

## [Editorial Board](#)

Article 105805

[View PDF](#)

## Commentary

### [Nonclinical teratogenicity safety assessment of CRBN-engaging targeted protein degraders: Points to consider](#)

Lise I. Loberg, William R. Proctor, Andrew D. Burdick, Annick Cauvin, ... Katie Stamp

Article 105793

標的タンパク質分解剤（デグラダー）は、革新的な治療可能性を秘めた新興の低分子医薬品モダリティである。現在、大半のデグラダーは重篤な生命を脅かす疾患を対象に開発されており、E3 リガーゼであるセレブロンを標的とする。分解剤の広範な利用における障壁の一つは、セレブロンを標的とする分解剤（サリドマイドが代表例）に伴う胎児毒性の潜在的リスクである。サリドマイド（および免疫調節薬として知られる類似体）はセレブロンに結合し、その基質レパートリーを改変することで、意図した基質と複数の意図しない新規基質の分解を引き起こす。一部のセレブロン標的分解剤は、催奇形性に関与する意図しない新規基質（特に SALL4）の分解を回避するよう設計されている。サリドマイドによる SALL4 分解とヒト催奇形性との機序的関連性は確立されており、さらにサリドマイド（及びその類似体）による SALL4 分解は感受性のある非臨床種における催奇形性とも関連している。サリドマイドおよびその類似体に関連する催奇形性のメカニズムとして、SALL4 の分解だけが関与している可能性は低いと一般に認められている。現在、セレブロン結合型分解促進剤の催奇形性リスクを評価するベストプラクティスは確立されていない。本稿では、IQ コンソーシアム作業部会の観点から、セレブロン結合型分解促進剤の催奇形性安全性評価における考慮点を提示する。

## Abstract

Targeted protein degraders (or degraders) are an emerging small molecule drug modality with transformative therapeutic potential. Currently, most degraders are developed for severe life-threatening disorders and engage the E3 ligase cereblon. One barrier to the broader use of degraders is the potential risk of embryofetal toxicity with cereblon-engaging degraders, exemplified by thalidomide. Thalidomide (and analogs, known as immunomodulatory drugs) binds cereblon and modifies its substrate repertoire, leading to degradation of intended and multiple unintended neosubstrates. Some cereblon-

engaging degraders have been engineered to avoid the degradation of unintended neosubstrates implicated in teratogenicity, specifically SALL4. Mechanistic links between SALL4 degradation by thalidomide and human teratogenicity have been established; further, SALL4 degradation by thalidomide (and its analogs) has been linked to teratogenicity in susceptible nonclinical species. It is generally accepted that SALL4 degradation is unlikely to be the only mechanism of teratogenicity associated with thalidomide and its analogs. Currently, best practices to evaluate the teratogenicity risk of cereblon-engaging degraders have not been established. Here, we present points to consider in the teratogenicity safety assessment of cereblon-engaging degraders from the perspective of an IQ consortium working group.

## Regular Articles

### [Subchronic safety assessment of CIGB-500 in beagle dog after repeated daily dose administration over 28 days](#)

Jorge Castro, Imran Shaikh, Sherwin Silo, Carolyn Hum, ... Leigh Berryman

Article 105798

CIGB-500 は、有効成分として GHRP-6 (成長ホルモン放出ペプチド-6) を含む製品であり、急性心筋梗塞時に影響を受けた心筋の回復を可能とする合成ペプチドである。本研究の目的は、犬における CIGB-500 の毒性プロファイルを明らかにすることである。一般的な方法論として、CIGB-500 を犬に 28 日間連続して静脈内投与した。全動物は 4 群に割り当てられた：対照群、低用量群 (300  $\mu$ g/kg/日)、中用量群 (1000  $\mu$ g/kg/日)、高用量群 (2000  $\mu$ g/kg/日)。1000 および 2000  $\mu$ g/kg/日の投与群の一部動物において、唾液分泌過多、活動低下、心拍数減少、呼吸変化、歯肉蒼白、頭部紅斑が観察された。これらの臨床徴候は一過性であり、有害事象とはみなされなかった。CIGB-500 投与により、肉眼的・組織学的に認められる有害な変化は生じなかった。全用量レベルにおいて CIGB-500 投与後に心拍数の減少が認められたが、回復期間終了時には 2000  $\mu$ g/kg/日群の心拍数効果は対照群と同等であった。結論として、CIGB-500 を 1 日 2000  $\mu$ g/kg/日までの用量で毎日投与した場合、良好な耐容性が認められ、観察された所見は一過性で軽微、有害ではなく可逆的であり、無有害影響量 (NOAEL) は 1 日 2000  $\mu$ g/kg と推定された。

