

[Editorial Board](#)

Article 105657

[View PDF](#)

Review article

[Differences in the anatomy and physiology of the human and rat respiratory tracts and impact on toxicological assessments](#)

Andreas O. Stucki, Ursula G. Sauer, David G. Allen, Nicole C. Kleinstreuer, ... Amy J. Clippinger

Article 105648

[View PDF](#)

吸入は、物質がヒトに有害作用を及ぼす可能性のある重要な経路である。したがって、目的に適合し、信頼性が高く、ヒトに関連する試験ツールを用いて、吸入物質がヒト気道に及ぼす可能性のある影響を特性化することが重要である。規制上の毒性試験では、主にラットが吸入物質の影響を評価するために使用されてきた。哺乳類であるラットは、気道の構造と機能がヒトと類似しているためである。しかし、ヒトへの影響の予測可能性に影響を及ぼす種間差に関する疑問が浮上している。呼吸様式(例えば、鼻呼吸対口鼻呼吸)、気道構造(例えば、鼻甲介の複雑さ)、気道内の細胞の種類と位置、局所代謝など、肉眼的解剖学、顕微鏡的解剖学、生理学における相違は、吸入毒性試験の結果に影響を及ぼす可能性がある。本レビューでは、これらの重要な相違が、ヒトへの影響を予測するためにラットのデータを使用する際の不確実性を示し、現代の毒性学ツールとヒト気道の詳細な理解を利用して、ヒト生物学に基づいた試験アプローチを開発する機会を支持する。最終的に、規制の目的はヒトの健康を保護することであるため、ヒト生物学と毒性のメカニズムに基づいた試験アプローチが必要である。

Inhalation is a critical route through which substances can exert adverse effects in humans; therefore, it is important to characterize the potential effects that inhaled substances may have on the human respiratory tract by using fit for purpose, reliable, and human relevant testing tools. In regulatory toxicology testing, rats have primarily been used to assess the effects of inhaled substances as they—being mammals—share similarities in structure and function of the respiratory tract with humans. However, questions about inter-species differences impacting the predictability of human effects have surfaced. Disparities in macroscopic anatomy, microscopic anatomy, or physiology, such as breathing mode (*e.g.*, nose-only versus oronasal breathing), airway structure (*e.g.*,

complexity of the nasal turbinates), cell types and location within the respiratory tract, and local metabolism may impact inhalation toxicity testing results. This review shows that these key differences describe uncertainty in the use of rat data to predict human effects and supports an opportunity to harness modern toxicology tools and a detailed understanding of the human respiratory tract to develop testing approaches grounded in human biology. Ultimately, as the regulatory purpose is protecting human health, there is a need for testing approaches based on human biology and mechanisms of toxicity.

Discussion

[Points to consider regarding the use and implementation of virtual controls in nonclinical general toxicology studies](#)

Xavier Palazzi, Lennart T. Anger, Theresa Boulineau, Armelle Grevot, ... Richard Westhouse

Article 105632

非臨床安全性試験において、同時対照の一部を仮想対照に置き換えることが、ここ数年で勢いを増している。これは、基礎研究によって支持され、規制当局によって奨励され、研究における動物の使用に関する社会的期待に沿ったものである。本稿では、データベースの作成、リスク、および分野固有の視点に重点を置いて、この概念を導入しようとしているすべての機関が考慮すべきポイントの概要を提供する。

The replacement of a proportion of concurrent controls by virtual controls in nonclinical safety studies has gained traction over the last few years. This is supported by foundational work, encouraged by regulators, and aligned with societal expectations regarding the use of animals in research. This paper provides an overview of the points to consider for any institution on the verge of implementing this concept, with emphasis given on database creation, risks, and discipline-specific perspectives.

Research article

[A roadmap towards a human-centric safety assessment of advanced therapy medicinal products](#)

Hsiao-Tzu Chien, Victoria C. de Leeuw, Joantine C.J. van Esterik, Frans G.M. Russel, ... Peter van Meer

Article 105631

[View PDF](#)

先進医療用医薬品（ATMP）は、ヒト特異性の高い最も複雑な医薬品の一つである。生物種の違いは、*in vivo* データの臨床的関連性を著しく制限する。我々は、ATMP 開発に関わる利害関係者に、*in vivo* 研究の使用に関する彼らの見解、ATMP の非臨床開発に関する認識された障害および関連する可能性のある解決策についてインタビューを行った。9 カ国から合計 17 人の利害関係者にインタビューを行った。主要な利害関係者とワークショップを開催し、インタビューから特定された主要なトピックについてさらに議論した。*in vivo* 研究の実施は、ATMP 開発の現状のままである。特定された障害には、臨床試験開始前に必要な情報量の決定、治療法の理解や臨床モニタリングのための限られたヒト試料の効果的な使用が含まれた。今後の *in vivo* 研究の必要性和、よく知られたモダリティや技術プラットフォーム内の製品に対する New Approach Methodology (NAM) ベースのアプローチの適用と実施の改善の必要性を明確にした多くの重要な点があった。これらには、データの透明性、*in vivo* 研究の付加価値の理解、NAM の継続的な進歩、評価および適格性が含まれ、議論の結果に基づいて、ATMP のヒト中心安全性評価に向けた実践的なステップのロードマップが確立された。

