

Editorial Board

Article 105232

[Download PDF](#)

Review article

Current ecotoxicity testing needs among selected U.S. federal agencies

Patricia Ceger, Natalia Garcia-Reyero Vinas, David Allen, Elyssa Arnold, ... Edward Odenkirchen

Article 105195

[Download PDF](#)

米国の規制・研究機関は、工業化学物質、医薬品、農薬、食品添加物、着色料など、環境中に放出される可能性のある物質に関連する危険性を評価するために生態毒性試験データを使用しています。これらのデータは、水生生物（例：無脊椎動物、魚）、鳥類、野生生物種、または環境に対する危険性の評価を行うために使用されます。動物実験に代わる生態毒性試験の規制利用の機会を特定するためには、まず動物を用いた試験データの必要性和用途を明らかにする必要があります。そこで、このレビューの目的は、米国連邦機関が依拠する生態毒性試験データを特定することであった。生態毒性試験に関する各機関の規制上及び研究上のニーズに対応するために使用されている基準、試験ガイドライン、ガイダンス文書、及び／又はエンドポイントについて、意思決定への適用という観点から説明する。代替法の検証に関する省庁間調整委員会 (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods Ecotoxicology Workgroup) に参加している省庁の規制上またはプログラム上の義務に関連する試験及び情報の利用、ニーズ、及び／または要件が把握されている。この情報は、化学物質の安全性評価における動物実験を削減、改良、代替するための代替試験法の開発と実施に向けた取り組みの調整に有用である。

U.S. regulatory and research agencies use ecotoxicity test data to assess the hazards associated with substances that may be released into the environment, including but not limited to industrial chemicals, pharmaceuticals, pesticides, food additives, and color additives. These data are used to conduct hazard assessments and evaluate potential risks to aquatic life (*e.g.*, invertebrates, fish), birds, wildlife species, or the environment. To identify opportunities for regulatory uses of non-animal replacements for ecotoxicity tests, the needs and uses for data from tests utilizing animals must first be clarified. Accordingly, the objective of this review was to identify the ecotoxicity test data relied upon by U.S. federal agencies. The standards, test guidelines, guidance documents,

and/or endpoints that are used to address each of the agencies' regulatory and research needs regarding ecotoxicity testing are described in the context of their application to decision-making. Testing and information use, needs, and/or requirements relevant to the regulatory or programmatic mandates of the agencies taking part in the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods Ecotoxicology Workgroup are captured. This information will be useful for coordinating efforts to develop and implement alternative test methods to reduce, refine, or replace animal use in chemical safety evaluations.

Review article

Updated interim reference levels for dietary lead to support FDA's Closer to Zero action plan

Brenna M. Flannery, Karlyn B. Middleton

Article 105202

[Download PDF](#)

米国疾病対策予防センター(CDC)は、血中鉛濃度(BLL)が上昇した子供を特定するために、血中鉛濃度基準値(BLRV)を利用している。BLRV 以上では、CDC は子どもたちの BLL を減らすための行動を取ることを推奨しています。2021 年、CDC は BLRV を $3.5 \mu\text{g/dL}$ に更新しました。CDC の更新された BLRV に合わせるために、FDA は食品からの鉛の暫定基準値(IRL)を、子どもは $2.2 \mu\text{g/日}$ 、妊娠可能な年齢の女性は $8.8 \mu\text{g/日}$ に更新している。更新された FDA の鉛の IRL は、食品からの鉛曝露が潜在的な懸念事項であるかどうかを評価するためのベンチマークとして機能する。更新された IRL に関連する子供の BLL は、他の機関が予測した知能指数 1 点の損失より小さい。米国の子供の食事性鉛曝露の推定値は、平均値より大きい曝露が、子供のための更新された FDA IRL を超えるかもしれないことを示唆しており、幼児が消費する食品中の鉛を減らすためのさらなる努力の必要性を示している。米国 FDA は、乳幼児の有害元素(例:鉛、カドミウム、ヒ素、水銀)への食事曝露を長期的に削減するための行動計画「Closer to Zero」を実施し、この必要性に取り組んでいる。

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) utilizes a blood lead reference value (BLRV) to identify children with elevated blood lead levels (BLLs). At or above the BLRV, the CDC recommends actions be taken to reduce children's BLLs. In 2021, the CDC updated its BLRV to $3.5 \mu\text{g/dL}$. To align with the CDC's updated BLRV, the FDA is updating its interim reference levels (IRLs) for lead from food to $2.2 \mu\text{g/day}$ for children and $8.8 \mu\text{g/day}$ for females of childbearing age. The updated FDA IRLs for lead will serve as a benchmark to evaluate whether lead exposure from food is a potential concern. The children's BLL associated with the updated IRL is less than those predicted by other agencies to result in 1 intelligence quotient point loss. Dietary lead exposure estimates

for children in the U.S. suggest exposures greater than the mean may exceed the updated FDA IRL for children, indicating a need for additional efforts to reduce lead in foods consumed by young children. The US FDA is addressing this need by implementing its *Closer to Zero* action plan to reduce babies' and children's dietary exposure to toxic elements (e.g., lead, cadmium, arsenic, mercury) over time.

Review article

Monosodium glutamate in a type 2 diabetes context: A large scoping review

Jana El Tabbal

Article 105223

本スクーピングレビューは、グルタミン酸ナトリウム (MSG) と 2 型糖尿病 (T2DM) に関する異質で決定的でない一連のエビデンスをマッピングし、精緻化することを目的としたものである。このため、T2DM に関連する複数の健康アウトカムが含まれ、系統的な検索が行われた。1995 年から 2021 年 1 月までの実験的試験および観察的試験を収集した。試験は、そのサンプル、用量、曝露経路、期間、食事、結論において非常に異質であった。MSG の経口投与量 $\geq 2,000$ mg/kg 体重、および任意の投与量での経口投与または注射による悪影響のパターンがあった。エビデンスは多くの分野で不足しており、エビデンスのほとんどは短期間のテストに依存していた。今後の研究では、方法論の標準化と正当化、長期試験とトキシコキネティック試験の実施、バイアスの回避に重点を置く必要がある。強調されたギャップに焦点を当て、MSG の作用機序を調査することが重要である。エビデンスに基づく毒物学が推奨される。

This scoping review aimed to map and elaborate the heterogenous and inconclusive body of evidence relating monosodium glutamate (MSG) and type 2 diabetes (T2DM). For this reason, multiple health outcomes related to T2DM were included and a systematic search was conducted. Experimental and observational trials between 1995 and January 2021 were collected. The tests were highly heterogenous in their samples, doses, route of exposures, durations, diets and conclusions. There was a pattern of negative effects of MSG at oral doses $\geq 2,000$ mg/kg of body weight, and by gavage or injection at any given dose. Evidence was lacking in many areas and most of the evidence relied on short term tests. Further research should focus on standardizing and justifying methodologies, conducting long term studies and toxicokinetic tests, and avoiding bias. Focusing on the gaps highlighted and investigating mechanisms of action of MSG is crucial. Evidence-based toxicology is encouraged.

