

Editorial Board

Article 105350

[Download PDF](#)

Review article

SCCS scientific opinion on Butylated hydroxytoluene (BHT) - SCCS/1636/21

SCCS Members, Berit Granum (rapporteur), Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, ... Natalie von Goetz

Article 105312

引用される意見書

SCCS (消費者安全に関する科学委員会)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT) に関する科学的意見、2021 年 9 月 27 日暫定版、2021 年 12 月 2 日最終版、SCCS/1636/21。

Opinion to be cited as

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), scientific opinion on Butylated hydroxytoluene (BHT), preliminary version of September 27, 2021, final version of December 2, 2021, SCCS/1636/21.

Review article

Critical endpoints of PFOA and PFOS exposure for regulatory risk assessment in drinking water: Parameter choices impacting estimates of safe exposure levels

Angie Perez, Michael Lumpkin, Tiffany Kornberg, Allison Schmidt

Article 105323

USEPA は、PFOA と PFOS の飲料水に関する暫定的な健康勧告 (iHA) を発表しました。臨界効果、毒性ポイントオブデパーチャー (PoD)、ベンチマーク用量 (BMD)、薬物動態 (PK) モデルの摂取量への外挿、および不確実性要因の使用について選択した結果、PFOS および PFOA の iHA は 70 ppt から 0.04-0.2 ppt に引き下げられた。このレビューでは、iHA 値の変化に影響を与える iHA 導出の主要なステップを取り上げ、iHA 導出の信頼性を高めるための解析とモデリングの変更、および臨床的に有害な範囲の血清抗体 PoD を導出するための免疫毒性の重要なエンドポイントデータと関連する BMD モデリングの再評価を提案します。ヒトの摂取量に

関する経験的な PK モデリングから生物学的な現実性を捉えるプラットフォームへの移行は、モデル最適化された摂取量に影響を与える PFAS の除去をより正確に反映します。iHA を導出するために使用された子宮内および新生児の暴露は、影響を受けやすい集団を表しているため、ヒトの変動に関する不確実性係数(UF)は再考されるべきです。iHA の導出には含まれないが、飲料水の最大汚染物質レベル目標(MCLG)の技術評価では、がんが考慮された。我々は、飲料水の規制プロセスが国家標準に進むにつれて再評価を必要とする、がん疫学データの弱点を議論する。

USEPA issued drinking water interim health advisories (iHA) for PFOA and PFOS. The Agency's choice for critical effect, toxic point-of-departure (PoD), benchmark dose (BMD), pharmacokinetic (PK) model extrapolation to ingested dose, and use of uncertainty factors, resulted in the iHA for PFOS and PFOA being lowered from 70 ppt to 0.04–0.2 ppt. This review addresses key steps in the iHA derivation that influence changes in iHA values and suggests analysis and modeling changes for higher confidence in the iHA derivation, and re-evaluation of critical endpoint data for immunotoxicity and associated BMD modeling to derive a serum antibody PoD in the clinically adverse range. Movement from empirical PK modeling of ingested human dose to a platform that captures biological realism will more accurately reflect PFAS elimination, which impacts model-optimized ingested dose. The uncertainty factor (UF) for human variability should be reconsidered, as *in utero* and neonate exposures used to derive the iHA represent the likely susceptible populations. Although not part of the iHA derivation, cancer was considered in the drinking water maximum contaminant level goal (MCLG) technical evaluation. We discuss weaknesses in the cancer epidemiological data that require re-evaluation as the drinking water regulation process proceeds to a national standard.

Review article

Propylene glycol, skin sensitisation and allergic contact dermatitis: A scientific and regulatory conundrum

Mark A. Pemberton, Ian Kimber

Article 105341

[Download PDF](#)

プロピレングリコール(PG)は、医薬品、化粧品、香料、パーソナルケア製品に広く使用されています。PG は、化学品の分類および表示に関する世界調和システム(GHS)では有害物質として分類されていないが、アレルギー性接触皮膚炎(ACD)に関しては、興味深い科学および規制の難問を投げかけている。本稿では、PG による皮膚感作性予測試験の結果と、ACD に関する臨床的エビデンスについて概説する。ヒトにおけるパッチテストでは、PG は特定の条件下で弱いアレルゲンとなる可能性があり、基礎的・前駆的な皮膚疾患がない被

験者では、ACD のまれな原因であることが指摘されています。これとは対照的に、PG は、モルモットやマウスモデル(局所リンパ節アッセイなど)、皮膚感作に至る経路の様々な主要イベントを測定する有効な *in vitro* 試験法、ヒトでの予測法(ヒト反復侮辱パッチおよびヒト最大化試験)などの皮膚感作に関する予測毒性試験で陰性であることが明らかになった。我々は、この興味深い矛盾の科学的根拠を探るため、*in vitro*、動物およびヒトの予測試験法において普遍的に陰性である既知の接触アレルゲンは、間違いなく存在しないことを認識することにする。