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are among the most complex pharmaceuticals with high human specificity. Species differences severely limit the clinical relevance of *in vivo* data. We conducted interviews with stakeholders involved in ATMP development about their perspective on the use of *in vivo* studies, the perceived hurdles and associated potential solutions regarding non-clinical development of ATMPs. In total, 17 stakeholders from 9 different countries were interviewed. A workshop was held with key stakeholders to further discuss major topics identified from the interviews. Conducting *in vivo* studies remains the status quo for ATMPs development. The hurdles identified included determining the amount of information required before clinical entry and effective use of limited human samples to understand a treatment or for clinical monitoring. A number of key points defined the need for future *in vivo* studies as well as improved application and implementation of New Approach Methodology (NAM)-based approach for products within a well-known modality or technology platform. These included data transparency, understanding of the added value of *in vivo* studies, and continuous advancement, evaluation, and qualification of NAMs. Based on the outcome of the discussions, a roadmap with practical steps towards a human-centric safety assessment of ATMPs was established.

Research article

[Proposals for new transfer coefficient \(TC\) values for worker re-entry activities in grape vineyards](#)

Udo Blaschke, Edgars Felkers, Nicola J. Hewitt, Felix M. Kluxen, ... Christiane Wiemann

新たな移動係数 (TC) 値を、収穫および作物維持作業中に処理ブドウを取り扱うブドウ園労働者について導出した。ヨーロッパにおいて、手作業による収穫、剪定/訓練、剪定/縛りおよび剪定/枝上げを対象とした再進入曝露および移動可能な葉の残留物 (DFR) 研究を実施した。殺菌剤(イプロバリカルブ、ジメトモルフ、ジチアノン、ピリメタニル、フェンブコナゾール)の葉への散布を行い、16 地点の 73 人の労働者を 1 日の労働時間にわたってモニタリングした。曝露は内側および外側の線量計、顔/首拭きおよび手洗いで測定した。同時に実施した DFR 研究では、労働者の再進入時に各地点で葉パンチを採取した。潜在的曝露値は DFR 値とよく相関した。TC 値は、手袋の有無にかかわらず、潜在的および実際の曝露に対する様々な再進入活動について導出した。収穫作業は、他の作物維持作業よりも低い TC 値を示した。結果から、保護手袋の使用を反映する付加的な TC 値を導出できた。TC 値は、現在の欧州食品安全機関 (EFSA) のデフォルト値よりはるかに低い。本プロジェクトは、特定の EU TC 値について EFSA が特定したデータギャップに対処し、ブドウの再入国作業者のより現実的で信頼性の高い曝露推定値を可能にする。

New transfer coefficient (TC) values were derived for vineyard workers handling treated grapevines during harvesting and crop maintenance activities. Re-entry exposure and dislodgeable foliar residue (DFR) studies were performed in Europe, covering hand harvesting, pruning/training, pruning/tying and pruning/shoot lifting. Foliar applications of fungicides (iprovalicarb, dimethomorph, dithianon, pyrimethanil and fenbuconazole) were made and 73 workers at 16 sites were monitored over one working day. Exposure was measured on inner and outer dosimeters, face/neck wipes and hand washes. In concurrent DFR studies, leaf punches were taken at each site during the time of worker re-entry. Potential exposure values correlated well with DFR values. TC values were derived for various re-entry activities for potential and actual exposure, with and without gloves. The harvesting task resulted in lower TC values than the other crop maintenance tasks. Additional TC values reflecting the use of protective gloves can be derived from the results. The TC values are much lower than current European Food Safety Authority (EFSA) default values. This project addresses a data gap identified by EFSA for specific EU TC values to permit more realistic and reliable re-entry worker exposure estimates for grapes.

