

[Editorial Board](#)

Article 105692

[View PDF](#)

Research article

Estimation of acceptable daily intake values based on modeling and *in vivo* mutagenicity of NDSRIs of fluoxetine, duloxetine and atomoxetine

Robert A. Jolly, Paul D. Cornwell, Jessica Noteboom, Fareed Bhasha Sayyed, ... Lorrene A. Buckley

Article 105672

ニトロソアミン製剤関連不純物(NDSRI)は、原薬(API)がニトロソ化を起こしうる二級アミンを内在している場合に生成する可能性がある。これは、1) ニトロソアミンは潜在的に非常に強力な発がん性物質であること、2) 原薬中の第二級アミンは一般的であること、3) そのような第二級アミンから形成される可能性のある NDSRI は未知の発がん性を有すること、から懸念される。NDSRI を評価するためのアプローチには、リード・クロス、反応性の量子力学的モデリング、*in vitro* での突然変異データ、トランスジェニック *in vivo* での突然変異データなどがある。ここでは、これらのアプローチを用いて、フルオキセチン、デュロキセチン、アトモキセチンから形成される可能性のある NDSRI を評価した。物理化学的特性のモデリングと量子力学的モデリングによる機構論的活性化によって得られた情報を総合した結果、フルオキセチン、デュロキセチン、アトモキセチンの NDSRI は、NDMA や NDEA のような高活性ニトロソアミンと比較して、10~100 倍低活性であった。NDSRI はすべて *in vitro*(エイムスアッセイ)および *in vivo*(TGR)試験で変異原性が確認されたが、後者のデータによると、変異反応の効力はすべての化合物で 4400 ng/日以上であり、これらの NDSRI の公表されている規制値よりも一桁高かった。ここで述べたアプローチは、NDSRI を力価に関してより適切に分類し、ICH M7 (R2) に指定された「懸念されるコホート(Cohort of Concern)」に含まれるかどうかを知るために定性的に用いることができる。

Nitrosamine drug substance related impurities or NDSRIs can be formed if an active pharmaceutical ingredient (API) has an intrinsic secondary amine that can undergo nitrosation. This is a concern as 1) nitrosamines are potentially highly potent carcinogens, 2) secondary amines in API are common, and 3) NDSRIs that might form from such secondary amines will be of unknown carcinogenic potency. Approaches for evaluating NDSRIs include read across, quantum mechanical modeling of reactivity, *in vitro* mutation data, and transgenic *in vivo* mutation data. These approaches were used

here to assess NDSRIs that could potentially form from the drugs fluoxetine, duloxetine and atomoxetine. Based on a read across informed by modeling of physicochemical properties and mechanistic activation from quantum mechanical modeling, NDSRIs of fluoxetine, duloxetine, and atomoxetine were 10-100-fold less potent compared with highly potent nitrosamines such as NDMA or NDEA. While the NDSRIs were all confirmed to be mutagenic *in vitro* (Ames assay) and *in vivo* (TGR) studies, the latter data indicated that the potency of the mutation response was ≥ 4400 ng/day for all compounds—an order of magnitude higher than published regulatory limits for these NDSRIs. The approaches described herein can be used qualitatively to better categorize NDSRIs with respect to potency and inform whether they are in the ICH M7 (R2) designated Cohort of Concern.

[N-nitrosamine impurity risk assessment in pharmaceuticals: Utilizing In vivo mutation relative potency comparison to establish an acceptable intake for NTTP](#)

Mark W. Powley, Zhanna Sobol, George E. Johnson, Robert W. Clark, ... Patricia A. Escobar

Article 105681

[View PDF](#)

市販されている医薬品から N-ニトロソジエチルアミン (NDEA) と N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出されたことから、N-ニトロソアミン類全体の暴露を制限することを目的としたリスク評価プロセスが実施されるようになった。リスクアセスメントプロセスの重要な要素は、ヒトの健康を保護する暴露限度を設定することである。新規の N-ニトロソアミンの暴露限度を設定するための一つのアプローチは、in vivo トランスジェニックげっ歯類 (TGR) 突然変異研究の実施である。N-ニトロソアミンに関する既存の規制ガイダンスでは、in vivo TGR 突然変異研究を総合的に陽性または陰性と解釈することに基づいた判断基準が示されている。しかし、ベンチマーク用量 (BMD) のような出発点の指標は、効力を定義するために使用することができ、関連する暴露限度を設定する機会を提供する。これは、新規 N-ニトロソアミンと、in vivo での確実な変異原性および発がん性データを有するモデル N-ニトロソアミンとの相対的な効力比較によって達成できる。本研究では、N-ニトロソピペリジン (NPIP) の in vivo TGR 突然変異データを提供することで、モデル N-ニトロソアミンのデータセットを追加した。また、シタグリブチン含有製品で同定された新規の N-ニトロソアミン不純物である 7-ニトロソ-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピラジン (NTTP) の in vivo TGR 突然変異データも作成した。相対効力比較法を用いて、1500ng/日以上 NTTP 暴露の安全性を証明した。