Propylene glycol (PG) has widespread use in pharmaceuticals, cosmetics, fragrances and personal care products. PG is not classified as hazardous under the Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) but poses an intriguing scientific and regulatory conundrum with respect to allergic contact dermatitis (ACD), the uncertainty being whether and to what extent PG has the potential to induce skin sensitisation. In this article we review the results of predictive tests for skin sensitisation with PG, and clinical evidence for ACD. Patch testing in humans points to PG having the potential to be a weak allergen under certain conditions, and an uncommon cause of ACD in subjects without underlying/pre-disposing skin conditions. In clear contrast PG is negative in predictive toxicology tests for skin sensitisation, including guinea pig and mouse models (e.g. local lymph node assay), validated *in vitro* test methods that measure various key events in the pathway leading to skin sensitisation, and predictive methods in humans (Human Repeat Insult Patch and Human Maximisation Tests). We here explore the possible scientific basis for this intriguing inconsistency, recognising there are arguably no known contact allergens that are universally negative in, *in vitro*, animal and human predictive tests methods.

Discussion

Rebuttal of the commentary "Correct calculations of a "safe" daily dose of raw materials for homeopathic remedies

Marie-Luise Buchholzer

Article 105326

Research article

Adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy products: What are toxicity studies in non-human primates showing us?

Paul Baldrick, Brian McIntosh, Mayuri Prasad

Article 105332

アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いた遺伝子治療薬の多くが臨床開発を開始し、一部は販売承認も得ている。しかし、非臨床試験や臨床試験で知識が深まるにつれて、その使用によって様々な実際の、理論的な安全性の問題が生じることが明らかになってきた。本レビューでは、2017年から2021年の期間において、AAVベースの遺伝子治療製品を様々な異なる投与経路で使用した非ヒト霊長類(NHP)におけるGLP(Good Laboratory Practice)準拠の毒性試験19件の結果、対照と異なる試験所見がない、または非悪性であると考えられる所見から実際の毒性があり、臨床における慎重なモニタリングが強調される変化まで様々でした。同様の結果は、NHPを用いた多くの公表された毒性試験のレビューからも見出されました。後根神経節(DRG)および末梢神経毒性、肝毒性、有害な免疫原性、そしてより低い程度ではあるが挿入型変異原性、さらに眼科治療薬候補の有害炎症などその他の許容できない所見を評価する役割を持つ研究であることが確認された。全体として、NHPにおける毒性(および生体内分布)試験は、臨床に入る前のAAVベースの遺伝子治療製品の安全性評価の重要な部分であることが示された。

A number of adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy products have entered clinical development, with a few also reaching marketing approval. However, as our knowledge of them grows from nonclinical and clinical testing, it has become apparent that various actual and theoretical safety issues can arise from their use. This review of 19 Good Laboratory Practice (GLP)-compliant toxicity studies in non-human primates (NHPs) with AAV-based gene therapy products via a variety of different dose routes in the period 2017–2021 showed results ranging from no study findings different from controls, or findings considered to be non-adverse, to actual toxicity, with changes highlighting careful monitoring in the clinic. Similar findings were found from a review of a number of published toxicity studies in NHPs. It was confirmed that studies have a role in evaluating for dorsal root ganglion (DRG) and/or peripheral nerve toxicity, hepatotoxicity, adverse immunogenicity and, to a lesser degree, insertional mutagenesis as well as other potential unacceptable findings such as adverse inflammation for ocular therapy candidates. Overall, it was demonstrated that toxicity (and biodistribution) studies in NHPs are a vital part of the safety assessment of AAV-based gene therapy products prior to clinical entry.

Research article

Retrospective analysis of the potential use of virtual control groups in preclinical toxicity assessment using the eTOX database

Peter S.R. Wright, Graham F. Smith, Katharine A. Briggs, Robert Thomas, ... Andreas Bender

Article 105309

[Download PDF](#)

前臨床毒性試験において、背景データ(HCD)に基づく仮想対照群(VCG)は、動物使用量を削減する可能性があります。ケーススタディとして、我々は、eTOX データベースにおいてラットまたはイヌで報告された 28 の選択された病理組織所見の治療関連性に、Concurrent Control Groups(CCG)を VCG に置き換えた場合の影響をレトロスペクティブに分析しました。CCG または CCG との共変量類似度を変化させた VCG を用いた治療関連性の統計的予測を、オリジナルの毒物学者による報告書の指定と比較し、一致度の変化を研究結果の変化の定量化に利用するという新しい方法を開発した。一般に、CCG を最も類似度の高い VCG(同じ種、株、性別、投与経路、車両)に置き換えた場合に、最も高い一致度が得られた。例えば、ラットの所見に対するバランス精度は、0.704(CCG に基づく予測)対 0.702(VCG に基づく予測)でした。さらに、治療関連性の識別をより悪くする共変量を特定した。これは、CCGs と比較して HCD で罹患率の乖離が大きくなっていることと関連していた。治療関連性を正確に同定するための適切な VCG を構築するためには、動物の年齢や試験施設などの試験の詳細を含む動物個体レベルでのデータを収集する今後のデータベースが必要である。