Research article

[Biomonitoring Equivalents for ethylene thiourea](#)

Sean M. Hays, Christopher R. Kirman, Jennifer Flippin, Theresa Lopez

エチレンチオ尿素はゴム産業で使用され、分解生成物および一部の殺菌剤中の不純物である。一般市民は、エチレンビスジチオカルバメート (EBDC) 殺菌剤で処理された食品やゴム製品からの移行など、さまざまな方法で低濃度の ETU 残留物に曝露される可能性がある。尿中 ETU のバイオモニタリングは、異なる曝露源や曝露経路にわたる ETU への統合曝露の評価に有用である。本評価では、ETU について利用可能な健康に基づくリスク評価と毒性学的参照値 (TRV) をレビューし、集団バイオモニタリングデータの解釈のためのバイオモニタリング当量 (BE) 値を導出する。BE は、カナダ保健省によって導出された既存の TRV に基づいて導出され、1 日許容摂取量 (ADI) に関連する尿中総 ETU 27 μ g/L およびがんリスクに関連する 6.7 μ g/L の BE が得られた。これらの BE は、尿中に「総」ETU を生成する抱合 ETU を遊離させる消化段階を含む分析方法に基づいている。本稿で導出された BE 値は、公衆衛生当局および規制当局が公衆衛生リスクの文脈において集団ベースの ETU バイオモニタリングデータを解釈する際のガイドとして役立つ可能性がある。

Ethylene thiourea, or ETU, is used in the rubber industry and is a degradation product and impurity in some fungicides. The general public may be exposed to low concentrations of residues of ETU in a variety of ways, including food treated with ethylene bis-dithiocarbamate (EBDC) fungicides or migration from rubber products. Biomonitoring of ETU in urine is useful for an assessment of integrated exposures to ETU across different sources and routes of exposure. In this evaluation, we review available health-based risk assessments and toxicological reference values (TRVs) for ETU and derive Biomonitoring Equivalent (BE) values for interpretation of population biomonitoring data. BEs were derived based on existing TRVs derived by Health Canada, yielding a BE of 27 μ g of total ETU/L in urine associated with the Acceptable Daily Intake (ADI) and 6.7 μ g/L associated with a 1e-6 cancer risk. These BEs are based on an analytical method that involves a digestion step to liberate conjugated ETU, thus producing 'total' ETU in urine. The BE values derived in this manuscript can serve as a guide to help public health officials and regulators interpret population based ETU biomonitoring data in a public health risk context.

Research article

[In silico evaluation of the potential allergenicity of a fungal biomass from *Rhizomucor pusillus* for use as a novel food ingredient](#)

Kevin Scaife, Steve L. Taylor, Lucie Pařenicová, Richard E. Goodman, ... Yvonne Dommels

Article 105629

新しい食品成分に対する世界の渴望は、安全で持続可能で栄養価の高い新しい食品の開発を推進している。新しいタンパク質を含む食品では、そのタンパク質のアレルギー誘発性の可能性が安全性に関する重要な考慮事項となる。そのような製品の一つに、*Rhizomucor pusillus* の発酵から得られる真菌バイオマスがある。この株の注釈付き全ゲノム配列を AllergenOnline データベースに対して配列相同性検索（スライド式 80 アミノ酸ウィンドウおよび全配列検索）を行った。段階的にタンパク質をアレルギー誘発性の可能性があるものとして指定し、さらに一般的に消費される食品およびヒト由来のタンパク質と比較した。スライド式 80 mer 検索の結果、356 のタンパク質が保守的な>35%という Codex Alimentarius の閾値を満たし、そのうち 72 のタンパク質は全配列において $\geq 50\%$ の相同性を示した。*R.pusillus* タンパク質とアレルギー誘発性食品由来のタンパク質との間で一致が確認されたが、一致はこれらの食品由来のマイナーなアレルゲンに限られており、これらのタンパク質は一般的に消費される食品およびヒト由来のタンパク質とより高い配列相同性を示した。原生物に関する *in silico* 解析および文献レビューに基づく、*R.pusillus* のアレルゲン交差反応性のリスクは低い。

The world's hunger for novel food ingredients drives the development of safe, sustainable, and nutritious novel food products. For foods containing novel proteins, potential allergenicity of the proteins is a key safety consideration. One such product is a fungal biomass obtained from the fermentation of *Rhizomucor pusillus*. The annotated whole genome sequence of this strain was subjected to sequence homology searches against the AllergenOnline database (sliding 80-amino acid windows and full sequence searches). In a stepwise manner, proteins were designated as potentially allergenic and were further compared to proteins from commonly consumed foods and from humans. From the sliding 80-mer searches, 356 proteins met the conservative >35% Codex Alimentarius threshold, 72 of which shared $\geq 50\%$ identity over the full sequence. Although matches were identified between *R. pusillus* proteins and proteins from allergenic food sources, the matches were limited to minor allergens from these sources, and they shared a greater degree of sequence homology with those from commonly consumed foods and human proteins. Based on the *in silico* analysis and a literature review for the source organism, the risk of allergenic cross-reactivity of *R. pusillus* is low.