#### Abstract

CIGB-500 is a product whose active pharmaceutical ingredient is GHRP-6, (Growth Hormone Releasing Peptide-6), a synthetic peptide that allows the rescue of cardiac mass affected during Acute Myocardial Infarction. The objective of the study was to determine the toxicity profile of CIGB-500 in dogs. As general methodology, CIGB-500 was

administered daily to dogs by intravenous route for 28 consecutive days. All animals were allocated to four groups: Control, Low-Dose (300 µg/kg/day), Mid dose (1000 µg/kg/day) and High-Dose (2000 µg/kg/day). Hypersalivation, hypoactivity, reduced heart rate, changes in respiration, pale gums and erythema of the head region were observed in some animals administered at 1000 and 2000 µg/kg/day. These clinical signs were transient, and were therefore considered non-adverse. Treatment with CIGB-500 did not result in any adverse macroscopic or microscopic changes. A decrease in heart rate value was noted following CIGB-500 treatment at all dose levels and at the end of recovery period, the heart rate effects at 2000 µg/kg/day were comparable to controls. In conclusion, the daily administration of CIGB-500 at doses up to 2000 µg/kg/day was well-tolerated, findings noted were transient, minor, non-adverse and reversible, and the no observable adverse effect level (NOAEL) was considered to be 2000 µg/kg/day.

#### Research article

#### [Isolation and investigation of anti-tubercular ilicic acid from \*Sphaeranthus indicus\* against \*Mycobacterium tuberculosis\* H37Rv and MDR strains](#)

Alex Yagoo, M.C. John Milton, Jelin Vilvest, A. Arokia Ahino Jessie, Kedike Balakrishna  
Article 105800

結核、特に多剤耐性（MDR）結核菌株の世界的な負担は、新規かつ効果的な治療薬の緊急開発を必要としている。植物由来の天然物は、構造的に多様な生物活性化合物を提供し、長年創薬の重要な資源として活用されてきた。伝統的に薬効が評価されてきた植物 *Sphaeranthus indicus* は、抗菌剤の供給源として有望視されている。本研究では、*S. indicus* 抽出物および単離化合物イリシ酸の結核菌 H37Rv 株および MDR 分離株に対する抗結核菌活性を評価した。ヘキササン、クロロホルム、メタノール抽出物をマイクロブロス希釈法でスクリーニングした結果、ヘキササン抽出物が H37Rv 株に対して優れた活性（MIC: 125 µg/mL）を示した。ヘキササン抽出物の精製によりイリシ酸が単離され、125 µg/mL で H37Rv を阻害する顕著な抗マイコバクテリウム活性を示した。多剤耐性菌株に対して、イリシ酸は分離株 1 で 500 µg/mL、分離株 2 で 125 µg/mL、分離株 3 で 250 µg/mL の最小発育阻止濃度（MIC）を示した。これらの知見は、特に薬剤耐性株に対する抗結核薬開発のリード化合物としてのイリシ酸の治療的潜在性を裏付けるものである。本研究は、*S. indicus* が新規抗マイコバクテリア剤発見の貴重な資源であることを示し、結核耐性対策への世界的取り組みに貢献するものである。