Virtual Control Groups (VCGs) based on Historical Control Data (HCD) in preclinical toxicity testing have the potential to reduce animal usage. As a case study we retrospectively analyzed the impact of replacing Concurrent Control Groups (CCGs) with VCGs on the treatment-relatedness of 28 selected histopathological findings reported in either rat or dog in the eTOX database. We developed a novel methodology whereby statistical predictions of treatment-relatedness using either CCGs or VCGs of varying covariate similarity to CCGs were compared to designations from original toxicologist reports; and changes in agreement were used to quantify changes in study outcomes. Generally, the best agreement was achieved when CCGs were replaced with VCGs with the highest level of similarity; the same species, strain, sex, administration route, and vehicle. For example, balanced accuracies for rat findings were 0.704 (predictions based on CCGs) **VS.** 0.702 (predictions based on VCGs). Moreover, we identified covariates which resulted in poorer identification of treatment-relatedness. This was related to an increasing incidence rate divergence in HCD relative to CCGs. Future databases which collect data at the individual animal level including study details such as animal age and testing facility are required to build adequate VCGs to accurately identify treatment-related effects.

Research article

Semiquantitative sensitization safety assessment of extractable and leachables associated with parenteral pharmaceutical products

Frank Liu, Richard W. Hutchinson

Article 105335

非経口医薬品に含まれる抽出物および溶出物(E&L)は、患者の安全性を評価する必要がある。重要な安全性評価項目の一つは、局所的または全身的な感作性である。しかし、E&Ls の定量的な感作性安全性評価に関する規制ガイドラインは存在しない。そこで、非経口医薬品に関連する E&L の感作安全性評価を改良するために、半定量的な感作安全性評価ワークフローを開発した。このワークフローは、局所皮膚感作と全身感作安全性評価の 2 つの連続したステップで構成されている。局所皮膚感作のステップには 4 つの階層があります。このステップの出力は、局所感作の許容暴露レベル(AEL_{ls})であり、この安全閾値は局所感作安全性評価に使用することができる。導き出された AEL_{ls} から、ステップ 2 の全身感作性安全性評価は 2 階層で進行する。このワークフローの出力は、全身性感作の許容曝露量(AEL_{ss})の導出である。ヒトの 1 日当たりの推定曝露量(HDE)を AEL_{ss} と比較することにより、非経口投与時の E&L の感作安全性を決定するための曝露マージンが算出されます。今回の研究は、非経口医薬品に関連する E&L の感作性安全性評価のための科学的に堅牢なプロセスを開発するための最初の取り組みである。

Extractable and leachables (E&Ls) associated with parenteral pharmaceutical products should be assessed for patient safety. One essential safety endpoint is local or systemic sensitization. However, there are no regulatory guidelines for quantitative sensitization safety assessment of E&Ls. A semiquantitative sensitization safety assessment workflow is developed to refine the sensitization safety assessment of E&Ls associated with parenteral pharmaceutical products. The workflow is composed of two sequential steps: local skin sensitization and systemic sensitization safety assessment. The local skin sensitization step has four tiers. The output from this step is the acceptable exposure level for local sensitization (AEL_{ls}) and this safety threshold can be used for local sensitization safety assessment. From the derived AEL_{ls}, the systemic sensitization safety assessment at step 2 proceeds in 2 tiers. The output from this workflow is the derivation of acceptable exposure level for systemic sensitization (AEL_{ss}). When the estimated human daily exposure (HDE) is compared with the AEL_{ss}, the margin of exposure is calculated to determine the sensitization safety of E&Ls following parenteral administration. The current work represents an initial effort to develop a scientifically robust process for sensitization safety assessment of E&Ls associated with parenteral pharmaceutical products.

Research article

Statistical analysis of preclinical inter-species concordance of histopathological findings in the eTOX database

Peter S.R. Wright, Katharine A. Briggs, Robert Thomas, Graham F. Smith, ... Andreas Bender

前臨床試験における種間一致は、臨床試験における観察結果の予測性を高め、予期せぬ有害事象による薬剤の減少を抑制できる可能性があります。我々は、尤度比(LR)を用いて、eTOX データベースの 4 つの前臨床種における病理組織学的所見と標的臓器毒性の種間一致を定量化しました。これは、化合物曝露量($\Delta | C_{\max} | \leq 1$ log-unit)、反復投与期間、動物の性別が類似している研究間の所見のみを比較しながら行われました。その結果、HPATH オントロジーでコード化された病理組織学的所見の間に、これまで報告されていない 24 の有意な種間関連性を発見しました。強い正の一致($LR+ > 10$)が、強い負の一致($LR- < 0.1$)よりも多い関連性が確認された。最もポジティブな一致を示す上位 10 個の関連性のうち、60%は異なる病理組織学的所見の間で計算され、種間の病態の違いの可能性を示していた。また、標的臓器毒性の種間一致率は低いことが確認された。例えば、雌ラットとイヌの短期試験における肝毒性の一致は、平均 $LR+$ が 1.84、平均 $LR-$ が 0.73 であった。これは、アストラゼネカの 75 の候補薬について、げっ歯類と非げっ歯類の間で同様に低いコンコードランスが確認されたことから裏付けられた。この研究は、前臨床生物種間の統計的に有意な関連を新たに提供するものであるが、一致することは稀であり、特に所見のないもの同士の間での一致は稀であることを明らかにした。