Research article

[Challenges and gaps in immunosafety evaluation of therapeutics: An IQ DruSafe survey](#)

Mark Collinge, Haley Neff-LaFord, Surekha Akella, Birgit Fogal, ... Claudette L. Fuller
Article 105630

免疫毒性学/免疫安全性科学は急速に発展しており、新たなモダリティや免疫腫瘍学が新たなツールや技術の主要な推進力となっている。IQ/DruSafe の Immunosafety Working Group は、免疫安全性評価におけるいく

つかの重要な課題、科学的なギャップ、方法やデータ解釈における現在の限界について理解を深めることを目指した。免疫安全性評価で直面するニーズと課題、業界全体で現在適用されているツール、規制当局から受け取ったフィードバックの影響について、基本的な理解を得るために調査を実施した。この調査では、T細胞依存性抗体反応（TDAR）とサイトカイン放出アッセイ（CRA）の実施における現在の実務と課題にも焦点を当てた。回答者は、ICH S8 ガイダンスは免疫調節薬と新規モダリティの業界ポートフォリオの現在のニーズに対して不十分であり、更新されるべきであると指摘した。特定されたその他の課題/ギャップには、非臨床免疫安全性評価の臨床への移行、関連する非臨床動物種とモデルの不足などがあつた。免疫毒性評価に将来的な価値を与える新興科学の主要分野には、in vitro およびミクロ生理学的システムモデルの追加開発、ならびにヒト化マウスモデルの適用が含まれる。これらのギャップと新興科学のいくつかに対処するために、個々の企業やコンソーシアムで努力が続けられている。

Immunotoxicology/immunosafety science is rapidly evolving, with novel modalities and immuno-oncology among the primary drivers of new tools and technologies. The Immunosafety Working Group of IQ/DruSafe sought to better understand some of the key challenges in immunosafety evaluation, gaps in the science, and current limitations in methods and data interpretation. A survey was developed to provide a baseline understanding of the needs and challenges faced in immunosafety assessments, the tools currently being applied across the industry, and the impact of feedback received from regulatory agencies. This survey also focused on current practices and challenges in conducting the T-cell-dependent antibody response (TDAR) and the cytokine release assay (CRA). Respondents indicated that ICH S8 guidance was insufficient for the current needs of the industry portfolio of immunomodulators and novel modalities and should be updated. Other challenges/gaps identified included translation of nonclinical immunosafety assessments to the clinic, and lack of relevant nonclinical species and models in some cases. Key areas of emerging science that will add future value to immunotoxicity assessments include development of additional in vitro and microphysiological system models, as well as application of humanized mouse models. Efforts are ongoing in individual companies and consortia to address some of these gaps and emerging science.

Research article

[Proposals for new spray drift exposure values in orchards and vineyards for residents and bystanders](#)

Udo Blaschke, Edgars Felkers, Nicola J. Hewitt, Felix M. Kluxen, ... Christiane Wiemann

Article 105643

[View PDF](#)

EU では、果樹園およびブドウ園での散布による住民およびバイスタンダーの吹き溜まりへの暴露予測は、1987 年に発表されたある研究のデータに基づいており、そこでは風下の距離 (8 m) が考慮されている。CropLife Europe は、EU 4 カ国で 16 件の新しい GLP 準拠試験を実施した。そのうち 8 件は果樹園で、8 件はブドウ園で、8 件は早期および晩期に散布し、最終列から風下 5、10 および 15 m に配置された成人および小児のマネキンを用いて皮膚および吸入暴露を測定した。その結果得られた「バイスタンダー-Resident Orchard Vineyard (BROV)」データベースは 288 件の観察を含み、暴露予測のより包括的な選択肢を提供する。

成人と小児の間、作物タイプ、葉被および散布者からの距離に差があり、各サブセットの平均、中央値、75 および 95 パーセンタイル暴露の導出が支持された。暴露は一般に、風速、風向、散布者タイプ、散布品質、散布濃度または散布量と相関しなかった。皮膚および吸入暴露は果樹園よりもブドウ園で低かったが、その理由を理解するにはさらなる分析が必要である。

In the EU, predicted exposure to spray drift for residents and bystanders from applications in orchards and vineyards is based on data from one study published in 1987, where one downwind distance (8 m) was considered. CropLife Europe conducted sixteen new GLP compliant studies in 4 EU countries, 8 in orchards, 8 in vineyards with early and late season applications, using adult and child mannequins located 5, 10 and 15 m downwind from the last row to measure dermal and inhalation exposures. The resulting “Bystander Resident Orchard Vineyard (BROV)” database comprises 288 observations and offers a more comprehensive option for exposure prediction.

There were differences between adult and child, crop type, leaf cover and distance from the sprayer, supporting the derivation of mean, median, 75th and 95th percentile exposures for each subset. Exposures did not generally correlate with wind speed, wind direction, sprayer type, spray quality, spray concentration or amount applied. Dermal and inhalation exposure were lower in vineyards than in orchards and further analysis is required to understand why.