Review article

Toxicity assessment and health hazard classification of stainless steels

Piia Taxell, Pasi Huuskonen

Article 105227

[Download PDF](#)

ステンレス鋼は、クロムと他の合金元素を含む鉄ベースの合金で、広く使用されています。ステンレス鋼の表面酸化物はクロム(III)に富み、ほとんどの生理的環境において金属成分の放出(生体へのアクセス)を効率的に制限し、合金の毒性に影響を与える。ステンレス鋼の成分および不純物のうち、ニッケルとコバルトは、主にニッケルの皮膚感受性と反復投与吸入毒性、コバルトの(吸入)発がん性のために特に注目されている。ステンレス鋼に関する利用可能な毒性学的データ、構成金属に関する毒性学的、機構学的、生体接近性データを検討した結果、ステンレス鋼の低毒性および非発癌性が裏付けされた。国連世界調和システムおよび対応する EU CLP 規則に従って健康危険性の分類を評価する際には、ステンレス鋼のバルク組成ではなく、比較的な金属の放出量を考慮する必要がある。例として、ステンレス鋼粉末の 28 日間吸入毒性試験では、バルクのニッケル含有量から重大な毒性が予想される曝露レベルにおいて、肺毒性の兆候は認められませんでした。この所見は、肺における合金からのニッケルの生体内への到達性が低いことと関連しています。

Stainless steels are widely used iron-based alloys that contain chromium and, typically, other alloying elements. The chromium(III)-rich surface oxide of stainless steels efficiently limits the release (bioaccessibility) of their metal constituents in most physiological environments, influencing the toxicity of the alloy. Of the constituents and impurities of stainless steels, nickel and cobalt are of particular interest, primarily due to skin sensitization and repeated-dose inhalation toxicity of nickel, and (inhalation) carcinogenicity of cobalt. A review of the available toxicological data on stainless steels, and the toxicological, mechanistic, and bioaccessibility data on their constituent metals supports the low toxicity and non-carcinogenicity of stainless steels. The comparative metal release, rather than the bulk composition of stainless steels, needs to be considered when assessing their health hazard classification according to the UN Globally Harmonized System, and the corresponding EU CLP regulation. As an illustrative example, a 28-day inhalation toxicity study on stainless steel powder showed no signs of lung toxicity at exposure levels at which significant toxicity would have been expected on the basis of its bulk nickel content. This finding is associated with the low bioaccessibility of nickel from the alloy in the lungs.

Research article

Assessment of the applicability of the threshold of toxicological concern for per-

and polyfluoroalkyl substances

Isabel A. Lea, Ly Ly Pham, Todor Antonijevic, Chad Thompson, Susan J. Borghoff

Article 105190

[Download PDF](#)

一部の PFAS については毒性情報が入手可能であるが、ほとんどの PFAS についてはほとんどあるいは全く情報がなく、さらなる安全性評価が必要な物質をスクリーニングし、優先順位をつけるための資源効率の良いアプローチが必要である。毒性学的懸念の閾値 (TTC) アプローチは、化学構造と類似物質の毒性学に基づく最小限の暴露値を提案するものである。PFAS に対する TTC アプローチの適用性は、27 種類の PFAS の無影響レベル (NOAEL) のデータセットをマンロー TTC データセットに組み込むことで検証された。すべての物質が Cramer Class III に割り当てられ、NOAEL の累積分布が評価された。PFAS を強化したデータセットの TTC 値は、Munro データセットと比較して統計的な差はなかった。PFAS 濃縮データセットのヒト曝露量は $1.3 \mu\text{g/kg/day}$ であった。構造化学プロファイルは、PFAS 濃縮データセットが、最大公約数的構造を用いて、マンローデータセットの物質との類似性を欠いた、明確な化学型を有していることを示した。これら 27 の PFAS を組み込んでも、TTC Cramer Class III の分布に大きな変化はなく、化学的空間が拡大したことから、PFAS 化学物質に TTC アプローチを使用する可能性があることが支持された。

While toxicity information is available for selected PFAS, little or no information is available for most, thereby necessitating a resource-effective approach to screen and prioritize those needing further safety assessment. The threshold of toxicological concern (TTC) approach proposes a *de minimis* exposure value based on chemical structure and toxicology of similar substances. The applicability of the TTC approach to PFAS was tested by incorporating a data set of no-observed-adverse-effect level (NOAEL) values for 27 PFAS into the Munro TTC data set. All substances were assigned into Cramer Class III and the cumulative distribution of the NOAELs evaluated. The TTC value for the PFAS-enriched data set was not statistically different compared to the Munro data set. Derived human exposure level for the PFAS-enriched data set was $1.3 \mu\text{g/kg/day}$. Structural chemical profiles showed the PFAS-enriched data set had distinct chemotypes with lack of similarity to substances in the Munro data set using Maximum Common Structures. The incorporation of these 27 PFAS did not significantly change TTC Cramer Class III distribution and expanded the chemical space, supporting the potential use of the TTC approach for PFAS chemicals.

Research article

Updating the Dermal Sensitisation Thresholds using an expanded dataset and

an *in silico* expert system

Martyn L. Chilton, Anne Marie Api, Robert S. Foster, G. Frank Gerberick, ... Rachael E. Tennant

Article 105200

[Download PDF](#)

皮膚感作性閾値 (DST) は毒性学的懸念の閾値であり、皮膚感作性リスク評価を行う際に暴露に基づく免除を正当化するために使用される。本研究では、DST の基となる局所リンパ節試験データセットを拡張し、インシリコエキスパートシステム (Derek Nexus) を用いて化学反応性を付与することにより、公表値を更新することを目的としています。拡張されたデータセット内の効力値は、元のデータセットで観察されたものと同様のガンマ分布に当てはまりました。Derek Nexus は、拡張データセットに含まれる 1152 の化学物質の感作活性を分類し、どの化学物質が高活性カテゴリー (HPC) に属するかを予測するために使用されました。この 2 段階の分類により、非反応性 DST が $710 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (79 人の感作性物質に基づく)、反応性 (非 HPC) DST が $73 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (331 人の感作性物質に基づく)、HPC DST が $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (146 人の感作性物質に基づく) の 3 つの最新閾値を導き出すことが出来たのです。このデータセットには 2 倍の感作物質が含まれているにもかかわらず、これらの値は以前に発表された閾値と同様であり、その堅牢性を強調し、その使用に対する信頼性を高めています。反応性をインシリコで分類することにより、更新された DST は、再現性があり、拡張性があり、利用しやすい方法で皮膚感作性リスクアセスメントに適用することが可能である。

The Dermal Sensitisation Thresholds (DST) are Thresholds of Toxicological Concern, which can be used to justify exposure-based waiving when conducting a skin sensitisation risk assessment. This study aimed to update the published DST values by expanding the size of the Local Lymph Node Assay dataset upon which they are based, whilst assigning chemical reactivity using an *in silico* expert system (Derek Nexus). The potency values within the expanded dataset fitted a similar gamma distribution to that observed for the original dataset. Derek Nexus was used to classify the sensitisation activity of the 1152 chemicals in the expanded dataset and to predict which chemicals belonged to a High Potency Category (HPC). This two-step classification led to three updated thresholds: a non-reactive DST of $710 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (based on 79 sensitisers), a reactive (non-HPC) DST of $73 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (based on 331 sensitisers) and an HPC DST of $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (based on 146 sensitisers). Despite the dataset containing twice as many sensitisers, these values are similar to the previously published thresholds, highlighting their robustness and increasing confidence in their use. By classifying reactivity *in silico* the updated DSTs can be applied within a skin sensitisation risk assessment in a reproducible, scalable and accessible manner.