Preclinical inter-species concordance can increase the predictivity of observations to the clinic, potentially reducing drug attrition caused by unforeseen adverse events. We quantified inter-species concordance of histopathological findings and target organ toxicities across four preclinical species in the eTOX database using likelihood ratios (LRs). This was done whilst only comparing findings between studies with similar compound exposure ($\Delta | C_{\max} | \leq 1$ log-unit), repeat-dosing duration, and animals of the same sex. We discovered 24 previously unreported significant inter-species associations between histopathological findings encoded by the HPATH ontology. More associations with strong positive concordance (33% $LR+ > 10$) relative to strong negative concordance (12.5% $LR- < 0.1$) were identified. Of the top 10 most positively concordant associations, 60% were computed between different histopathological findings indicating potential differences in inter-species pathogenesis. We also observed low inter-species target organ toxicity concordance. For example, liver toxicity concordance in short-term studies between female rats and dogs observed an average $LR+$ of 1.84, and an average $LR-$ of 0.73. This was corroborated by similarly low concordance between rodents and non-rodents for 75 candidate drugs in AstraZeneca. This work provides new statistically significant associations between preclinical species, but finds that concordance is rare, particularly between the absence of findings.

Research article

Plant extracts, polymers and new approach methods: Practical experience with skin sensitization assessment

Susanne N. Kolle, Melanie Flach, Marcus Kleber, David A. Basketter, ... Robert Landsiedel

Article 105330

[Download PDF](#)

過去 10 年間、皮膚感作性ハザードを特定する方法論に関する研究により、いくつかの非動物的方法が OECD 試験ガイドラインとして採用されました。しかし、個々の検証研究の化学的領域を超えた予測精度は、ほとんど検証されていないのが現状である。本研究では、12 種類の植物エキスと 15 種類の高分子材料について、in vitro および in chemico 法による皮膚感作性試験結果を報告し、入手可能な in vivo 皮膚感作性データとの比較を行った。8 種類の植物エキスは DPRA と h-CLAT で試験され、2 out of 3 アプローチにより 50% のバランス精度が得られた。SENS-IS で評価された 11 種類の植物抽出物のバランス精度は 88% でした。in vitro で結論が出なかった 5 つのポリマーを除いた残りのポリマーは、2 out of 3 アプローチで評価した結果、バランスのとれた精度は 63% でした。SENS-IS 法では、技術的に適用できないため 1 つの高分子材料を除いた場合、68% のバランスのとれた精度を示しました。限られた数に基づくものではありませんが、今回示された結果は、一部の物質サブグループが使用した方法の適用範囲にない可能性があり、ポジティブまたはネガティブな結果を受け入れる前に慎重な分析が必要であることを示しています。

Over the last decade, research into methodologies to identify skin sensitization hazards has led to the adoption of several non-animal methods as OECD test guidelines. However, predictive accuracy beyond the chemical domains of the individual validation studies remains largely untested. In the present study, skin sensitization test results from in vitro and in chemico methods for 12 plant extracts and 15 polymeric materials are reported and compared to available in vivo skin sensitization data. Eight plant extracts were tested in the DPRA and h-CLAT, with the 2 out of 3 approach resulting in a balanced accuracy of 50%. The balanced accuracy for the 11 plant extracts assessed in the SENS-IS was 88%. Excluding 5 polymers inconclusive in vitro, the remainder, assessed using the 2 out of 3 approach, resulted in 63% balanced accuracy. The SENS-IS method, excluding one polymeric material due to technical inapplicability, showed 68% balanced accuracy. Although based on limited numbers, the results presented here indicate that some substance subgroups may not be in the applicability domains of the method used and careful analysis is required before positive or negative results can be accepted.

Research article

Reduced specificity for the local lymph node assay for lipophilic chemicals: Implications for the validation of new approach methods for skin sensitization

Andreas Natsch, Nicole Kleinstreuer, David Asturiol

Article 105333

[Download PDF](#)

毒性学における New Approach Methodologies (NAM) のバリデーションには、有意義で正確な参照データが不可欠である。皮膚感作性については、ヒトパッチテストデータ、モルモットデータ、マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA) データなど、複数の参照データが利用可能である。LLNA と比較した場合、 $\text{LogP} \geq 3.5$ の親油性化学物質の *in vitro* および *in chemico* アッセイでは感度の低下が報告されており、h-CLAT OECD テストガイドラインにおける信頼性の制限を受ける結果となった。ここでは、この物理化学的範囲の化学物質について、LLNA データが適切な基準であるかどうかという問題を取り上げます。LLNA とヒトの参照データを比較した結果、LLNA の誤検出率は LogP 3.5 以上の化学物質で有意に高いことが示された。親油性化学物質を高用量で試験することで生じる刺激が、非特異的な細胞増殖を引き起こすというメカニズム仮説を提示した。また、*in vitro* および *in chemico* アッセイで陰性と判定された親油性化学物質については、LLNA に頼ることが必ずしも良い選択ではないことが示された。これらの結果は、この特定の LogP 範囲における NAM のバリデーションは、LLNA データのみではなく、参照データのより総合的な評価に基づくべきであることを示しています。

