験指針・ガイダンスにも記載されており、意図した文脈から外れていることが判明した。しかし、対照群に対する体重増加の 10%減少は、90 日間の試験における対照群に対する体重減少の 3%未満に相当し、通常の体重変動の範囲内であるため、生物学的な関連性のある効果とは言えません。従って、過度の毒性であると見なすべきではない。体重増加の 10%減少という基準を用い、これを過度の毒性と誤って関連付けることは、安全性規制当局の試験における最高用量の選択に大きな影響を与え、毒性を誘発するには低すぎる用量で試験が実施されることになる。これは試験の信頼性と規制上の有用性に悪影響を及ぼし、さらに実験動物の浪費につながり、倫理的に非常に好ましくない。したがって、発がん性以外の毒性項目に関する試験ガイドラインや指針では、この MTD 基準を削除し、発がん性に関する試験ガイドラインや指針では、本来の体重 10%減少基準を再導入することを要望するものである。

The concept of the Maximum Tolerated Dose (MTD) was introduced in the seventies for carcinogenicity testing and was defined as the highest dose inducing clear toxicity, but not mortality by causes other than cancer. As estimation of the MTD in a carcinogenicity study, the highest dose that causes a 10% decrease in body weight compared to control animals over the course of a 90-day study, was formulated as a suitable criterion. This criterion was not seen as indicator of excessive toxicity but as a means to avoid false negative outcomes in a carcinogenicity study, as tumor formation may be reduced when body weight is significantly decreased. The body weight-based MTD criterion, however, turned up in carcinogenicity test guidelines and guidance (e.g., from OECD) as the highest dose that causes a 10% decrease in body weight *gain* relative to controls. Moreover, the 10% decrease in body weight *gain* criterion for MTD also ended up in test guidelines and guidances for toxicity endpoints other than carcinogenicity, so outside the context it was intended for. A 10% decrease in body weight *gain* relative to controls is however not a biologically relevant effect as it corresponds to less than 3% body weight reduction relative to controls in a 90-day study, which is within the normal variation in body weight. It therefore should certainly not be considered as a condition of excessive

toxicity. Using the 10% lower weight *gain* criterion and incorrectly associating it with excessive toxicity has major implications for top dose selection in regulatory safety studies, resulting in tests performed at doses too low to elicit toxicity. This negatively impacts the reliability of studies and their regulatory usability; moreover, it results in a waste of experimental animals, which is ethically highly undesirable. Hence, our plea is to remove this MTD criterion for top dose selection in test guidelines and guidances for toxicity endpoints other than carcinogenicity and to reinstall the original 10% decrease in body weight criterion in test guidelines and guidances for carcinogenicity.

Review article

A systematic review of adverse health effects associated with oral cadmium exposure

Heather R. Schaefer, Brenna M. Flannery, Lynn Crosby, Olivia E. Jones-Dominic, ...
Karlyn Middleton

Article 105243

[Download PDF](#)

食事性カドミウム (Cd) 暴露の評価に用いる最も適切な毒性学的基準値 (TRV) について、情報に基づいた意思決定を行うために、食事性カドミウム暴露に関連する健康への悪影響を特徴づける科学的データを同定した。カドミウムについてはいくつかの TRV が利用可能であり、規制機関はこれらの基準値を導き出すために疫学研究を用いているが、偏りリスク (RoB) 評価は評価に含まれていない。徹底した文献検索 (2020 年 1 月 4 日まで) を行い、システマティックレビューを実施した。検索文字列で特定された文献は 1714 件、規制当局の評価で特定された研究は 328 件であった。特定の包含基準および除外基準を適用した後、208 の研究 (ヒト: 105、動物: 103) がさらなるレビューおよびデータ抽出に適格であると判断された。疫学研究および動物実験では、適格とされた研究のうち、カドミウム経口暴露による重大な影響として、骨密度 (BMD) の低下と腎尿管変性が特定された。これらのエンドポイントを調査した 49 件の研究 (疫学研究 30 件、動物研究 19 件) について、RoB 解析が行われた。SR により同定された高品質で RoB の低い研究 (ヒト 2 件、動物 5 件) は、用量反応関係の特徴づけと Cd TRV の導出に利用することができる。