The finding of *N*-nitrosodiethylamine (NDEA) and *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) in marketed drugs has led to implementation of risk assessment processes intended to limit exposures to the entire class of *N*-nitrosamines. A critical component of the risk

assessment process is establishing exposure limits that are protective of human health. One approach to establishing exposure limits for novel *N*-nitrosamines is to conduct an in vivo transgenic rodent (TGR) mutation study. Existing regulatory guidance on *N*-nitrosamines provides decision making criteria based on interpreting in vivo TGR mutation studies as an overall positive or negative. However, point of departure metrics, such as benchmark dose (BMD), can be used to define potency and provide an opportunity to establish relevant exposure limits. This can be achieved through relative potency comparison of novel *N*-nitrosamines with model *N*-nitrosamines possessing robust in vivo mutagenicity and carcinogenicity data. The current work adds to the dataset of model *N*-nitrosamines by providing in vivo TGR mutation data for *N*-nitrosopiperidine (NPIP). In vivo TGR mutation data was also generated for a novel *N*-nitrosamine impurity identified in sitagliptin-containing products, 7-nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyrazine (NTTP). Using the relative potency comparison approach, we have demonstrated the safety of NTTP exposures at or above levels of 1500 ng/day.

Research article

[The use of weight-of-evidence approaches to characterize developmental toxicity risk for therapeutic monoclonal antibodies in humans without *in vivo* studies](#)

Hsiao-Tzu Chien, Puck Roos, Frans G.M. Russel, Peter T. Theunissen, Peter J.K. van Meer

Article 105682

[View PDF](#)

グローバルな医薬品開発における規制ガイダンスは、生殖毒性のリスクを含むヒトに対する安全性リスクを評価するために動物実験に依存している。リスク評価には、証拠の重み付け (Weight-of-Evidence) アプローチ (WoE) がますます受け入れられつつある。モノクローナル抗体 (mAbs) の発生リスクに対する WoE は、リスクを適度的に特徴付け、残された不確実性に基づいてさらなる in vivo 試験の必要性を決定する能力について評価された。65 の mAbs の生殖毒性試験をレビューし、WoE と比較した。発育毒性は 52/65 (80%) の mAbs で認められなかった。毒性の欠如は 29/52 例 (56%) で正しく予測された。偽陽性予測は 9/52 例 (17%)、偽陽性予測は 14/52 例 (27%) であった。3/65 例 (5%) の mAbs では、所見は不明確であった。発達毒性が認められた mAbs (10/65, 15%) のうち、9/10 (90%) の症例では、WoE は薬理学に基づく生殖毒性を偽陰性予測することなく正しく予測し、残りの症例 (1/10, 10%) では、WoE の結果が不明確であったため、in vivo 試験が推奨された。したがって、この WoE アプローチは、動物実験なしで発生リスクの有無を特徴付けることができる。現在の WoE は、添付文書に記載される重要な患者情報を失うことなく、発生毒性試験の必要性を 42% 削減することができた。

Regulatory guidance for global drug development relies on animal studies to evaluate safety risks for humans, including risk of reproductive toxicity. Weight-of-evidence approaches (WoE) are increasingly becoming acceptable to evaluate risk. A WoE for developmental risk of monoclonal antibodies (mAbs) was evaluated for its ability to retrospectively characterize risk and to determine the need for further *in vivo* testing based on the remaining uncertainty. Reproductive toxicity studies of 65 mAbs were reviewed and compared to the WoE. Developmental toxicities were absent in 52/65 (80%) mAbs. Lack of toxicity was correctly predicted in 29/52 (56%) cases. False positive and equivocal predictions were made in 9/52 (17%) and 14/52 (27%) cases. For 3/65 (5%) mAbs, the findings were equivocal. Of mAbs with developmental toxicity findings (10/65, 15%), the WoE correctly anticipated pharmacology based reproductive toxicity without any false negative predictions in 9/10 (90%) cases, and in the remaining case (1/10, 10%) an *in vivo* study was recommended due to equivocal WoE outcome. Therefore, this WoE approach could characterize presence and absence of developmental risk without animal studies. The current WoE could have reduced the need for developmental toxicity studies by 42% without loss of important patient information in the label.