Meaningful and accurate reference data are crucial for the validation of New Approach Methodologies (NAMs) in toxicology. For skin sensitization, multiple reference datasets are available including human patch test data, guinea pig data and data from the mouse local lymph node assay (LLNA). When assessed against the LLNA, a reduced sensitivity has been reported for *in vitro* and *in chemico* assays for lipophilic chemicals with a $\text{LogP} \geq 3.5$, resulting in reliability restrictions within the h-CLAT OECD test guideline. Here we address the question of whether LLNA data are an appropriate reference for chemicals in this physicochemical range. Analysis of LLNA vs human reference data indicates that the false-discovery rate of the LLNA is significantly higher for chemicals with $\text{LogP} \geq 3.5$. We present a mechanistic hypothesis whereby irritation caused by testing lipophilic chemicals at high test doses leads to unspecific cell proliferation. The accompanying analysis indicates that for lipophilic chemicals with negative calls in *in*

vitro and *in chemico* assays, resorting to the LLNA is not necessarily a better option. These results indicate that the validation of NAMs in this particular LogP range should be based on a more holistic evaluation of the reference data and not solely upon LLNA data.

Research article

Re-evaluating the need for chronic toxicity studies with therapeutic monoclonal antibodies, using a weight of evidence approach

Hsiao-Tzu Chien, Helen Prior, Laura Andrews, Leon van Aerts, ... Peter van Meer

Article 105329

[Download PDF](#)

モノクローナル抗体 (mAb) の慢性適応症の登録をサポートするために、歴史的に 6 ヶ月毒性試験が実施されてきた。これまでの開発経験から、このクラスの安全性プロファイルは比較的穏やかでよく理解されており、ほとんどの毒性所見は薬理学に基づいて予測されている。我々は、mAb の長期安全性を評価するために 6 ヶ月毒性試験が必要かどうかを評価した。11 社から提出された 142 の mAbs について、First-in-Human (FIH)-有効性および慢性毒性試験に関するデータを共有した。動物の使用量を減らすために試験デザインをさらに最適化する機会が特定されました。71% の mAbs について、慢性毒性試験において、FIH-enabling 試験の結果と比較して、毒性がない、あるいは新たな毒性がないことが示されました。ヒトの安全性に懸念がある、あるいは試験デザインを変更するような新たな毒性は 13.5% のケースで確認され、7% が重大とみなされ、2% がプログラムの終了に至った。mAb が毒性を引き起こす全体的なリスクに影響を与える要因を考慮した、反復型の weight-of-evidence モデルが開発されました。このモデルにより、エビデンスに基づく正当化が可能となり、一部の mAb の後期臨床開発および登録をサポートするために 3 ヶ月毒性試験が十分であると考えられる時期を示唆した。

To support registration of monoclonal antibodies (mAbs) for chronic indications, 6-month toxicity studies have historically been conducted. Experience with mAb development has shown a relatively benign and well-understood safety profile for this class, with most toxicity findings anticipated based on pharmacology. We evaluated whether a 6-month toxicity study is necessary to assess the long-term safety of mAbs. Data on First-in-Human (FIH)-enabling and chronic toxicity studies were shared for 142 mAbs submitted by 11 companies. Opportunities to further optimize study designs to reduce animal usage were identified. For 71% of mAbs, no toxicities or no new toxicities were noted in chronic studies compared to FIH-enabling study findings. New toxicities of potential concern for human safety or that changed trial design were identified in 13.5% of cases, with 7% being considered critical and 2% leading to program termination. An iterative, weight-

of-evidence model which considers factors that influence the overall risk for a mAb to cause toxicity was developed. This model enables an evidence-based justification, suggesting when 3-month toxicity studies are likely sufficient to support late-stage clinical development and registration for some mAbs.

Research article

Dermal exposure and hair dye: Assessing potential bladder cancer risk from permanent hair dye

Sharlee L. More, Ernest S. Fung, Claire Mathis, Alexandra M. Schulte, Dana Hollins

Article 105331

染毛剤には、種類や色によってさまざまな化学物質が含まれています。染毛剤のパーマメント効果を得るために使用される一般的な第一中間化合物は、パラフェニレンジアミン (PPD) です。4-アミノビフェニル (4-ABP) は、消費者向け永久染毛剤から微量汚染物質 (おそらくパラフェニレンジアミン [PPD] 成分から) として検出されたと報告されています。複数の規制機関が、ヒトおよび実験動物における証拠に基づき、4-ABP をヒト膀胱発がん物質として指定していますが、Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) のみが、マウスに発生した肝腫瘍に基づき、4-ABP のがんリスク値を $0.03 \mu\text{g}/\text{日}$ と定めています。4-ABP を潜在的に含む永久染毛剤の個人使用による 4-ABP への曝露に関連する膀胱癌リスクを推定するために、仮想的な経皮リスク評価が実施された。消費者向け染毛剤に含まれる 4-ABP の濃度について、これまでに発表された実験室での分析によると、その濃度は検出限界以下から 8120ppb までの範囲にあることが示された。毛染めの経皮塗布による 1 日の全身曝露量 (SEDs) を推定するために、ヒトの頭皮表面積、最大皮膚付着量、毛染め保持係数、および経皮吸収パーセントの予防的推定値を使用した。推定された SED は、0.05 から 3000pg/日の範囲であった。安全マージン (MOS) は、NSRL と SED の比として計算され、10~570,000 の範囲であった。この研究の結果は、消費者向け染毛剤に含まれる 4-ABP への曝露によるヒトの膀胱がんのリスク上昇を示唆するものではありません。特に、消費者が (この評価モデルのように) 永久染毛剤を日常的に使用することは極めて考えにくいからです。