Research article

Comparison of product safety data sheet ingredient lists with skin irritants and sensitizers present in a convenience sample of light-curing resins used in additive manufacturing

Lauren N. Bowers, Anand C. Ranpara, Katherine A. Roach, Alycia K. Knepp, ... M. Abbas Virji

Article 105198

マテリアルジェットやバットフォトポリマーによる積層造形(AM)プロセスでは、液状樹脂を使用して造形物を作ります。これらの樹脂は、皮膚刺激剤や感作性物質を含むことがあります。製品安全データシート(SDS)にはすべての成分が記載されていない場合があります。我々は、39の市販製品に含まれる元素および有機物の皮膚刺激性および感作性の特徴を明らかにし、刺激性および感作性の存在に対する樹脂メーカー、システム、色、およびAMプロセスの種類の影響を評価し、製品のSDSと結果を比較した。全製品を分析した結果、刺激性元素23種、刺激性有機物質54種、感作性元素22種、感作性有機物質23種が特定され、SDSにはそれぞれ3種、9種、4種、6種が記載されていました。製品ごとの成分数および総質量(潜在的経皮負荷の指標)は、刺激性元素5~17種(8.32~4756.65 mg/kg)、刺激性有機物1~17種(3273~356,000 mg/kg)、増感性元素4~17種(8.27~4755.63 mg/kg)および増感有機物1~7種(15~382170 mg/kg)、とばらつきがありました。刺激性物質と感作性物質の数および濃度の中央値は、樹脂システムとAMプロセスの種類に大きく影響された。これらの樹脂に未申告の刺激性物質と感作性物質が存在することは、包括的な経皮リスク評価のために、製品のSDSにもっと完全な情報を記載する必要性を裏付けるものである。

Material jetting and vat photopolymerization additive manufacturing (AM) processes use liquid resins to build objects. These resins can contain skin irritants and/or sensitizers but product safety data sheets (SDSs) might not declare all ingredients. We characterized elemental and organic skin irritants and sensitizers present in 39 commercial products; evaluated the influence of resin manufacturer, system, color, and AM process type on the presence of irritants and sensitizers; and compared product SDSs to results. Among all products, analyses identified 23 irritant elements, 54 irritant organic substances, 22 sensitizing elements, and 23 sensitizing organic substances; SDSs listed 3, 9, 4, and 6 of these ingredients, respectively. Per product, the number and total mass (an indicator of potential dermal loading) of ingredients varied: five to 17 irritant elements (8.32–4756.65 mg/kg), one to 17 irritant organics (3273 to 356,000 mg/kg), four to 17 sensitizing elements (8.27–4755.63 mg/kg), and one to seven sensitizing organics (15–382,170 mg/kg). Median numbers and concentrations of irritants and sensitizers were significantly influenced by resin system and AM process type. The presence of undeclared irritants and sensitizers in these resins supports the need for more complete

information on product SDSs for comprehensive dermal risk assessments.

Research article

Quantitative measurement of harmful and potentially harmful constituents, pH, and moisture content in 16 commercial smokeless tobacco products

Selvin H. Edwards, Matthew D. Hassink, Kenneth M. Taylor, An T. Vu

Article 105199

無煙たばこ製品は、成人および若年層のたばこ使用者を、長期的なニコチン依存症や口腔がんを引き起こす可能性のある様々な中毒性・発がん性成分にさらす。本研究では、16種類の無煙たばこ製品中のニコチン、ベンゾ[a]ピレン(B[a]P)、N'-ニトロソノルニコチン(NNN)、4-(メチルニトロサミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタンオン(NNK)、アセトアルデヒド、クロトンアルデヒド、ホルムアルデヒド、水分およびpH値を湿量基準(wwb)で測定しました。また、測定回数を重ねることによる分析値のばらつきの変化も評価した。製品中の総ニコチンは6.2~35.5 mg/gの範囲で変動した。非プロトン型ニコチンの割合は0.1~62%であり、製品の水分は7.4~57%であった。有害成分および潜在的有害成分(HPHC)の量は、B[a]Pが0.46~179.9 ng/g、NNNとNNKがそれぞれ270~12206と81~20716 ng/g、アセトアルデヒドとホルムアルデヒドがそれぞれ0.33~6.85と0.13~5.67 μ g/gであった。本研究は、無煙たばこ製品のHPHC量に大きなばらつきがあることを示している。また、7回の繰り返し測定後に分析変動が安定することが示されました。

Smokeless tobacco products expose adult and youth tobacco users to various addictive and carcinogenic constituents that can cause long-term nicotine dependence and oral cancers. In this study, nicotine, benzo[a]pyrene (B[a]P), N'-nitrosonornicotine (NNN), 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), acetaldehyde, crotonaldehyde, formaldehyde, moisture, and pH levels in 16 smokeless tobacco products were measured on a wet-weight basis (wwb). In addition, change in analytical variability with increasing replicate measurements was assessed. Total nicotine in the products varied from 6.2 to 35.5 mg/g. The percentage of total nicotine in the unprotonated form ranged from 0.1 to 62%; whereas, product moisture varied from 7.4 to 57%. The quantities of harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) range from 0.46 to 179.9 ng/g for B[a]P, 270–12206 and 81–20716 ng/g for NNN and NNK, respectively, and 0.33–6.85 and 0.13–5.67 μ g/g for acetaldehyde and formaldehyde, respectively. This study shows wide variation in smokeless tobacco product HPHC quantities. The results also show that analytical variability stabilizes after seven replicate measurements.

Research article

Safety assessment of MPTA: An oral acute and 90-day sub-chronic toxicity study

in Sprague-Dawley rats

Zhen Dong, Shu-sheng Tang, Chang-hong Li, Zhao-shan Tang, ... Jian-guo Zeng

Article 105188

MPTA は *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. 由来の新規抽出物であり、良好な抗炎症活性および抗酸化活性を有している。本研究の目的は、MPTA の急性経口毒性および 90 日間の亜慢性経口毒性を検討することであった。急性毒性試験では、SD 系ラット男女 50 匹を無作為に 5 群に分け、197.53 mg/kg bw から 1000.00 mg/kg bw まで勾配をつけて投与した。毒性は 14 日間まで観察され、LD₅₀ が算出された。亜慢性毒性試験では、SD 系ラットの雌雄に MPTA 96.40, 19.28, 3.86 mg/kg bw を 90 日間反復経口投与した。また、亜慢性試験において対照群を設定した。急性毒性試験の結果、MPTA の経口 LD₅₀ は 481.99 mg/kg で、95%信頼区間は 404.24-574.70 mg/kg であった。MPTA は、食物および水の消費量、体重増加、血液および臨床生化学パラメータ、病理学的検査の観点から、長期的に毒性作用を誘発することはないようであった。MPTA の潜在的毒性に関する最初のデータは、MPTA の短期から長期の経口投与の安全性を強調するために提供され、実験結果は MPTA の 96.40 mg/kg/d の NOEL をもたらし、確立するものであった。