Research article

[Metabolism-based category formation for the prioritisation of genotoxicity hazard assessment for plant protection product residues \(Part 4\): \$\alpha\$ -Chloroacetamides](#)

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

Article 105641

[View PDF](#)

植物防疫製品の食事によるリスク評価では、有効成分の残留物とその代謝物の遺伝毒性を評価する必要がある。欧州食品安全機関は、類似する化学物質のクラスの評価と試験に焦点を当てた段階的アプローチを推奨している。類似性を代謝の観点から特徴付けるために、Ames 試験、染色体異常試験、小核試験のいずれかの結果が公開されている 69 種類の α -クロロアセトアミド系除草剤の分析から、代謝類似性プロファイルスキームが開発された。一連の構造空間アラートが定義され、それぞれが α -クロロアセトアミド代謝空間に存在する重要な代謝変換に関連付けられた。構造空間アラートを共有結合化学プロファイリングと組み合わせて、読み取りによる化学物質の優先順位付けに適したカテゴリーを開発した。この方法は、このような読み取り予測に対して堅牢で再現性のあるアプローチであり、不要な試験を削減できる可能性がある。このアプローチにおける主要な課題は、構造空間アラートの開発の基礎として、植物防疫製品の個々のグループの代謝データが必要であることであると特定された。

In dietary risk assessment of plant protection products, residues of active ingredients and 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, in terms of metabolism, a metabolic similarity profiling scheme has been developed from an analysis of 69 α -chloroacetamide herbicides for which either Ames, chromosomal aberration or micronucleus test results are publicly available. A set of structural space alerts were defined, each linked to a key metabolic transformation present in the α -chloroacetamide metabolic space. The structural space alerts were combined with covalent chemistry profiling to develop categories suitable for chemical prioritisation via read-across. 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 metabolism data individual groups of plant protection products as the basis for the development of the structural space alerts.

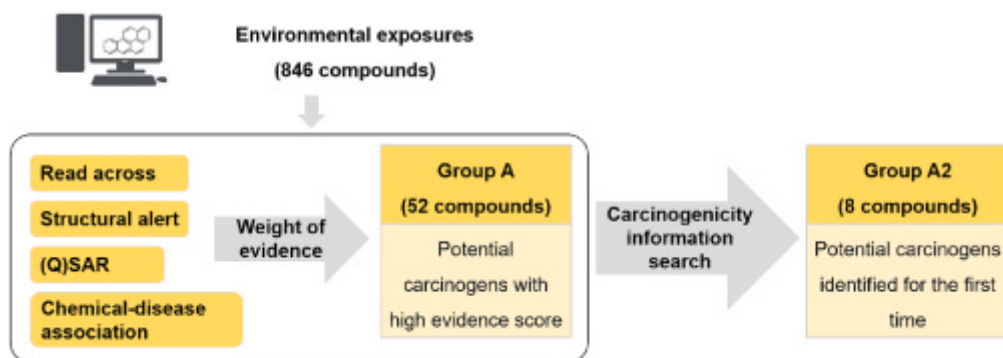
Research article

[Prioritizing of potential environmental exposure carcinogens beyond IARC group 1–2B based on weight of evidence \(WoE\) approach](#)

Lu Zhang, Min Li, Dalong Zhang, Wenbo Yue, Zhiyong Qian

Article 105646

Graphical abstract



Research article

[A weight of evidence evaluation of the mode of action of isoeugenol](#)

William J. Brock, Tracy Greene, Cynthia Van Landingham, Robinan Gentry

Article 105642

イソオイゲノールはフェニルプロペノイド化合物の一つであり、芳香剤、食品香料、養殖魚の麻酔薬として使用されている。NTP によるラットとマウスの発がん性試験では、雄マウスのみで発がん性（肝腺腫/がん）の明確な証拠が得られた。イソオイゲノールの非遺伝毒性閾値作用機序（MOA）を仮定し、IPCS MOA および Human Relevance Framework を考慮して議論する。証拠の重みは、イソオイゲノールが遺伝毒性を持たず、雄マウスの発がん結果が個々の化合物の代謝に直接関係していることを示している。発がん性の出発点（POD）と潜在的閾値を決定するために、Benchmark Dose（BMD）モデリングを実施した。イソオイゲノールの BMD 評価の結果、雄マウスにおける発がん性の POD は 8 mg/kg、下限は 4 mg/kg と推定され、許容 1 日摂取量を決定するための POD を表した。不確実係数を適用し、ADI は 40 μ g/kg と算出された。ヒトにおけるこの 1 日用量は、発がん性を含むヒトの健康を保護すると考えられる。また、MOA の閾値を考慮した POD に基づき、魚の最大残留濃度（MRL）は 3200 μ g/kg と推定された。