Hair dye products include a range of chemicals, depending on the type and color. A common primary intermediate compound used to achieve the permanent effect of hair dye is para-phenylenediamine (PPD). 4-aminobiphenyl (4-ABP) has reportedly been found as a trace contaminant (presumably from the para-phenylenediamine [PPD] ingredient) in consumer permanent hair dye. While several regulatory agencies have designated 4-ABP as a human bladder carcinogen based on evidence in humans and experimental animals, only the Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) have established a cancer risk value for 4-ABP of $0.03 \mu\text{g}/\text{day}$ based on liver tumors developed in mice. A hypothetical dermal risk assessment was performed to

estimate the bladder cancer risk associated with exposure to 4-ABP from personal use of permanent hair dye potentially containing incidental 4-ABP. Previously published laboratory analyses characterizing 4-ABP concentrations in consumer hair dyes indicate the concentrations can range from below the limit of detection to 8120 ppb. Precautionary estimates of human scalp surface area, maximum skin adherence, hair dye retention factor, and percent dermal absorption were used to estimate the daily systemic exposure doses (SEDs) from dermal application of hair dye. The estimated SEDs ranged from 0.05 to 3000 pg/day. A margin of safety (MOS) was calculated as the ratio of the NSRL to the SED and ranged from 10 to 570,000. The results of this study suggest that there is no indication of increased risk of bladder cancer in humans from exposure to 4-ABP in consumer hair dye, especially as it is extremely unlikely that a consumer would use permanent hair dye on a daily basis (as this assessment models).

Research article

Missing the mark -- new methods needed to detect and address high-risk pesticide residues in the global food supply

Charles Benbrook

Article 105328

[Download PDF](#)

規制当局が食品中の残留農薬が危険なリスクをもたらすかどうかを追跡するために使用する主な指標は、ある年に検査したサンプルのうち、米国では該当する許容値を超える残留農薬が、他のほとんどの国では最大残留基準値(MRLs)を超える残留農薬が含まれている割合です。DRI(ダイエタリーリスクインデックス)システムは、食品中の許容残留農薬レベルを管理する現在の政策が、高リスクの残留農薬を世界の食品供給からどの程度遠ざけているかを判断するために使用されます。米国の農薬データプログラム(PDP)と英国の食品基準庁(FSA)が作成した残留農薬データが利用されています。過去 10 年間で、2449 の食品サンプルに、適用される許容量または MRL を超える違反残留物が検出されました。このうち、約 60%は、規制当局が設定した食事摂取許容レベルに対して、食事リスクが低いか非常に低いものでした。逆に、US-PDP が検査した高リスクおよび超高リスクのサンプルのうち、適用される公差を超える残留物を含んでいたのは約 4%だけでした。したがって、現在の米国と英国の政策では、ほとんどの高リスク試料にフラグを立てることができず、低リスクまたは超低リスクの多くの試料の場合、より厳しい精査や不利な規制措置の引き金になっている。農薬による食事リスクを追跡し、段階的に低減する能力を強化するための推奨事項が提示されています。

The primary metric used by regulators to track whether pesticide residues in food pose worrisome risks is the percent of samples tested in a given year that contain residues above applicable tolerances in the US and Maximum Residue Limits (MRLs) in most

other countries. The Dietary Risk Index (DRI) system is used to determine the degree to which current policies governing allowed pesticide residue levels in food are keeping high-risk residues out of the global food supply. Residue data generated by the US Pesticide Data Program (PDP) and UK Food Standards Agency (FSA) are utilized. Over the last 10 years 2449 samples of food have contained violative residues over applicable tolerances or MRLs. Of these, about 60% posed low or very-low dietary risks relative to acceptable dietary intake levels set by regulators. Conversely, only about 4% of high- and very-high risk samples tested by the US-PDP contained residues above the applicable tolerance. Accordingly, current US and UK policies are failing to flag most high-risk samples and are triggering more intense scrutiny and/or adverse regulatory actions in the case of many samples posing low or very-low risks. Recommendations are offered to enhance the ability to track and incrementally reduce pesticide dietary risks.