MPTA is a novel extract product derived from *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br., which has good anti-inflammatory and antioxidant activity. The aim of this study was to investigate the acute oral toxicity and 90-day sub-chronic oral toxicity of MPTA. In the acute toxicity study, 50 SD rats of both sexes were randomly divided into 5 groups and dosed in a gradient from 197.53 mg/kg to 1000.00 mg/kg bw. Toxic effects were observed up to 14 days and LD₅₀ was calculated. In a subchronic toxicity test, male and female SD rats were orally dosed repeatedly with 96.40, 19.28, 3.86 mg/kg bw of MPTA for 90 days. In addition, a control group was set up in the subchronic study. The acute toxicity test showed that the oral LD₅₀ of MPTA was 481.99 mg/kg with a 95% confidence interval of 404.24–574.70 mg/kg. MPTA did not appear to induce toxic effects in the longer term in terms of food and water consumption, weight gain, haematological and clinical biochemical parameters and pathological examination. The first data on the potential toxicity of MPTA was provided to highlight the safety of short-term to longer-term oral administration of MPTA, and the experimental results yield and establish a NOEL of 96.40 mg/kg/d for MPTA.

Research article

A double-blind, randomized, two-part, two-period crossover study to evaluate the pharmacokinetics of caffeine versus d9-caffeine in healthy subjects

Mary M. Sherman, Paul M. Tarantino, Dennis N. Morrison, Chun-Han Lin, ... Bradford C. Sippy

重水素化された物質のチトクローム P450 代謝には、重水素速度論的同位体効果が利用されています。本研究では、健康成人 20 名を対象に、一般に安全と認められている食品・飲料成分であるカフェインと、カフェインの代替となりうる d9-カフェイン、およびそれぞれの代謝物の薬物動態を 2 つの投与レベルで比較した。50mg または 250mg のカフェイン、あるいはモル等量の d9-cafeine を溶液中で単回経口投与し、投与後 48 時間まで血液サンプルを採取した。血漿中の親カフェインおよび代謝物の濃度は、有効な LC-MS/MS 法を用いて分析された。d9-cafeine と caffeine はともに速やかに吸収されたが、d9-cafeine は caffeine に比べて C_{max} が高く(約 29%-43%)、 AUC_{last} が 4-5 倍高く、caffeine の活性代謝物への曝露量は C_{max} 、 AUC_{last} が低く、5-10 倍低減されることが示された。結果は正常代謝者と急速代謝者で一貫しており、両薬剤とも忍容性は良好であった。

The deuterium kinetic isotope effect has been used to affect the cytochrome P450 metabolism of the deuterated versions of substances. This study compares the pharmacokinetics of caffeine, a Generally Recognized As Safe food and beverage ingredient, versus d9-caffeine, a potential caffeine alternative, and their respective metabolites at two dose levels in 20 healthy adults. A single dose of 50 mg or 250 mg of caffeine, or a molar-equivalent dose of d9-caffeine, were orally administered in solution with blood samples collected for up to 48 h post-dose. Plasma concentrations of parent and metabolites were analyzed using validated LC-MS/MS methods. Both d9-caffeine and caffeine were rapidly absorbed; however, d9-caffeine exhibited a higher (ca. 29%–43%) C_{max} and 4-5-fold higher AUC_{last} than caffeine, and lower C_{max} , lower AUC_{last} , and a 5-10-fold reduction in the relative exposure to the active metabolites of caffeine. Results were consistent in normal and rapid metabolizers, and both substances were well tolerated.

Research article

Comparison of the lower limit of benchmark dose confidence interval with no-observed-adverse-effect level by applying four different software for tumorigenicity testing of pesticides in Japan

Yukuto Yasuhiko, Miwa Ishigami, Satoshi Machino, Tatsuya Fujii, ... Midori Yoshida

Article 105201

ベンチマークドーズ(BMD)アプローチは、急速な理論的高度化に伴い、国際的な調和を図るために更新されている。そこで、食品安全委員会が策定した BMD ガイダンスの妥当性と精緻化の必要性を検証するため、

食品安全委員会の農薬リスク評価報告書 50 件に掲載された 193 の腫瘍原性バイオアッセイデータを基に、発がん性の BMD 信頼区間の下限値 (BMDL) を算出した。その際、PROAST, BMDS, BBMD の 3 つの有名な BMD ソフトウェアを使用し、発がん性の無影響レベル (NOAEL) と BMDL を比較検討した。また、モデル平均やベイズ推定などの最近実施された手法も用いられた。その結果、BMD 法は、使用するデータが明確な用量反応関係を示す場合、NOAEL 法と同様の出発点を提供することが示された。特に頻度論的アプローチを用いたソフトウェアでは、計算で BMDL が得られなかったり、NOAEL よりもかなり低い BMDL が得られたりするケースもあった。しかし、計算が失敗したり、極端に低い BMDL となったデータセットのほとんどは、不明確な用量反応関係、すなわち非単調反応や散発的の反応を示していた。線量反応プロットの形状に関する専門家のレビューは、BMD アプローチのより良い適用に役立つと思われる。さらに、ベイズ型アプローチでは、頻回主義アプローチに比べ、失敗した BMD や極端な BMD の計算が少ないことが観察された。

The benchmark dose (BMD) approach is updated to create an international harmonizing process following rapid theoretical sophistication. We calculated the lower limit of BMD confidence interval (BMDL) for carcinogenicity based on 193 tumorigenicity bioassay data published in 50 pesticide risk assessment reports by the Food Safety Commission of Japan (FSCJ) to validate the appropriateness and necessity for the refinement of the FSCJ-established BMD guidance. Three well-known BMD software, PROAST, BMDS, and BBMD were used to compare their BMDLs with no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) for carcinogenicity. Recently implemented methodologies such as model averaging or Bayesian inference were also used. Our results indicate that the BMD approach provides a point of departure similar to the NOAEL approach if the data used exhibit a clear dose-response relationship. In some cases, particularly in software with a frequentist approach, the calculation failed to provide BMDL or provided considerably lower BMDLs than NOAELs. However, most of the datasets that resulted in failed calculations or extremely low BMDLs exhibited unclear dose-response relationships, i.e., non-monotonous and sporadic responses. The expert review on the shape of the dose-response plot would help better apply the BMD approach. Furthermore, we observed that Bayesian approaches provided fewer failed or extreme BMD calculations than the frequentist approaches.