Isoeugenol is one of several phenylpropenoid compounds that is used as a fragrance, food flavoring agent and in aquaculture as a fish anesthetic. Carcinogenicity testing in rats and mice by NTP resulted in clear evidence of carcinogenicity (hepatic adenomas/carcinomas) in male mice only. A nongenotoxic threshold mode of action (MOA) is postulated for isoeugenol and is discussed considering the IPCS MOA and Human Relevance Framework. The weight of evidence indicates that isoeugenol is not genotoxic and that the carcinogenic outcome in male mice relates directly to the metabolism of individual compounds. Benchmark Dose (BMD) modeling was conducted to determine a Point of Departure (POD) and potential threshold of carcinogenicity. The results of the BMD evaluation for isoeugenol resulted in an estimated POD for carcinogenicity in the male mouse of 8 mg/kg with a lower limit of 4 mg/kg, representing

a POD for the determination of an acceptable daily intake. With application of uncertainty factors, an ADI of 40 µg/kg is calculated. This daily dose in humans would be protective of human health, including carcinogenicity. A corresponding maximum residual level (MRL) of 3200 µg/kg fish is also estimated based on this POD that considers the threshold MOA.

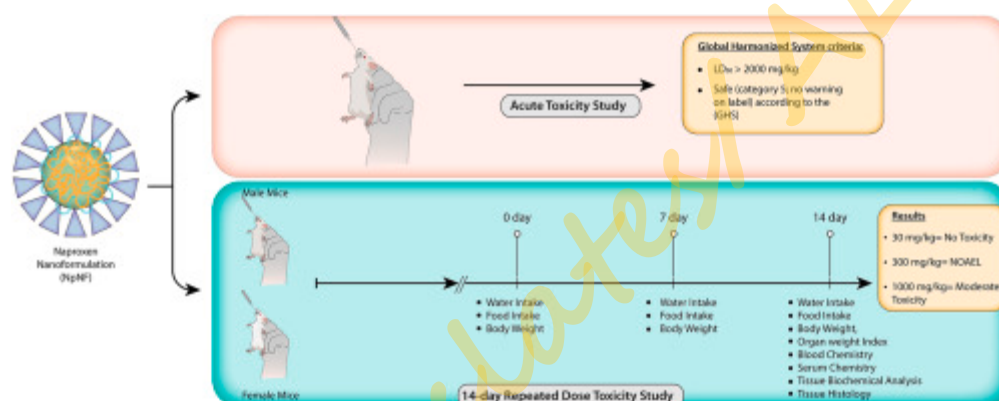
Research article

[Testing of acute and sub-acute toxicity profile of novel naproxen sodium nanoformulation in male and female mice](#)

Irfan Zia Qureshi, Ayesha Razzaq, Syeda Sohaila Naz

Article 105650

Graphical abstract



Research article

[Deriving acceptable limits for non-mutagenic impurities in medicinal products – Durational adjustments](#)

Michelle O. Kenyon, Matthew Martin, Elizabeth A. Martin, Susanne Brandstetter, ...

James Harvey

Article 105644

ICH Q3A/B ガイドラインは開発の臨床研究段階での適用を意図しておらず、期間調整安全性確認閾値は含まれていない。ICH Q3A の中心的な考え方は、安全性が確認されていない非変異原性不純物 (NMI) 1 mg/日への生涯曝露は安全性上の懸念ではないということである。期間調整安全性確認閾値が支持されるかどうかを判断するために、確立された NO (A) EL を有する 4878 種類の化学物質の in vivo 毒性データの解析が行われた。ICH Q3A/B では推奨されていないが、アロメトリックスケーリングを用いて分析するという保守的なアプローチがとられた。入手可能な慢性毒性試験から NO (A) EL の分布の 5 パーセンタイル値をアロメトリックスケーリングした結果、ICH Q3A における安全性確認閾値 1 mg/日の安全性根拠があることが再確認され

た。さらに、亜急性毒性試験および亜慢性毒性試験からの NO (A) EL の分布の 5 パーセンタイル値をアロメトリックスケーリングした結果、未確認の NMI の許容限界値は、投与期間が 1 ヶ月未満の場合は 20 mg/日、1 ヶ月以上の場合は 5 mg/日と支持された。本分析は、患者の安全性を保護し、新しいアプローチを用いた不純物の安全性確認のための 3R 努力に貢献する医薬品の NMI の安全性確認閾値の期間調整を支持するものである。

ICH Q3A/B guidelines are not intended for application during the clinical research phase of development and durationally adjusted qualification thresholds are not included. A central tenet of ICH Q3A is that lifetime exposure to 1 mg/day of an unqualified non-mutagenic impurity (NMI) is not a safety concern. An analysis of in vivo toxicology data from 4878 unique chemicals with established NO(A)ELs was conducted to determine whether durationally adjusted qualification limits can be supported. Although not recommended in ICH Q3A/B, a conservative approach was taken by using allometric scaling in the analysis. Following allometric scaling of the 5th percentile of the distribution of NO(A)ELs from available chronic toxicology studies, it was reconfirmed that there is a safety basis for the 1 mg/day qualification threshold in ICH Q3A. Additionally, allometric scaling of the 5th percentile of the distribution of NO(A)ELs from sub-acute and sub-chronic toxicology studies could support acceptable limits of 20 and 5 mg/day for an unqualified NMI for dosing durations of less than or greater than one month, respectively. This analysis supports durationally adjusted NMI qualification thresholds for pharmaceuticals that protect patient safety and contribute to 3Rs efforts for qualifying impurities using new approach methods.