Research article

[Prenatal developmental toxicity studies of allyl alcohol in rats and rabbits](#)

Wade Barranco, Jefferson Fowles, Erik K. Rushton

Article 105684

アリルアルコール (C₃H₆O; prop-2-en-1-ol; CAS RN 107-18-6; EINECS 203-470-7) は、化学物質／光学樹脂を製造する重合反応の中間体／モノマーとして、あるいは不飽和ポリエステル樹脂やアルキド樹脂のカップリング剤／架橋剤として使用される。アリルアルコール(AA)への人体暴露は、密閉されたシステムで使用される職場の製造施設に限定されており、環境受容体への放出と影響を制限している。発達毒性の可能性に関する規制上の疑問に対応するため、OECD ガイドラインによる 2 つの研究が実施された。ラットの発生毒性試験では、胎児および母体への毒性(再出生、体重および食物摂取量の減少)が認められたが、催奇形性は認められなかった。その後、REACH プログラムのもと、2011 年に欧州化学品庁の要請に応じてウサギの発生毒性試験が実施され、同様に体重増加と食物消費の減少という形で母体毒性が報告されたが、胎児毒性も催奇形性も認められなかった。この論文では、両試験の結果を示し、比較した。これらの研究結果を総合すると、AA は催奇形性はないと考えられるが、着床後死亡の増加や胎児の体重減少を引き起こす。これらの試験結果に基づき、母体および発生毒性は、両種ともに 10 mg/kg/日の有害影響レベル(No Observed Adverse Effect Level)が明らかになった。

Allyl alcohol (C₃H₆O; prop-2-en-1-ol; CAS RN 107-18-6; EINECS 203-470-7) is used as an intermediate/monomer in polymerization reactions producing chemicals/optical resins or as a coupling/cross-linking agent for unsaturated polyester and alkyd resins. Human exposure to allyl alcohol (AA) is restricted to workplace manufacturing facilities where it is used in enclosed systems, which limits release and impact on environmental receptors. To address regulatory questions about possible developmental toxicity, two OECD Guideline studies were conducted. A rat developmental toxicity study found fetal and maternal toxicity, in the form of resorptions and decreased body weight and food consumption, but no teratogenic effects. A rabbit developmental toxicity study was subsequently conducted upon request by the European Chemical Agency in 2011 under the REACH program and likewise reported maternal toxicity in the form of reductions in body weight gain and food consumption, but neither fetal toxicity or teratogenic effects. The results of both studies are presented and compared in this paper. Based on our review of the collective results of these studies, AA is considered non-teratogenic, yet does elicit increased post-implantation loss and reduced fetal body weight, possibly resulting from concomitant maternal toxicity. Based on the results of these studies, a maternal and developmental toxicity No Observed Adverse Effect Level of 10 mg/kg/day was apparent for both species.

Research article

[Toxicity reference values \(TRVs\) for force health protection: Gap identification and TRV prediction](#)

Lisa M. Sweeney, Teresa R. Sterner

Article 105685

米空軍(U.S.A.F.)の部隊健康保護(FHP)プログラムの使命は、戦闘員の即応性を維持することであり、U.S.F.隊員が遭遇する可能性のある広範な物質への曝露の許容レベルの決定に依存している。多くの場合、曝露の詳細が限られていたり、権威ある毒性参照値(TRV)が入手できなかったりする。TRVギャップのいくつかに対処するため、私たちはいくつかのアプローチを統合し、健康保護曝露ガイドラインを作成している。ここでは、米空軍 FHP(現在までに 467 件)の対象化学物質の特定、運用曝露限界値(OpELs)を導き出すための複数の TRV の統合、および権威ある TRV が不足している場合の暫定的な OpELs の候補値の特定と開発戦略について説明する。げっ歯類バイオアッセイから得られた作業用者の長期無影響レベル(DNEL)は、職業ばく露限界値(TRV)にギャップがある物質のうち、少数(84 物質中 19 物質)のみで利用可能であった。げっ歯類バイオアッセイから得られた作業用者の長期無影響レベル(DNEL)は、職業用 TRV ギャップがある物質のうち少数(84 のうち 19)のみで利用可能であった。追加的な職業 TRV 推定アプローチは、実施が容易であることが判明した: Tier1 職業曝露バンド、ケムインフォマティクスアプローチ(重回帰および新規最近傍