Research article Abstract only

Physiologically based pharmacokinetic combined JAK2 occupancy modelling to simulate PK and PD of baricitinib with kidney transporter inhibitors and in patients with hepatic/renal impairment

Zhongjian Wang, Wei Liu, Xueyan Li, Hongjiao Chen, ... Yang Liu

Article 105210

我々の目的は、生理学に基づいた薬物動態および JAK2 占有モデル (PBPK-JO) を構築し、健康なヒトで腎臓トランスポーター OAT3 および MATE2-K 阻害剤と同時投与した場合、および肝・腎障害患者でのバリシチニブ (BAR) の薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) 変化を同時に予測することである。

方法

OAT3 および MATE2-K の競合阻害剤として、それぞれ Probenecid および Vandetanib を選択した。BAR の物理化学的・生化学的特性を用いて PBPK-JO モデルを構築し、臨床での PK を観察して検証した。最後に、このモデルを用いて、さまざまな臨床状況における最適な投与レジメンを決定しました。

研究成果

PBPK-JO モデルにより、ヒトでの PK および JAK2 占有プロファイルのシミュレーションに成功しました。さらに、このモデルは、観察されたすべての PK データを再現し、すべての平均相対偏差 (MRD) が 2 以下であった。シミュレーションの結果、BAR の PK は 2.22 倍と大きく変化したが、PD は 1.14 倍とわずかに増加しただけであった。さらに、バンデタニブが BAR の PK および PD に影響を与える可能性はほとんどないことも示唆されました。肝障害患者および腎障害患者を対象としたシミュレーションでは、BAR の PK および PD に有意な変化が生じることが予測されました。ただし、健常者と比較して、患者の PK よりも JAK2 占有率の増加倍率が低くなっていました。

結論

OAT3 阻害剤と併用する場合、または肝障害や腎障害を有する患者における BAR の投与量調整は、PK の変化のみを考慮するのではなく、BAR の PK および PD の変化を組み合わせで行う必要がある。

Our aim is to build a physiologically based pharmacokinetic and JAK2 occupancy model (PBPK-JO) to simultaneously predict pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) changes of baricitinib (BAR) in healthy humans when co-administrated with kidney transporters OAT3 and MATE2-K inhibitors, and in patients with hepatic and renal impairment.

Methods

Probenecid and vandetanib were selected as OAT3 and MATE2-K competitive inhibitors, respectively. The PBPK-JO model was built using physicochemical and biochemical properties of BAR, and then verified by observed clinical PK. Finally, the model was applied to determine optimal dosing regimens in various clinical situations.

Results

Here, we have successfully simulated PK and JAK2 occupancy profiles in humans by PBPK-JO model. Moreover, this modelling reproduced every observed PK data, and every mean relative deviation (MRD) was below 2. The simulation suggested that PK of BAR had a significant change (2.22-fold increase), however PD only had a slight increase of 1.14-fold. Additionally, the simulation also suggested that vandetanib was almost

unlikely to affect the PK and PD of BAR. In simulations of hepatic and renal impairment patients, the predictions suggested that significant changes in the PK and PD of BAR occurred. However, there was a lower fold increase in JAK2 occupancy than in PK in patients relative to healthy individuals.

Conclusion

Administration dose adjustment of BAR when co-administrated with OAT3 inhibitors or in patients with hepatic or renal impairment should combine PK and PD changes of BAR, instead of only considering PK alteration.

Research article

A bioinformatics framework for targeted gene expression assay design: Application to *in vitro* developmental neurotoxicity screening in a rat model

Bhaja K. Padhi, Manjeet Singh, Guillaume Pelletier

Article 105211

[Download PDF](#)

脳の発達には、神経細胞の分化と成熟の一連の複雑な振り付けがあり、化学物質への曝露による干渉に対して鋭敏な脆弱性を持っています。神経発達過程に関与する多くの遺伝子は、哺乳類において進化的に保存された発現パターンを示し、発達期の神経毒性を評価するための有用な指標・バイオマーカーとなる可能性があります。本研究では、これらの前提に基づき、ラット小脳顆粒細胞(CGC)における神経細胞の分化と成熟に関連する進化的に保存された遺伝子を標的とした遺伝子発現ベースの *in vitro* 発達神経毒性アッセイの設計を導くためのバイオインフォマティクスの枠組みを開発した。神経発生に関与し、1対1の相同性を示すラット、マウス、ヒトの遺伝子を選択し、これらの遺伝子内の相同なエクソンを同定した。PCRプライマーセットをこれらのオルソログエクソン内に設計し、その特異性を *in silico* で評価した。ラット、マウス、ヒトのPCRプライマーセットの性能と特異性は、次に実験的に確認された。最後に、神経毒(Chlorpyrifos および Chlorpyrifos oxon)に *in vitro* で暴露した CGC の RT-qPCR 解析により、選択した遺伝子のほとんどで、発現レベルの変動が確認された。この遺伝子と標的配列を選択するバイオインフォマティクスの枠組みは、発達神経毒性アッセイにおける転写バイオマーカーの同定や、異なる哺乳類種の実験モデル間での遺伝子発現データの比較を容易にする可能性があります。

Brain development involves a series of intricately choreographed neuronal differentiation and maturation steps that are acutely vulnerable to interferences from chemical exposures. Many genes involved in neurodevelopmental processes show evolutionarily conserved expression patterns in mammals and may constitute useful indicators/biomarkers for the evaluation of potential developmental neurotoxicity. Based on these premises, this study developed a bioinformatics framework to guide the design

of a gene expression-based *in vitro* developmental neurotoxicity assay targeting evolutionary conserved genes associated with neuronal differentiation and maturation in rat cerebellar granule cells (CGCs). Rat, mouse and human genes involved in neurodevelopment and presenting one-to-one orthology were selected and orthologous exons within these genes were identified. PCR primer sets were designed within these orthologous exons and their specificity was evaluated *in silico*. The performance and specificity of rat, mouse and human PCR primer sets were then confirmed experimentally. Finally, RT-qPCR analyses in CGCs exposed *in vitro* to well-known neurotoxicants (Chlorpyrifos and Chlorpyrifos oxon) uncovered perturbations of expression levels for most of the selected genes. This bioinformatics framework for gene and target sequence selection may facilitate the identification of transcriptional biomarkers for developmental neurotoxicity assays and the comparison of gene expression data across experimental models from different mammalian species.

Research article

***Richardia brasiliensis* Gomes: phytochemical characterization, antiproliferative capacity and *in vitro* and *in vivo* toxicity**

Rafaela Castro Dornelles, Camille Gaube Guex, Rachel de Lima, Daniele Rubert Nogueira-Librelo, ... Liliane de Freitas Bauermann

Article 105221

Richardia brasiliensis はポアイアブランカとして知られ、ブラジル全土に広く分布し、民間療法に利用されている薬用種である。しかし、その毒性に関する研究はほとんどなく、その生物学的活性についてもほとんど知られていない。本研究では、その植物化学的化合物を調査し、*in vitro* および *in vivo* 毒性を評価し、抗増殖活性を決定することを目的とした。UHPLC-ESI-HRFTMS により植物化学的特性評価を行い、異なる腫瘍細胞株における抗増殖活性を分析した。*In vitro* 毒性は PBMC 細胞で、*in vivo* 急性毒性および反復投与毒性は OECD ガイドラインに準じて評価した。その結果、有意な化合物としてアルカロイド類とテルペン類が同定された。抗増殖活性については、ヒトメラノーマ株はその生存率を約 95% 減少させた。*In vitro* 毒性では、抽出物は PBMC の生存率を維持したが、高濃度では dsDNA 量の産生を増加させることが可能であった。*In vivo* 試験では、死亡率や毒性の兆候は見られなかった。血液学的および生化学的パラメータに見られる変化は、この種の標準的な範囲内である。この結果は、*R. brasiliensis* が腫瘍細胞株に対して優れた効果を持つことを示している。しかし、より高濃度での毒性に関するさらなる研究が必要である。