Research article

[New limits proposed for the management of non-mutagenic impurities](#)

Anja Slikkerveer, Olaf Doehr, Nancy Claude, Richard Hutchinson, ... Steven Spanhaak
Article 105647

原薬及び製剤の製造工程に内在する広範な不純物を管理するために、品質と安全性の両方を考慮した複数の国際ガイドラインが存在する。しかし、非変異原性不純物 (NMI) については、最も適切な ICH Q3A/B ガイドラインが医薬品開発の初期段階には適用されず、この段階での許容限度値について混乱が生じている。したがって、限られた曝露期間を考慮しつつ、患者の安全性を最優先事項とする、より柔軟なアプローチが必要である。ICH Q3A に従って不純物の安全性を確認するために適用された様々な種類の試験から定量的データを収集した EFPIA の調査では、in vivo で試験されたいずれのレベルにおいても、467 種類の不純物のいずれにも毒性は認められなかった。このデータを、原薬・中間体、食品関連物質および化学物質を含む過去に公表された毒性データセットと組み合わせることで、NMI については、6 カ月未満の曝露期間には一般的な限度値

5 mg/日、生涯にわたる曝露には一般的な限度値 1 mg/日を適用することで、患者の安全性を確保するのに十分な余裕が得られるという説得力のある証拠が得られる。したがって、(Q3A/B に記載された相対的な限度値ではなく) これらの絶対的な限度値を適格性確認試験のトリガーとして適用することが妥当であると考えられる。このアプローチにより、不純物に関する不必要な適格性確認試験が実施されることや、その結果として動物が使用されることを防ぐことができる。

Multiple international guidelines exist that describe both quality and safety considerations for the control of the broad spectrum of impurities inherent to drug substance and product manufacturing processes. However, regarding non-mutagenic impurities (NMI) the most relevant ICH Q3A/B guidelines are not applicable during early phases of drug development leading to confusion about acceptable limits at this stage. Thus, there is need for more flexible approaches that ensure that patient safety remains paramount, while taking into consideration the limited duration of exposure. An EFPIA survey, which collected quantitative data from different types of studies applied to qualify impurities in accordance with ICH Q3A, shows that no toxicities could be attributed to any of the 467 impurities at any tested level in vivo. This data combined with earlier published toxicological datasets encompassing drug substances and intermediates, food related substances and chemicals provide convincing evidence that for NMIs, the application of a generic 5 mg/day limit for an exposure duration <6 months, and a 1 mg/day generic limit for life-long exposure, provides sufficient margins to ensure patient safety. Hence, application of these absolute limits to trigger qualification studies (instead of the relative limits described in Q3A/B), is considered warranted. This approach will prevent conduct of unnecessary dedicated impurity qualification studies and the resulting use of animals.

Research article

[Determining recommended acceptable intake limits for N-nitrosamine impurities in pharmaceuticals: Development and application of the Carcinogenic Potency Categorization Approach \(CPCA\)](#)

Naomi L. Kruhlak, Marianne Schmidt, Roland Froetschl, Stefan Graber, ... Rhys Whomsley

Article 105640

[View PDF](#)

ニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRI) を含む N-ニトロソアミン不純物は、製薬業界と規制当局の両方に挑戦し、過去 5 年間にわたり世界の医薬品供給に影響を与えてきた。ニトロソアミンは既知の発癌物質のクラス

であるが、NDSRI の多くは許容摂取量 (AI) 限界を確立するための経験的データを欠いているため、さらなる課題を提起している。サロゲートからの読み取り解析は、いくつかのケースで AI 限界を同定するために使用されてきた。しかし、このアプローチは、通常多様な官能基を含む NDSRI の構造的特徴に適合するロバストに試験されたサロゲートの利用可能性により制限される。さらに、サロゲートの欠如は、いくつかのケースで保守的な AI 限界をもたらし、不純物管理に实际的な課題を提起している。したがって、推奨 AI 限界を決定するための新しい枠組みが緊急に必要とされていた。ここでは、発癌能力分類アプローチ (CPCA) とそれを支持する科学的根拠を提示する。CPCA は、ニトロソアミンを 5 つのカテゴリーの 1 つに割り当て、それぞれに対応する AI 限界を予測発癌能力を反映する、迅速に適用される構造活性相関に基づく方法である。CPCA は、N-ニトロソ中心の α -水素の数と分布、および発癌の α -ヒドロキシル化代謝活性化経路に影響するニトロソアミンの他の活性化および不活性化構造特性を考慮する。CPCA は、化合物特異的な経験的データを必要とせずにニトロソアミンの推奨 AI 限界を決定するための簡便なアプローチおよび出発点として、いくつかの医薬品規制当局によって国際的に採用されている。