#### Abstract

The global burden of tuberculosis, particularly multidrug-resistant (MDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis*, necessitates the urgent development of novel and effective

therapeutic agents. Natural products derived from plants have long served as an essential resource for drug discovery, offering structurally diverse bioactive compounds. *Sphaeranthus indicus*, a plant traditionally valued for its medicinal properties, has shown promise as a source of antimicrobial agents. This study evaluated the antimycobacterial potential of *S. indicus* extracts and the isolated compound ilicic acid against *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv and MDR isolates. Hexane, chloroform, and methanol extracts were screened using the microbroth dilution assay, with the hexane extract demonstrating superior activity (MIC: 125 µg/mL) against the H<sub>37</sub>Rv strain. Purification of the hexane extract led to the isolation of ilicic acid, which exhibited significant antimycobacterial activity, inhibiting H<sub>37</sub>Rv at 125 µg/mL. Against MDR isolates, ilicic acid displayed MIC values of 500 µg/mL for isolate 1, 125 µg/mL for isolate 2, and 250 µg/mL for isolate 3. These findings underscore the therapeutic potential of ilicic acid as a lead compound for developing anti-TB drugs, especially against drug-resistant strains. The study highlights *S. indicus* as a valuable source for discovering novel antimycobacterial agents, contributing to global efforts to combat TB resistance.

## Review article

### [A review of the genotoxic effects of antiparasitic drugs on parasites and their hosts](#)

Nikolajs Sjakste, Domagoj Dinter, Goran Gajski

Article 105797

抗寄生虫薬は、原虫、蠕虫、外部寄生虫などの寄生虫による感染症を治療するために用いられる薬剤であり、寄生虫を殺すか、その成長や繁殖を阻害することで効果を発揮する。これらの薬剤は寄生虫疾患の治療に不可欠であり、感染の種類によって投与量や投与方法が異なるため、効果的な治療には適切な診断が不可欠である。しかしながら、薬剤の種類や個人の反応によっては、遺伝毒性を含む様々な副作用を引き起こす可能性もある。多くの寄生虫自体が DNA 損傷を引き起こすこと、また治療がこうした遺伝毒性効果を増強する可能性があることから、ここでは一部の抗寄生虫薬の遺伝毒性効果に関するデータを概説する。抗寄生虫薬の DNA 損傷作用は、がん治療への応用を可能にしている。寄生虫疾患は深刻な結果を伴うため、潜在的な遺伝毒性の観点からも、こうした疾患に対する薬剤使用時には費用対効果を考慮すべきである。一部の抗寄生虫薬は実験室研究で遺伝毒性のある可能性を示しているが、治療用量ではほとんどがヒトへの使用に安全と考えられている。長期または高用量曝露ではリスクが高まる可能性があり、さらに薬剤の遺伝毒性作用が寄生虫感染の遺伝毒性と相互干渉する恐れがある。ヒトの健康への影響を完全に理解するにはさらなる研究が必要である。とはいえ、本研究は特に寄生虫感染地域を

頻繁に訪れる旅行者において、有害事象のリスクを最小限に抑えるため、細胞遺伝学的研究の継続と定期的な患者モニタリングの必要性を裏付けた。

### **Abstract**

Antiparasitic medications are drugs used to treat infections caused by parasites like protozoa, helminths, and ectoparasites by either killing the parasite or inhibiting its growth and reproduction. These medications are crucial for treating parasitic diseases and can vary in dosage and administration depending on the type of infection with proper diagnosis being essential for effective treatment. Nevertheless, such drugs can also cause a range of side effects including genotoxicity, depending on the type of medication and the individual's response. Therefore, here we will summarize data on the genotoxic effects of some antiparasitic drugs since many parasites provoke DNA damage *per se*, and therapy can enhance such genotoxic effects. The DNA-damaging effects of antiparasitic drugs enable the use of some of them for cancer treatment. Since a parasitic disease comes with severe consequences, the cost-benefit should be considered when taking drugs against such a disease even in terms of their potential genotoxicity. While some antiparasitic drugs have shown genotoxic potential in laboratory studies, most are considered safe for human use at therapeutic doses. Long-term or high-dose exposure may carry more risk; moreover, the genotoxic effects of the drugs can interfere with the genotoxicity of the parasitic infection. More research is needed to fully understand the implications for human health. Nevertheless, the present study has confirmed the need for further cytogenetic research and regular patient monitoring to minimize the risk of an adverse event, especially among frequent travellers visiting parasite-affected areas.