Richardia brasiliensis, known as *poaia branca*, is a medicinal species widely distributed throughout Brazil and used in folk medicine. However, studies on its toxicity are practically non-existent, and little is known about its biological activity. This

study aimed to investigate its phytochemical compounds, assess its *in vitro* and *in vivo* toxicities, and determine its antiproliferative activity. UHPLC-ESI-HRFTMS performed the phytochemical characterization, and the antiproliferative activity was analyzed in different tumor cell lines. *In vitro* toxicity was evaluated in PBMC cells, and *in vivo* acute and repeated dose toxicity was evaluated according to OECD guidelines. It was identified alkaloids and terpenes as significant compounds. Regarding its antiproliferative activity, the human melanoma strain decreased its viability by about 95%. *In vitro* toxicity showed that the extracts maintained the viability of PBMCs; however, higher concentrations were able to increase the production of dsDNA quantity. *In vivo* tests showed no mortality nor signs of toxicity; the alterations found in hematological and biochemical parameters are within the standards for the species. The results indicate that *R. brasiliensis* has a good effect against the tumor cell line; still, more studies on its toxicity at higher concentrations are needed.

Research article

Acute and sub chronic toxicity studies with herbal pain relieving formula (Rhuleave-K™) in rats

Benny Antony, Merina Benny, Binu T. Kuruvilla, Nishant Kumar Gupta, Sherina Jacob
Article 105214

Rhuleave-K™は、Curcuma longa エキス、Boswellia serrata エキス、黒ゴマ油を独自に配合したものです。急性毒性は、OECD ガイドライン 423 に従って評価しました。Rhuleave-K™を 2000 mg/kg で一晩絶食させた雌ラットに与えました。臨床的な異常の兆候と死亡率を 14 日間毎日観察した。OECD ガイドライン 408 に従って、100、500 および 1000 mg/kg/日の Rhuleave-K™をラットに与えて亜慢性毒性を調査しました。90 日間の飼育後、血液学および生化学的パラメータを分析した。また、すべての主要な臓器の病理学的検査も行いました。急性毒性試験において、最大投与量 2000 mg/kg では、いずれのラットにも毒性に関する臨床的徴候は認められなかった。LD50 は、ラットの>2000 mg/kg として計算されました。最大投与量の 1000 mg/kg で 90 日間反復投与した場合、対応するコントロールと比較して、ラットに観察可能な毒性作用は生じませんでした。投与したラットの血液学および生化学プロファイルは、対照動物と同様であり、その差は有意ではなかった(p > 0.05)。また、対照群および投与群の主要臓器の病理組織学的検査は正常であった。本研究では、Rhuleave-K™の NOAEL は、ラットの 1 日 1000 mg/kg と算出された。

Rhuleave-K™ is a proprietary combination of *Curcuma longa* extract, *Boswellia serrata* extract and black sesame seed oil. Acute toxicity was evaluated as per OECD guidelines 423. Rhuleave-K™ was fed at 2000 mg/kg to overnight fasted female rats. Clinical signs of abnormality and mortality was observed

daily for 14 days. Sub-chronic toxicity was studied by feeding Rhuleave-K™ at 100, 500 and 1000 mg/kg/day to rats as per OECD guidelines 408. After 90 days feeding, hematological and biochemical parameters were analyzed. Histopathology of all the major organs was also studied. In the acute toxicity study, there was no clinical sign of toxicity in any of the rats at maximum dose of 2000 mg/kg. The LD50 was computed as >2000 mg/kg in rats. The repeated dosing of Rhuleave-K™ at the maximum dose level of 1000 mg/kg for 90 days did not induce any observable toxic effects in rats, when compared to its corresponding control. The hematology and biochemistry profiles of treated rats were similar to control animals and difference was non-significant ($p > 0.05$). The histopathology of major organs of all the control and treated animals was normal. In this study the NOAEL for Rhuleave-K™ was calculated as 1000 mg/kg daily in rats.

Research article

Toxicological assessment of enzyme-treated *Zizania latifolia* extract: Oral toxicology and genotoxicity in rats

Se-Ho Park, Cho Young Lim, Joo Myung Moon, Jung Eun Gwag, ... Seun-Ah Yang

Article 105220

[Download PDF](#)

Zizania latifolia Turcz. は東南アジアで古くから食用として利用されてきた。また、*Z. latifolia* の穀物、茎、葉およびその主要成分であるトリシンは、その生物活性を明らかにするために研究されてきた。以前、我々は *Z. latifolia* の地上部を酵素混合物を用いて加水分解し、*Z. latifolia* 抽出物のトリシン含有量を最大にすることを試みた。しかし、酵素処理 *Z. latifolia* 抽出物 (ETZL; DermaNiA™) の安全性はまだ明らかにされていない。本研究では、ETZL の毒性学的可能性を評価するために、*in vivo* 90 日間反復投与評価および遺伝毒性試験を実施した。ETZL は、細菌逆変異試験、*in vitro* 染色体異常試験および *in vivo* 小核試験において遺伝毒性を示さなかった。さらに、ETZL の高用量投与 (5000 mg/kg 体重 (bw)/日) を 90 日間行い、4 週間の回復期間を置いた雄ラットまたは雌ラットの体重、血液学的および血清学的パラメータに変化は見られなかった。試験群では、森林胃、腎臓及び副腎に有意な変化が認められたが、回復群ではこれらの変化、あるいは回復傾向は観察されなかった。これらのデータから、ラットにおける無毒性レベルは 1250 mg/kg bw/day と決定された。

Zizania latifolia Turcz. has long been used as a food source in Southeast Asia. The grains, stems, and leaves of *Z. latifolia* and its major component, tricin, have also been studied to determine their biological activities. Previously, we hydrolyzed the aerial part of *Z. latifolia* using an enzyme mixture to maximize the tricin content of the *Z. latifolia* extract. However, the safety of enzyme-treated *Z. latifolia* extract (ETZL; DermaNiA™) has not yet been determined. In this study, we performed an *in vivo* 90-

day repeated-dose evaluation and genotoxicity study to assess the toxicological potential of ETZL. EZTL did not exhibit genotoxicity in the bacterial reverse mutation test, *in vitro* chromosomal aberration assay, or *in vivo* micronucleus test. Moreover, no changes in body weight or hematological and serum biological parameters were observed in male or female rats under high-dose EZTL treatment (5000 mg/kg body weight (bw)/day) for 90 days with a 4-week recovery period. Significant changes were noted in the forestomach, kidneys, and adrenal glands in the test groups, but these changes, or tendency for recovery, were not observed in the recovery group. Based on these data, the no adverse effect level was determined to be 1250 mg/kg bw/day in rats.