アプローチ)、および短期 TRV の経験的調整である。同じような状況で作業しているリスク評価者は、本研究で参照・開発されたリソースを適用することで恩恵を受ける可能性がある。

The mission of the Force Health Protection (FHP) program of the U.S. Air Force (USAF), sustaining the readiness of warfighters, relies on determinations of acceptable levels of exposure to a wide array of substances that USAF personnel may encounter. In many cases, exposure details are limited or authoritative toxicity reference values (TRVs) are unavailable. To address some of the TRV gaps, we are integrating several approaches to generate health protective exposure guidelines. Descriptions are provided for identification of chemicals of interest for USAF FHP (467 to date), synthesis of multiple TRVs to derive Operational Exposure Limits (OpELs), and strategies for identifying and developing candidate values for provisional OpELs when authoritative TRVs are lacking. Rodent bioassay-derived long-term Derived No Effect Levels (DNELs) for workers were available only for a minority of the substances with occupational TRV gaps (19 of 84). Additional occupational TRV estimation approaches were found to be straightforward to implement: Tier 1 Occupational Exposure Bands, cheminformatics approaches (multiple linear regression and novel nearest-neighbor approaches), and empirical adjustment of short term TRVs. Risk assessors working in similar contexts may benefit from application of the resources referenced and developed in this work.

Research article

[Toxicity reference values for force health protection: Provisional occupational exposure guidelines](#)

Lisa M. Sweeney, Teresa R. Sterner

Article 105686

米空軍の部隊健康保護プログラムは、戦闘員の作戦準備態勢の維持に努めている。我々はこれまでに、潜在的な曝露に対するリスクベースの意思決定を制約する数百の対象化学物質と毒性基準値 (TRV) に関する知識のギャップを特定した。84 の化合物 (対象物質の 18%) について、職業上の TRV 推定に関する複数のアプローチを用いて、ガイドラインとなりうる値を作成した。これらの TRV 候補には、国際的なデータベースからの値、化学的類似性 (最近傍) アプローチ、持続時間の違いを考慮した経験的調整、定量的活性関係、毒性的懸念の閾値などが含まれる。本研究では、これらの候補値から暫定的な TRV を導出した。げっ歯類のバイオアッセイから得られた長期暴露無毒性量 (DNEL) が最も信頼性が高いと推定されたが、TRV ギャップがある 84 物質について、そのような DNEL が得られたのは 19 物質のみであった。DNEL がいない場合、アプローチの質と候補値間の一貫性が、最も適切な指針値を選択するために使用された証拠の重みの重要な要素

であった。新規の最近接アプローチ、短期 TRV の経験的調整、および職業暴露バンドの使用は、評価されたほぼすべての物質について、妥当な信頼性をもって職業 TRV を推定できる選択肢であることが判明した。

Force Health Protection programs in the U.S. Air Force endeavor to sustain the operational readiness of the warfighters. We have previously identified hundreds of chemical substances of interest and toxicity reference value (TRV) knowledge gaps that constrain risk based-decision-making for potential exposures. Multiple approaches to occupational TRV estimation were used to generate possible guideline values for 84 compounds (18% of the substances of interest). These candidate TRVs included values from international databases, chemical similarity (nearest neighbor) approaches, empirical adjustments to account for duration differences, quantitative activity relationships, and thresholds of toxicological concern. This present work describes derivation of provisional TRVs from these candidate values. Rodent bioassay-derived long-term worker Derived No-Effect Levels (DNELs) were deemed presumptively the most reliable, but only 19 such DNELs were available for the 84 substances with TRV gaps. In the absence of DNELs, the quality of the approaches and consistency among candidate values were key elements of the weight of evidence used to select the most suitable guideline values. The use of novel nearest-neighbor approaches, empirical adjustment of short term TRVs, and occupational exposure bands were found to be options that would allow occupational TRV estimation with reasonable confidence for nearly all substances evaluated.