Scientific data characterizing the adverse health effects associated with dietary cadmium (Cd) exposure were identified in order to make informed decisions about the most appropriate toxicological reference value (TRV) for use in assessing dietary Cd exposure. Several TRVs are available for Cd and regulatory organizations have used epidemiologic studies to derive these reference values; however, risk of bias (RoB) evaluations were not included in the assessments. We performed a systematic review by

conducting a thorough literature search (through January 4, 2020). There were 1714 references identified by the search strings and 328 studies identified in regulatory assessments. After applying the specific inclusion and exclusion criteria, 208 studies (Human: 105, Animal: 103) were considered eligible for further review and data extraction. For the epidemiologic and animal studies, the critical effects identified for oral Cd exposure from the eligible studies were a decrease in bone mineral density (BMD) and renal tubular degeneration. A RoB analysis was completed for 49 studies (30 epidemiological and 19 animal) investigating these endpoints. The studies identified through the SR that were considered high quality and low RoB (2 human and 5 animal) can be used to characterize dose-response relationships and inform the derivation of a Cd TRV.

Correspondence

Letter to the editors regarding “The conundrum of the PFOA human half-life, an international collaboration”

Gloria B. Post, Linda S. Birnbaum, Jamie C. DeWitt, Helen Goeden, ... Jennifer J. Schlezinger

Article 105240

Correspondence

Response to letter to editor “letter to the editors regarding “the Conundrum of the PFOA human half-life, an international collaboration.”

Jerry Campbell, Harvey Clewell, Tony Cox, Michael Dourson, ... Nitin Verma

Article 105246

Research article

Decision making in next generation risk assessment for skin allergy: Using historical clinical experience to benchmark risk

J. Reynolds, N. Gilmour, M.T. Baltazar, G. Reynolds, ... G. Maxwell

Article 105219

[Download PDF](#)

私たちの目的は、新たな動物実験データを必要とせず、不確実性をより定量化できる皮膚アレルギーリスク評価の次世代アプローチを開発し、適用することです。皮膚感作性の定量的リスク評価では、出発点からヒトの許

容曝露量まで外挿するために安全性評価係数が使用される。この安全性評価係数が、動物実験以外のデータを用いて出発点を導き出す際に適切かどうかは、現在のところ不明である。

当社の皮膚アレルギーリスク評価モデル「Defined Approach」は、ベイズ統計学を用いて、ヒトの反復侮辱パッチテスト、局所リンパ節アッセイ、直接ペプチド反応性アッセイ、KeratinoSens™、h-CLAT または U-SENS™データの任意の組み合わせを用いて、不確実性を明確に定量化した上で、ヒト関連の感作能の測定値を推論する。ここでは、皮膚感作の高／低リスク分類を裏付ける臨床データとともに、消費者製品の使用に関連するベンチマーク曝露の組み込みについて説明する。曝露マージン（消費者曝露レベルに対する力価推定値）をベンチマークリスク分類に回帰させ、ある曝露が低リスクである確率として定義されるリスク指標を導き出すことを可能にするものである。この方法は、安全性評価因子の使用を回避し、臨床経験をリスク評価の決定に直接フィードバックできるシンプルで透明性のあるメカニズムを提供するものである。

Our aim is to develop and apply next generation approaches to skin allergy risk assessment that do not require new animal test data and better quantify uncertainties. Quantitative risk assessment for skin sensitisation uses safety assessment factors to extrapolate from the point of departure to an acceptable human exposure level. It is currently unclear whether these safety assessment factors are appropriate when using non-animal test data to derive a point-of departure.

Our skin allergy risk assessment model Defined Approach uses Bayesian statistics to infer a human-relevant metric of sensitiser potency with explicit quantification of uncertainty, using any combination of human repeat insult patch test, local lymph node assay, direct peptide reactivity assay, KeratinoSens™, h-CLAT or U-SENS™ data. Here we describe the incorporation of benchmark exposures pertaining to use of consumer products with clinical data supporting a high/low risk categorisation for skin sensitisation. Margins-of-exposure (potency estimate to consumer exposure level ratio) are regressed against the benchmark risk classifications, enabling derivation of a risk metric defined as the probability that an exposure is low risk. This approach circumvents the use of safety assessment factors and provides a simple and transparent mechanism whereby clinical experience can directly feed-back into risk assessment decisions.

Erratum

Corrigendum to “Biomonitoring Equivalents for Molybdenum” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 77 (2016) 223–229]

Sean M. Hays, Kristin Macey, Devika Poddalgoda, Ming Lu, ... Lesa L. Aylward
Article 105212

[Download PDF](#)

Editorial

Current trends in safety assessment of cosmetics ingredients

Elisabet Berggren

Article 105228

DeepL translation / AEIC trial