Research article

***In vitro* and *in vivo* evaluation of probiotic potential and safety assessment of *Bacillus coagulans* SKB LAB-19 (MCC 0554) in humans and animal healthcare**

Khushal Chaudhari, Mahalaxmi Mohan, Parag Saudagar, Chetna Sable, ... Dattatray Bedade

Article 105218

Bacillus coagulans はグラム陽性で芽胞を形成する高乳酸産生菌であるが、商業的応用のためには、分離菌株のプロバイオティクスと安全性評価を検討することが必要である。本研究では、SKB LAB-19 の酵素生産性、抗菌性、pH/胆汁酸塩耐性、温度安定性、スイスアルビノマウスおよびウィスターラットにおける止瀉活性およびマウスにおける急性経口毒性についてスクリーニングすることを目的としている。その結果、SKB LAB-19 は 8 種類の酵素を生産し、*E. coli* および *C. perfringens* に有効で、胆汁酸塩 (0.3%w/v)/胃の pH (2.5) に耐性があり、40~90℃で安定で、細胞に対して無毒なことが示された。SKB LAB-19 は安全であり、大腸菌とヒマシ油による下痢を回復させる有望な結果を示した。病理組織学的研究では、損傷した粘膜上皮細胞を修復し、大腸の杯細胞の完全性を向上させることが示された。SKB LAB-19 は、血中の免疫グロブリンを増加させ、脾臓と胸腺の重量を増加させるという免疫調節効果を示した。また、SKB LAB-19 は、体外抗酸化活性 (82.93%)、還元能、アスコルビン酸自動酸化抑制効果 (94.62%) を有意に示しました。これらの予備的結果は、SKB LAB-19 が安全であり、ヒトおよび動物医療において有効なプロバイオティクスおよび下痢止め剤として使用できる可能性があることを示唆した。

Bacillus coagulans is Gram positive, spore forming and high lactic acid producing bacteria; however, probiotic and safety assessment of the isolated strain need to be investigated for commercial applications. Current study aimed to screen SKB LAB-19 for potential probiotic characteristics *viz.* enzyme production, antimicrobial properties, pH/bile salt tolerance, temperature stability, antidiarrheal activity in Swiss albino mice and Wistar rats; and acute oral toxicity in mice. The results showed that, SKB LAB-19

produces eight potential enzymes, effective against *E. coli* and *C. perfringensis*, tolerant to bile salt (0.3%w/v)/gastric pH (2.5), stable at 40–90 °C and nontoxic to cells. SKB LAB-19 was found to be safe and displayed promising results to reverse *E. coli* and castor oil induced diarrhoea. Histopathological studies showed repair to damaged mucosal epithelium cells and improves integrity of the goblet cells of colon. SKB LAB-19 showed immunomodulatory effects with increased immunoglobulins in blood and augmented weight of spleen and thymus. In addition, SKB LAB-19 showed significant *in-vitro* antioxidant activity (82.93%), reducing capacity and ascorbate auto-oxidation inhibition effect (94.62%). These preliminary results suggested that, SKB LAB-19 was found to be safe and has the potential to be used as effective probiotic and anti-diarrhoeal agent in humans and animal healthcare.

Research article

Pharmaceutical excipients with potential to cause adverse effects in paediatric nasal medicines

Ana N. Stjepanovic, Nemanja B. Todorovic, Tamara Z. Tesic, Zoran S. Komazec, ...
Mladena N. Lalic-Popovic
Article 105225

医薬品添加物の中には、副作用、添加物に関連した相互作用および/または禁忌を引き起こす可能性のあるものがあります。小児という特殊な集団の特性により、一般に安全と考えられている物質にも副作用が生じる可能性がある。そこで、非 EU 加盟国であるセルビアと EU 加盟国であるクロアチア、スロベニアにおいて、小児用として承認された鼻腔外用薬の割合と、これらの製品における効果既知の賦形剤(EKE)の普及率と表示を比較しました。本試験は認可後の安全性試験として企画され、欧州医薬品庁(EMA)の勧告に基づき賦形剤の安全性が検討されました。3カ国で登録されている鼻用外用薬の9割以上が小児用として承認されており、その小児用医薬品の半数以上が副作用を引き起こす可能性のある EKE を含有していました。塩化ベンザルコニウムは、セルビア、クロアチア、スロベニアでそれぞれ 52.38%、55.81%、59.09%の製品で検出されました。プロピレングリコール、ベンジルアルコール、エタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ホウ酸も少数の分析対象製剤に含まれていました。3カ国とも EKE ラベルの不備が多数検出され、医療従事者が適切な患者カウンセリングを行うために必要な情報を入手する妨げになっています。小児用鼻用医薬品の PL と SmPC の改訂が推奨される。

Some pharmaceutical excipients may cause adverse reactions, excipient-related interactions and/or contraindications. Due to the unique characteristics of the paediatric population, adverse effects may occur to substances generally thought safe. The proportion of topical nasal medicines approved for paediatric use and the prevalence and

labelling of excipients with known effect (EKE) in these products were compared in Serbia as a non-EU country and Croatia and Slovenia as EU countries. The study was designed as a post-authorization safety study and safety of excipients was considered in accordance with recommendations of the European Medicines Agency (EMA). More than 90% of topical nasal medicines registered in the three countries were approved for paediatric use and more than half of these paediatric medicines contained EKE that may cause adverse effects. Benzalkonium chloride was found in 52.38%, 55.81% and 59.09% of these products in Serbia, Croatia and Slovenia, respectively. Propylene glycol, benzyl alcohol, ethanol, methyl paraben, propyl paraben and boric acid were also present in a few analysed preparations. A significant number of EKE labelling deficiencies were detected in all three countries, hindering healthcare professionals' access to information needed for adequate patient counselling. A revision of the nasal paediatric medicines' PLs and SmPCs is recommended.

Research article

The ability of sweat and buffer solutions to reduce hexavalent chromium of relevance for leather extraction

Alexandra Wright, Lila Laundry-Mottiar, Yolanda S. Hedberg

Article 105222

欧州連合は 2015 年に革に含まれる六価クロム (Cr(VI)) の量を制限したが、Cr なめし革による皮膚アレルギーの症例は減少していない。標準的な抽出方法は、皮革中の生物学的利用可能な六価クロムの予想量を過大または過小評価するとの批判がある。本研究では、pH4.7、6.5、8.0 の人工汗液 (ASW)、pH8.0 のリン酸緩衝液 (PB) の 4 種類の抽出液について、6 価クロムの低減または保存能力を評価することを目的とする。それぞれの溶液に 6 価クロムを添加し、時間の関数としてインキュベートし、回収された 6 価クロムを測定することにより検討した。これらの溶液は、6 価クロムとインキュベートする前に、6 価クロムを含まない植物タンニンなめし革 (VTL) にあらかじめ暴露しておいた。放出された植物タンニン種は 6 価クロムを強く還元し、24 時間後にはすべての溶液で 4000 μ g/L まで添加した 6 価クロムが減少したが、1 時間後の抽出溶液では、pH6.5 以上ではまだ 6 価クロムが検出されることが確認された。したがって、抽出溶液中の 6 価クロムの還元は、時間、pH、および共放出皮革種の存在に依存するプロセスである。すべての抽出液、特に PB は、革の表面に存在する 6 価クロムを過小評価する可能性がある。

The European Union restricted the amount of hexavalent chromium (Cr(VI)) in leather in 2015, but skin allergy cases due to Cr-tanned leather are not declining. Standardized extraction methods have been criticized to both over- and underestimate the expected amount of bioavailable Cr(VI) in leather. This study aims to evaluate the ability of four

extraction solutions to reduce or preserve Cr(VI): artificial sweat solutions (ASWs) of pH 4.7, 6.5, and 8.0, and phosphate buffer (PB) of pH 8.0. This was investigated by incubating each solution with added Cr(VI) as a function of time, and then measuring the recovered Cr(VI). All solutions, especially PB, preserved Cr(VI) for 24 h. These solutions were also pre-exposed to Cr-free vegetable-tanned leather (VTL) before incubation with Cr(VI). Released vegetable tannin species strongly reduced Cr(VI), with up to 4000 µg/L added Cr(VI) reduced in all solutions after 24 h. However, after 1 h, Cr(VI) was still detectable in extraction solutions at pH 6.5 and above. The reduction of Cr(VI) in relevant extraction solutions is hence a process dependent on time, pH, and the presence of co-released leather species. All extraction solutions, but least PB, have the potential to underestimate any Cr(VI) present on the surface of leather.