N-Nitrosamine impurities, including nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs), have challenged pharmaceutical industry and regulators alike and affected the global drug supply over the past 5 years. Nitrosamines are a class of known carcinogens, but NDSRIs have posed additional challenges as many lack empirical data to establish acceptable intake (AI) limits. Read-across analysis from surrogates has been used to identify AI limits in some cases; however, this approach is limited by the availability of robustly-tested surrogates matching the structural features of NDSRIs, which usually contain a diverse array of functional groups. Furthermore, the absence of a surrogate has resulted in conservative AI limits in some cases, posing practical challenges for impurity control. Therefore, a new framework for determining recommended AI limits was urgently needed. Here, the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) and its supporting scientific rationale are presented. The CPCA is a rapidly-applied structure-activity relationship-based method that assigns a nitrosamine to 1 of 5 categories, each with a corresponding AI limit, reflecting predicted carcinogenic potency. The CPCA considers the number and distribution of α -hydrogens at the *N*-nitroso center and other activating and deactivating structural features of a nitrosamine that affect the α -hydroxylation metabolic activation pathway of carcinogenesis. The CPCA has been adopted internationally by several drug regulatory authorities as a simplified approach and a starting point to determine recommended AI limits for nitrosamines without the need for compound-specific empirical data.

Research article

[Comparison of permitted daily exposure \(PDE\) values for active pharmaceutical](#)

[ingredients \(APIs\) - Evidence of a robust approach](#)

Claudia Sehner, Tanja Bernier, Kamila Blum, Nicole Clemann, ... Lisa Wiesner

Article 105649

Graphical abstract



Research article

[Analysis of non-mutagenic substances in the context of drug impurity assessment](#) [– Few are potent toxicants](#)

Catrin Hasselgren, Michelle Kenyon, Lennart T. Anger, Paul Cornwell, ... Joel Bercu

Article 105645

[View PDF](#)

ICH Q3A/B ガイドラインは、新原薬及び新製剤に含まれる不純物又は分解物について安全性確認の閾値を定めている。しかし、本ガイドラインでは、不純物や分解物の中には、異常に強力なものや毒性を示すものがある場合には、安全性をさらに評価する必要があるとしている。本試験の目的は、特に毒性のある非変異原性化合物が稀であることを確認し、安全性確認の閾値を低くする必要がある化合物を特定することであった。2815種類の化合物が評価され、そのうち 2213 種類が非変異原性と評価された。本分析の目的では、新原薬の安全性確認の閾値 (50 kg のヒトでは 1 mg/日または 0.02 mg/kg/日) に 10 倍のマージンを追加して、出発点が 0.2 mg/kg/日以下の化合物を強力とみなした。この保守的な効力分析に基づいて強力とみなされるのは全体の 54 種類 (2.4%)のみであり、既存の ICH Q3A/B の安全性確認の閾値が大部分の不純物に対して適切であることが確認された。10 倍のマージンを追加せずに Q3A/B の閾値を用いると、14 種類 (0.6%)の化合物が「非常に強力」と考えられる。有機チオリン酸塩およびその誘導体、ポリ塩化ベンゼンおよびポリ塩化多環式脂肪族化合物を含む非変異原性の構造クラスはほとんど同定されておらず、潜在的に強力な効力と関連しており、過去の公表と一致している。

ICH Q3A/B guidelines provide qualification thresholds for impurities or degradation products in new drug substances and products. However, the guidelines note that certain impurities/degradation products may warrant further safety evaluation for being

unusually potent or toxic. The purpose of this study was to confirm that especially toxic non-mutagenic compounds are rare and to identify classes of compounds that could warrant lower qualification thresholds. A total of 2815 compounds were evaluated, of which 2213 were assessed as non-mutagenic. For the purpose of this analysis, compounds were considered potent when the point of departure was ≤ 0.2 mg/kg/day based on the qualification threshold (1 mg/day or 0.02 mg/kg/day for a 50 kg human) in a new drug substance, with an additional 10-fold margin. Only 54 of the entire set (2.4%) would be considered potent based on this conservative potency analysis, confirming that the existing ICH Q3A/B qualification thresholds are appropriate for the majority of impurities. If the Q3A/B threshold, without the additional 10-fold margin is used, 14 compounds (0.6%) are considered "highly potent". Very few non-mutagenic structural classes were identified, including organothiophosphates and derivatives, polychlorinated benzenes and polychlorinated polycyclic aliphatics, that correlate with potential high potency, consistent with prior publications.