Review article

[Endeavours made by trade associations, pharmaceutical companies and regulators in the replacement, reduction and refinement of animal experimentation in safety testing of pharmaceuticals](#)

Andrew W. Harrell, Kirsty Reid, John Vahle, Frederic Brouta, ... Peter Brinck

Article 105683

[View PDF](#)

欧州委員会が動物実験を段階的に廃止するロードマップを策定することを決定し、米国近代化法が署名したことを受けて、安全性試験における動物実験を放棄するよう、規制当局と製薬業界にさらなる圧力ががかかっている。多くの場合、政府、規制当局、業界団体、産業界がすでに行っている、動物実験に取って代わる、減らす、洗練させる(3R)努力は、気づかれないままである。ここでは、3R のより広範な適用と受容を促進するために、そのような努力をレビューする。ICH ガイドラインは 3R の目的を明記しており、世界的なコンセンサスによって多くの成功を収めてきた。異常毒性試験の廃止のような米国や欧州の規制当局が推進するイニシアティブ

ブは、地域の規制当局が消極的であるために無力化されている。新しい治療法、腫瘍学、不純物管理、動物薬物動態学／代謝学については、合理化された試験要件が提案されている。バーチャルコントロールの利用、第二毒性種の価値、情報の共有化、生命を脅かす疾患やヒトに特異的な、あるいは十分に特性化されたターゲットへの期待などが、現在精査されている。多くの努力にもかかわらず、進歩は意思決定者の野心的な意図には及ばない。臨床安全性や訴訟の観点から、製薬会社や規制当局は、代替となるアプローチが検証され、世界的に受け入れられない限り、現在のパラダイムから一歩踏み出すことに消極的である。このようなコンセンサスは、歴史的に ICH のイニシアチブを通じて達成されるのが最善であった。

Following the European Commission decision to develop a roadmap to phase out animal testing and the signing of the US Modernisation Act, there is additional pressure on regulators and the pharmaceutical industry to abandon animal experimentation in safety testing. Often, endeavours already made by governments, regulators, trade associations, and industry to replace, reduce and refine animal experimentation (3Rs) are unnoticed. Herein, we review such endeavours to promote wider application and acceptance of 3Rs. ICH guidelines have stated 3Rs objectives and have enjoyed many successes driven by global consensus. Initiatives driven by US and European regulators such as the removal of the Abnormal Toxicity Test are neutralised by reticent regional regulators. Stream-lined testing requirements have been proposed for new modalities, oncology, impurity management and animal pharmacokinetics/metabolism. Use of virtual controls, value of the second toxicity species, information sharing and expectations for life-threatening diseases, human specific or well-characterised targets are currently being scrutinised. Despite much effort, progress falls short of the ambitious intent of decisionmakers. From a clinical safety and litigation perspective pharmaceutical companies and regulators are reluctant to step away from current paradigms unless replacement approaches are validated and globally accepted. Such consensus has historically been best achieved through ICH initiatives.

Review article

[Biomonitoring of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid \(2,4-D\) herbicide: A global view](#)

Denali Boon, Carol J. Burns

Article 105687

[View PDF](#)

我々は、除草剤散布に関連しない集団における尿中 2,4-D に関する文献レビューを行った。同定された 33 件の研究のうち、中央値／平均濃度は、地理的条件に関係なく、小児、成人、妊婦で同程度であった。濃度が最も高い個体は、散布以外で 2,4-D に直接接触する機会があった可能性がある。ほとんどの研究は北米の

集団で実施され、2,4-D の潜在的な供給源や、尿中 2,4-D 濃度の高低に影響を及ぼす可能性のある要因については検討されていない。将来的には、他地域での 2,4-D バイオモニタリングを優先的に検討し、暴露源や暴露に影響する要因に関する情報を収集することで、世界的な 2,4-D 暴露に関する理解が深まるであろう。検討されたすべての研究において、観察された尿中 2,4-D 濃度は、米国の規制エンドポイントより桁違いに低く、人々が健康への悪影響をもたらすほど高いレベルで 2,4-D に暴露されていないことを示唆している。

We conducted a literature review of urinary 2,4-D in populations not associated with a herbicide application. Of the 33 studies identified, the median/mean concentrations were similar for children, adults, and pregnant women regardless of geography. Individuals with highest concentrations may have had opportunities to directly contact 2,4-D outside of an application. Most studies were conducted in populations in North America and did not examine potential sources of 2,4-D, or what factors might influence higher or lower urinary 2,4-D concentrations. In the future, prioritizing the examination of 2,4-D biomonitoring in other regions and collecting information on sources and factors influencing exposures would better our understanding of 2,4-D exposures globally. In all the studies reviewed the concentrations of urinary 2,4-D observed were orders of magnitude below the US regulatory endpoints, suggesting that people are not being exposed to 2,4-D at levels high enough to result in adverse health effects.