Research article

Application of a new approach method (NAM) for inhalation risk assessment

Tharacad Ramanarayanan, Arpad Szarka, Sheila Flack, Paul Hinderliter, ... Douglas Wolf

Article 105216

[Download PDF](#)

米国環境保護庁 (USEPA) をはじめとする規制当局は、化学物質のリスク評価における脊椎動物の使用を減らすために、ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験や *in silico* モデリングを活用することに取り組んできた。Source-to-Outcome の枠組みを用いて、関連するエアロゾルの特性、呼吸器被ばく線量モデリング、およびヒト呼吸器上皮組織を用いた *in vitro* 試験から得られたエンドポイントに基づいて、吸入リスク評価のためのヒト等価濃度 (HEC) を推定する新しい数学的手順が開発された。この手順では、計算流体粒子力学 (CFPD) モデルと単純なクリアランスモデルを組み合わせて推定した吸入路の様々な部位での保持線量を使用した。曝露の影響は、*in vitro* 試験から得られた。曝露の大きさと外部エアロゾル液滴の粒径分布 (PSD) は、それぞれ USEPA が公表した単位曝露量と公表されたモニタリング調査から得られたものである。Source-to-Outcome 法では、外部および内部の曝露指標を毒性経路に組み込んでいる。次に、これらの情報を統合して、広域殺菌剤であるクロタロニル (CTN) を含む製品に曝露される農業従事者のリスク評価を実施した。この研究で検討された 3 つの異なる PSD の HEC は、鼻呼吸と口呼吸で 0.043 から 0.112 mg-CTN/L の範囲であった。これらの値を、6 つの代表的な散布シナリオにおける 1 日平均の推定曝露濃度と比較した。その結果、暴露マージン (MOE) は、適用シナリオにより 230 から 70,000 の範囲となった。ヒトの *in silico* とヒトの *in vitro* を組み合わせたこの新しい評価方法 (NAM) は、齧歯類試験からの外挿に伴う典型的な不確実性とそれに伴う種間トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの違いを解消するものであった。種内トキシコダイナミクスとトキシコキネティクスは、依然として関連性があり、吸入リスク評価で使用する必要がある可能性がある。本研究で示された

NAM は、化学物質に特化したものではなく、あらゆる細胞毒性呼吸器刺激性物質のエアロゾル粒子に曝される可能性のある作業員や傍観者の吸入リスク評価を行うために適用することが可能であると考えられる。

The US Environmental Protection Agency (USEPA) and other regulatory authorities have been working to utilize *in vitro* studies with human cells and *in silico* modelling to reduce the use of vertebrate animals for evaluating chemical risk. Using the Source-to-Outcome framework, a novel mathematical procedure was developed to estimate the human equivalent concentration (HEC) for inhalation risk assessment based upon the relevant aerosol characterization, respiratory dosimetry modelling, and endpoints derived from an *in vitro* assay using human respiratory epithelial tissue. The procedure used the retained doses at the various areas of the inhalation tract estimated from a computational fluid-particle dynamics (CFPD) model coupled with a simple clearance model. The effect of exposure was derived from an *in vitro* assay. The magnitude of exposure and the particle size distributions (PSDs) of the external aerosol droplets were obtained from Unit Exposure values published by the USEPA and published monitoring studies, respectively. The Source-to-Outcome approach incorporates external and internal exposure metrics with the toxicity pathway. The information was then integrated to conduct a risk assessment for agricultural operators exposed to products containing chlorothalonil (CTN), a broad-spectrum fungicide. The HECs for three different PSDs considered in this work ranged from 0.043 to 0.112 mg-CTN/L for nasal and oral breathing. These were compared with the estimated average daily exposure concentration for six representative application scenarios. The resulting margins of exposure (MOEs) ranged from 230 to 70,000 depending on the application scenario. This New Assessment Method (NAM) that combined human *in silico* and human *in vitro* methods, eliminated the typical uncertainties associated with extrapolation from rodent studies, with their associated interspecies toxicokinetics and toxicodynamics differences. The intraspecies toxicodynamics and toxicokinetics, are still relevant and may need to be used in an inhalation risk assessment. The NAM presented in this work is not chemical-specific and may be applied to conduct an inhalation risk assessment for workers as well as bystanders who could be exposed to aerosol particles of any cytotoxic respiratory irritant.

Short communication

Preclinical safety evaluation of the ethanolic extract from the aerial parts of *Gomphrena celosioides* Mart. in rodents

Luis Fernando Benitez Macorini, Rafael Souza Maris, Thiago Chaves Teixeira, Caren

天然鎮痛剤として用いられている薬用植物 *Gomphrena celosioides* (EEGC) のエタノール抽出物の毒性学的可能性について、ネズミの急性および亜急性毒性モデルで検討した。急性毒性試験では、Wistar ラットの雌雄に 2000 mg/kg の EEGC を経口投与し、亜急性毒性試験では Swiss マウスに 75、150 または 300 mg/kg の EEGC を投与した。EEGC を 2000 mg/kg のみ投与した動物では、毒性の臨床的徴候は認められず、LD₅₀ はこの投与量より高いことが示された。EEGC を繰り返し投与しても、有害な臨床症状や標的組織の病変は認められなかった。EEGC の投与量は、Globally Harmonized System の分類によれば、最も毒性の低い、あるいは無毒な Category 5 に分類される。

The toxicological potential of the ethanolic extract from *Gomphrena celosioides* (EEGC), a medicinal plant used as a natural analgesic, was investigated in acute and subacute toxicity models in rodents. For the acute toxicity test, 2000 mg/kg of EEGC was administered orally to male and female Wistar rats, while Swiss mice received 75, 150 or 300 mg/kg of EEGC for the subacute toxicity test. Animals treated with an only dose of 2000 mg/kg EEGC showed no clinical signs of toxicity, indicating that the LD₅₀ is higher than this dose. The repeated treatment with EEGC did not cause adverse clinical signs, or lesions in target tissues. According to the Globally Harmonized System of classification, the EEGC dosages can be in Category 5 which is the least toxic or non-toxic one.

Erratum

Corrigendum to “An OECD TG 428 study ring trial with 14C-Caffeine demonstrating repeatability and robustness of the dermal absorption in vitro method” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 132 (2022) 105184]

Felix M. Kluxen, Styliani Totti, Wilfred Maas, Frank Toner, ... Christiane Wiemann

Article 105213

[Download PDF](#)