

[Editorial Board](#)

Article 105759

[View PDF](#)

Discussion

[Minimizing the risk of ethylene glycol and diethylene glycol poisoning in medications: A regulatory and pharmacopoeial response](#)

Pawan Kumar, Shruti Rastogi, Pawan Kumar Saini, Saurabh Sahoo, ... Gaurav Pratap Singh Jadaun

Article 105741

医薬品および個人用ケア製品（シロップや歯磨き粉を含む）では、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコールが広く使用されている。しかし、これらの製品におけるエチレングリコール（EG）およびジエチレングリコール（DEG）汚染の過去の事例は、深刻な健康上の懸念を引き起こした。最近では、汚染された咳止めシロップの摂取に関連した複数の小児死亡事例が発生し、インド製医薬品の安全性に対する懸念が高まっている。これを受け、インド医薬品規制当局およびインド薬局方は、インド国内で製造される医薬品の品質、安全性、有効性を向上させるため、複数の対策を講じている。これらの対策には、製造施設に対するリスクベースの査察、輸出向け医薬品の厳格な品質管理検査、ならびに EG および DEG 汚染のリスクが高い添加剤のサプライチェーンにおける透明性の向上が含まれる。さらに、インド薬局方は高リスク添加剤 5 品目（グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール溶液（70%、結晶性・非結晶性双方）、液体マルチトール）の規格を改訂した。これらの取り組みは国際的な規制基準に沿ったものであり、インドで生産される医薬品の総合的な品質と安全性の確保を目的としている。

Pharmaceutical and personal care products, including syrups and toothpastes, extensively use glycerin, sorbitol, and propylene glycol. However, past incidents of ethylene glycol (EG) and diethylene glycol (DEG) contamination in these products have raised serious health concerns. Recently, several child deaths linked to contaminated cough syrup consumption have heightened concerns regarding the safety of Indian pharmaceuticals. In response, Indian drug regulatory authorities and the Indian Pharmacopoeia have implemented several measures to enhance the quality, safety, and efficacy of pharmaceuticals manufactured in India. These measures encompass risk-based inspections of manufacturing facilities, rigorous quality control checks of medicinal products intended for export, and increased transparency in the supply chain

of excipients prone to EG and DEG contamination. Further, the Indian Pharmacopoeia has updated monographs for five high-risk excipients: glycerin, propylene glycol, sorbitol solution (70%, both crystallizing and non-crystallizing), and liquid maltitol. These efforts are consistent with global regulatory standards and aim to ensure the overall quality and safety of pharmaceuticals produced in India.

Research article

[Enhancing reliability of embryo-fetal developmental toxicity studies: A proposed design of replicate studies](#)

L. David Wise

Article 105742

背景

本報告書は、ラット胚胎・胎児発生毒性試験(EFDT)の結果の信頼性について論じる。近年の文献では、再現性、再現実験可能性、および科学的信頼性へのその他の影響要因の役割が議論されている。再現性とは元のデータの再分析を指す一方、再現可能性は別の種類の研究によって同一の疑問に取り組むことを意味する。ラットとウサギの研究間の一致性は以前検討されたが、単一種による EFDT 研究の再現性に関する文献は確認されなかった。したがって、再現可能性を評価し信頼性を高める可能性を模索するため、ラット研究の適度な修正を提案する。

方法

規制ガイドラインを参照し、オンライン検索により関連文献を特定した。

結果

ラットにおける各反復 EFDT (r-EFDT) 試験は、確定試験の交配雌の半数で構成される。試験は同一施設内で同時期または異なる時期に開始する。個体群(同腹仔以外)の別送が必要である。その他全ての手順はプロトコルに基づく。動物の微小環境・巨視環境は可能な限り一定に保たれる。正当性、設計オプション、解釈方法について議論する。

結論

信頼性の向上に加え、動物使用量の削減、最終報告書作成までのコストと時間の潜在的な短縮といった利点がある。疑わしい結果による反復試験の必要性を減らすことで、この修正試験は高価な資源の効率的な活用と見なされる。r-EFDT 試験デザインは、ウサギの EFDT や一部の一般的な毒性試験の再現性を評価するために容易に適応可能である。再現性と試験信頼性への全体的な影響を批判的に評価するためには、今後の反復試験が必要である。

Background

This report addresses the reliability of results from rat Embryo-Fetal Developmental Toxicity (EFDT) studies. Recent literature discusses the roles of reproducibility,

replicability, and other influences on scientific reliability. Reproducibility is a re-analysis of the original data, while replicability addresses the same question with a separate study of some type. Concordance of rat and rabbit studies has been addressed previously, but replication of single-species EFDT studies was not found in the literature. A modest modification of the rat study is therefore proposed to assess replicability and possibly enhance reliability.

Methods

Regulatory guidelines were consulted and relevant literature was identified through online searches.