Research article

The use of recovery animals in nonclinical safety assessment studies with monoclonal antibodies: further 3Rs opportunities remain

Helen Prior, Laura Andrews, Annick Cauvin, Hsiaotzu Chien, ... Lucinda Weir

Article 105339

[Download PDF](#)

医薬品開発において、臨床に悪影響を及ぼす可能性のある動物を用いて非臨床毒性所見から可逆性を評価することが求められるが、その方法と時期、回復動物が必要かどうかについては柔軟性がある。モノクローナル抗体(mAb)については、ICH S6(R1)に従い、回復動物を含めることが正当化される場合、これは1つの試験で行われればよい。NC3Rs, EPAA, オランダ医薬品評価委員会(MEB)および製薬会社14社による最近の共同研究から、ヒト初回投与(FIH)および後発開発毒性試験の試験デザインに関するデータが共有されました。これにより、mAb 開発中の回復動物使用に関する慣行を見直し、研究動物使用を削減する機会を特定することができました。回収動物は、FIH 有効化試験の68%、後期開発試験の69%に含まれ、多くの場合、同じプログラム内の複数の試験で使用されていた。回収動物は、対照群+試験品投与群、あるいは全投与群(各設計の45%)に含まれるのが一般的であった。共有データのレビューと結論に基づき、回収群を単一の非臨床毒性試験と生物種に限定すること、試験デザインの最適化、回収群を追加する代わりに既存の知識を利用することは、mAb 開発プログラムにおける動物使用をさらに削減する機会を提供します。

Assessment of reversibility from nonclinical toxicity findings in animals with potential adverse clinical impact is required during pharmaceutical development, but there is flexibility around how and when this is performed and if recovery animals are necessary. For monoclonal antibodies (mAbs) and in accordance with ICH S6(R1) if inclusion of

recovery animals is warranted, this need only occur in one study. Data on study designs for first-in-human (FIH)-enabling and later-development toxicity studies were shared from a recent collaboration between the NC3Rs, EPAA, Netherlands Medicines Evaluation Board (MEB) and 14 pharmaceutical companies. This enabled a review of practices on recovery animal use during mAb development and identification of opportunities to reduce research animal use. Recovery animals were included in 68% of FIH-enabling and 69% of later-development studies, often in multiple studies in the same program. Recovery groups were commonly in control plus one test article-dosed group or in all dose groups (45% of studies, each design). Based on the shared data review and conclusions, limiting inclusion of recovery to a single nonclinical toxicology study and species, study design optimisation and use of existing knowledge instead of additional recovery groups provide opportunities to further reduce animal use within mAb development programs.

Research article

Comparison of controlled drugs and new psychoactive substances (NPS) regulations in East and Southeast Asia

Olivia A. Lin, Pei-Jiun Chuang, Y. Jane Tseng

Article 105338

新型精神活性物質(NPS)は、既存の規制薬物規制を容易に回避する乱用物質である。本研究では、規制薬物規制に関するシステマティックレビューを行い、2009年から2020年にかけて東アジア・東南アジア6カ国において報告された新型精神活性物質(NPS)の数を米国・英国との比較で分析しました。一般的に、日本(379)、中国(221)、シンガポール(142)、韓国(99)、マレーシア(41)、台湾(35)と比較して、米国(551)、英国(400)でより多くのNPSが報告されていた。個々の物質の特定リスト化、物質群のジェネリック管理、類似物質のアナログ管理、新規物質の一時禁止などの法制度が評価された。このレビューでは、米国、英国、日本、シンガポール、韓国など、複数の立法メカニズムを採用している国々が、より多くのNPSを規制対象として特定することができることが示された。これらの結果は、マレーシアや台湾のような国々がNPS関連の規制を国内的に強化するための参考となり得る。東・東南アジア地域の国々は、規制のギャップを埋め、新興NPSの拡散を防ぐために、より緊密に協力し、地域のNPSの動向に最も関連した追加の立法アプローチを実施するよう奨励されるべきである。

New psychoactive substances (NPS) are substances of abuse that easily evade existing controlled drug regulations. This study conducted a systematic review on controlled drug regulations and analyzed the numbers of new psychoactive substances (NPS) reported in six East and Southeast Asian countries in comparison to US and UK from 2009 to

2020. Generally, more NPS were reported in the US (551) and UK (400), compared to Japan (379), China (221), Singapore (142), South Korea (99), Malaysia (41), and Taiwan (35). Legislative mechanisms including the specific listing of individual substances, generic control of a family of substances, analogue control of similar substances, temporary bans of new substances were evaluated. In this review, countries that have adopted a combination of legislative mechanisms were able to identify higher numbers of NPS for regulatory control, such as the US, UK, Japan, Singapore, and South Korea. These findings can provide references to countries like Malaysia and Taiwan, to strengthen NPS-related regulations nationally. Countries in the East and Southeast Asian region should be encouraged to collaborate more closely and to implement additional legislative approaches most relevant to the regional NPS trends to bridge the regulatory gap and to prevent the spread of emerging NPS.