Results

Each replicate EFDT (r-EFDT) study in rats would consist of half the mated females of the definitive study. Studies would start at the same or different times in one testing facility. Separate shipments of animals (non-littermates) are required. All other procedures would be protocol-driven. The micro- and macro-environments of the animals would be held as constant as possible. Justification, design options, and interpretation methods are discussed.

Conclusion

Besides adding reliability, other benefits include reduced animal usage, and potentially reduced cost and time to final reports. By reducing the need for repeated studies due to questionable results, this modified study is viewed as a more efficient use of costly resources. The r-EFDT study design could easily be adapted to assess replicability of rabbit EFDT and some general toxicity studies. Future replicate studies are needed to critically evaluate replicability and the overall impact on study reliability.

Research article

[Carcinogenicity assessment of inotersen in Tg.rasH2 mice and Sprague-Dawley rats: Implications for 2'-MOE antisense oligonucleotides](#)

Tae-Won Kim, Chris N. Papagiannis, Laura S. Zwick, Paul Snyder, ... Scott P. Henry

Article 105743

[View PDF](#)

イノテルセンは、2'-O-(2-メトキシエチル)修飾アンチセンスオリゴヌクレオチド(2'-MOE ASO)であり、遺伝性トランスサイレチン媒介アミロイドーシス(hATTR)の治療薬として承認されている。安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖毒性および発生毒性、発がん性試験を含む包括的な非臨床安全性評価が実施された。腫瘍形成能は、トランスジェニック rasH2 (Tg.rasH2) マウスおよび Sprague Dawley (SD) ラットを用いた専用の発がん性試験を通じて評価された。26 週間の Tg.rasH2 マウス試験では、イノテルセンおよびマウス活性

代替物質 (ISIS 401724) を、それぞれ最大 80 mg/kg および 30 mg/kg の週 1 回皮下 (SC) 投与した。よく知られたクラス効果である、肝臓および腎臓における炎症誘発作用および ASO の蓄積が認められたが、治療に関連する新生物は認められなかった。同様に、マウス代替物質も治療に関連する新生物を誘発しなかった。2 年間の SD ラット発がん性試験では、イノテルセンは 6 mg/kg までの週 1 回の皮下投与で投与された。週投与量 2mg/kg 以上の主な用量制限効果は、慢性進行性腎症 (CPN) の発生率増加であり、これが週投与量 6mg/kg における生存率低下に寄与した。特筆すべきは、CPN 増加に伴う腎新生物は認められなかった点である。注射部位における単核球浸潤の増加は、2 mg/kg/週以上の用量で皮下線維肉腫の発生率増加と関連していた。イノテルセン投与ラットに認められたこの炎症関連注射部位腫瘍は、ヒトへの関連性は限定的である。さらに、ASO が CPN を悪化させ生存率に影響を与えるため、ラットにおける ASO 効果の長期評価は幾分制限されている。限界用量において、*in vitro* および *in vivo* での遺伝毒性の証拠は認められなかった。これらのデータを総合すると、Tg.rasH2 マウスにおける単一の発がん性評価と、齧歯類および非齧歯類における慢性毒性試験データが、この薬剤クラスの発がん性評価に十分であるという結論を支持する。

Inotersen, a 2'-*O*-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide (2'-MOE ASO), is approved for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR). It underwent a comprehensive nonclinical safety evaluation, including safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, reproductive and development toxicity, and carcinogenicity studies. Tumorigenic potential was assessed through dedicated carcinogenicity studies in transgenic rasH2 (Tg.rasH2) mice and Sprague Dawley (SD) rats. In the 26-week Tg.rasH2 mouse study, inotersen and a mouse-active surrogate (ISIS 401724) were administered as weekly subcutaneous (SC) doses up to 80 mg/kg and 30 mg/kg, respectively. Proinflammatory effects and ASO accumulation in the liver and kidney, both well-documented class effects, were observed; however, no treatment-related neoplasms were noted. Similarly, the mouse surrogate did not induce any treatment-related neoplasms. In the 2-year SD rat carcinogenicity study, inotersen was administered as weekly SC doses up to 6 mg/kg. The primary dose-limiting effect at doses ≥ 2 mg/kg/week was an increased incidence of chronic progressive nephropathy (CPN), which contributed to decreased survival at the 6 mg/kg/week dose level. Notably, no renal neoplasia was associated with the increased CPN. Increasing mononuclear cell infiltrates at the injection site were linked to an increased incidence of subcutaneous fibrosarcoma at doses ≥ 2 mg/kg/week. This inflammation-associated injection site tumor in rats administered inotersen has limited relevance for humans. Additionally, the long-term assessment of ASO effects in rats is somewhat limited due to the ASO exacerbation of CPN and its impact on survival. There was no evidence of genotoxicity *in vitro* or *in vivo* at limit doses. Collectively, these data support a conclusion that a single

carcinogenicity assessment in the Tg.rasH2 mouse, along with data from chronic toxicology studies in the rodent and nonrodent, is sufficient to assess carcinogenic potential for this drug class.

Research article

[Considerations and derivations of permitted daily exposure limits for impurities from intravitreal pharmaceutical products](#)

Yi Yu Rice, David G. Dolan, Suren B. Bandara, Ryan E. Morgan, ... Joyce Tsuji

Article 105745

硝子体内注射 (IVT) は治療薬の非経口投与経路としては一般的ではないが、眼疾患、特に黄斑変性に関連する疾患の治療において最も重要な方法の一つである。しかしながら、眼組織の特有の脆弱性を考慮すると、IVT 医薬品中の不純物および残留製造用試薬に対する許容一日曝露量 (PDE) の設定方法について具体的に規定した規制ガイドラインは現時点で存在しない。IVT 投与における PDE の設定は、ヒト硝子体液 (VH) からの低分子量化学物質の代謝・クリアランスに関する理解が限られていることに加え、IVT に特化した毒性データが不足していることから複雑化している。本論文では、無機元素、ギ酸、ポリエチレングリコール、酢酸、カプロラクタムを含む 5 つのケーススタディを例に、IVT 医薬品からの不純物および残留プロセス試薬の PDE 限界値を導出するための実現可能かつ包括的な方法論について述べる。5 つの事例研究は、不純物発生源と毒性学データの入手可能性が幅広い化合物を網羅するよう選定された。提案された枠組みは、局所的な眼毒性と全身毒性の両エンドポイントを考慮し、IVT PDE 限界値を導出するための調和のとれた科学に基づくアプローチの目標を推進するものである。

Intravitreal (IVT) injection is an uncommon route of parenteral administration for therapeutic medications, but one of the most important for the treatment of ocular diseases, especially those related to macular degeneration. Nonetheless, there are currently no regulatory guidelines that specifically address how to establish a permitted daily exposure (PDE) for impurities and residual process reagents in IVT pharmaceutical drug products given the unique vulnerability of ocular tissues. The establishment of PDEs for IVT administration is complicated by the limited understanding of metabolism and clearance of small molecular weight chemicals from the human vitreous humor (VH), a problem compounded by the limited IVT-specific toxicological data. In this paper, we describe a feasible and comprehensive methodology for deriving PDE limits for impurities and residual process reagents from IVT drug products, as exemplified by five case studies, including inorganic elements, formic acid, polyethylene glycols, acetic acid, and caprolactam. The five case studies were selected to cover compounds with a wide range of impurity sources and toxicological data availability. The proposed framework

considers both local ocular and systemic toxicity endpoints and advances the goal of a harmonized, science-based approach for deriving IVT PDE limits.

Review article

[The definition of chemical contaminants in food: Ambiguity and consequences](#)

Ivonne M.C.M. Rietjens, Michelangelo Pascale, Gloria Pellegrino, Daniel Ribera, ...

Konrad Korzeniowski

Article 105739

[View PDF](#)

消費者は食品を通じて、汚染物質と見なされる可能性のある多様な物質に曝露される可能性がある。しかし、「汚染物質」の定義を理解することは必ずしも容易ではない。本レビューでは、食品に関連する様々な物質群が「汚染物質」としてどのように扱われているかを評価する。この目的のため、食品由来成分のこれらのカテゴリーを、食品汚染物質の定義で用いられる様々な基準（意図しない存在、有害性、規制値の存在、利害関係者の認識など）に基づいて評価する。検討対象の化学物質カテゴリーには、植物毒素、マイコトキシン、（重）金属、残留性有機汚染物質（POPs）、加工助剤、加工関連汚染物質、食品接触材料（FCMs）、農薬、動物用医薬品が含まれる。評価の結果、この用語の使用法は複雑であり、関係者間で異なる可能性があることが明らかになった。「汚染物質」という用語の共通定義案としては、「食品中の存在が許容できないため、管理措置が必要とされる物質」が挙げられる。危害の次元を用いると、リスクは曝露レベルに依存するため、結果が曖昧になる。「汚染物質」という用語は公共政策を含むリスク管理に影響を与えるため、この用語を適用する動機について、より詳細な分析と理解が必要である。

Consumers may be exposed via foods to a diverse range of substances that could be considered as contaminants. However, it is not always straightforward to understand the definition of a 'contaminant'. The present review evaluates how various categories of food-relevant substances are considered in terms of being 'contaminants'. To this end these categories of food borne constituents are evaluated against the various criteria encountered in the available definitions of a food contaminant, including unintentional presence, harmful, existence of regulatory limits, and stakeholder perception. The categories of chemicals considered include: phytotoxins, mycotoxins, (heavy) metals, persistent organic pollutants (POPs), processing aids, process related contaminants, food contact materials (FCMs), pesticides and veterinary drugs. The evaluation revealed that usage of the term appears complex, and may differ between stakeholders. A common proposed definition of the term 'contaminant' could be 'a substance considered to require control measures due to the unacceptability of its context within a food'. Use of a dimension of harm results in equivocal outcomes because risk depends on the level of

exposure. As the term 'contaminant' has influence on risk management including public policy, the motivations for applying the term should be subject to more detailed analysis and understanding.

DeepL translation / AEIC trial