Research article

An evaluation of reproductive toxicity studies and data interpretation of N-methylpyrrolidone for risk assessment: An expert panel review

C.R. Kirman, B.R. Sonawane, J.G. Seed, N.O. Azu, ... S.M. Hays

Article 105337

[Download PDF](#)

N-メチルピロリドン(NMP)の3つの多世代生殖毒性試験から得られたデータの質、解釈、適用について意見を提供するために、生殖毒性試験データおよび健康リスク評価への適用を評価する専門パネルを集めた。パネリストは、二重盲検法、修正デルファイ法、3ラウンドで構成される方式で参加しました。主要な研究は、米国環境保護庁(EPA)の「系統的レビューのための実験動物研究の評価を導くための質問と一般的考慮事項」を用いて採点されました。委員会の主な結論は、研究の一つ(Exxon, 1991)は、以下のようないくつかの設計上の欠陥があるため、質の高い研究ではない、というものである。(1) 高用量群における耐容上限量の超過、(2) 授乳期間中に NMP の飼料濃度を調整しなかったため、NMP 投与量が公称値の 2~3 倍となった、および/または (3) 使用したラットの系統に生殖能力の問題が潜在する。これらの理由から、パネルは、本試験を NMP の定量的リスク評価の対象として考慮すべきではないと勧告した。本試験とそれに対応する雄の生殖能力および雌の繁殖能力のデータを定量的リスク評価から除外した結果、最も感度の高いエンドポイントの特定が変更された。代わりに、EPA が以前に選択したエンドポイントであるラット胎児/仔犬体重の変化が、入手可能な最善の科学と NMP 毒性データベースが裏付ける科学的証拠の重さを考慮し、ヒト健康リスク評価の適切な根拠として特定された。

An expert panel was assembled to evaluate reproductive toxicology study data and their application to health risk assessment to provide input on the data quality, interpretation,

and application of data from three multi-generation reproductive toxicity studies of N-methylpyrrolidone (NMP). Panelists were engaged using a double-blinded, modified Delphi format that consisted of three rounds. Key studies were scored using the U.S. Environmental Protection Agency's (EPA) questions and general considerations to guide the evaluation of experimental animal studies for systematic review. The primary conclusions of the panel are that one of the studies (Exxon, 1991) is not a high-quality study due to several design flaws that includes: (1) exceedance of the maximum tolerable dose in the high dose group; (2) failure to adjust feed concentrations of NMP during the lactation period, resulting in NMP doses that were 2- to 3-fold higher than nominal levels; and/or (3) underlying reproductive performance problems in the strain of rats used. For these reasons, the panel recommended that this study should not be considered for quantitative risk assessment of NMP. Exclusion of this study, and its corresponding data for male fertility and female fecundity, from the quantitative risk assessment results in a change in the identification of the most sensitive endpoint. Instead, changes in rat fetal/pup body weight, an endpoint previously selected by EPA, was identified as an appropriate basis for human health risk assessment based on a consideration of the best available science and weight of scientific evidence supported by the NMP toxicity database.

Research article

The contribution of larval zebrafish transcriptomics to chemical risk assessment

Michael G. Morash, Morgan W. Kirzinger, J.C. Achenbach, Ananda B. Venkatachalam, ... Lee D. Ellis

Article 105336

[Download PDF](#)

カナダでは、カナダ環境保護法(1999年)により、新規物質の製造または輸入に先立ち、ヒトの健康および環境リスク評価を実施することが求められています。この毒性データは歴史的にげっ歯類を用いて得られています。動物実験を廃止する国際的な取り組みを受けて、カナダ保健省はカナダ国立研究会議(NRC)と協力し、既存のNRCゼブラフィッシュモデルを改良してニューアプローチ法を開発しました。胚・幼生ゼブラフィッシュモデルは、細胞ベースの試験では現在達成不可能な全身(全身)毒性を評価します。このモデルは、行動学的、トキシコキネティック、トランスクリプトーム反応を用いて強化され、サブフェノタイプ濃度での化学物質曝露後の毒性の非可視指標を評価します。本論文では、ゼブラフィッシュのトランスクリプトミクスによる予測力を、RaloxifeneとResorcinolの2つの化学物質を用いて実証しました。Raloxifeneに暴露されると肝臓が黒くなり、鼻や下顎が奇形になる一方、Resorcinolに暴露されると運動量が増加した。トランスクリプトーム解析によ

り、表現型効果と発現量の異なる遺伝子を関連付け、ベンチマーク用量計算により、トランスクリプトームの出発点 (POD) が表現型以下の濃度で発生することを明らかにした。遺伝子発現と先端 (表現型) 効果との相関は、化学物質の毒性評価における信頼性を高め、幼生ゼブラフィッシュのトランスクリプトミクスモデルが化学物質のリスク評価において重要な進歩をもたらすことを実証しています。

In Canada, the Canadian Environmental Protection Act (1999) requires human health and environmental risk assessments be conducted for new substances prior to their manufacture or import. While this toxicity data is historically obtained using rodents, in response to the international effort to eliminate animal testing, Health Canada is collaborating with the National Research Council (NRC) of Canada to develop a New Approach Method by refining existing NRC zebrafish models. The embryo/larval zebrafish model evaluates systemic (whole body) general toxicity which is currently unachievable with cell-based testing. The model is strengthened using behavioral, toxicokinetic and transcriptomic responses to assess non-visible indicators of toxicity following chemical exposure at sub-phenotypic concentrations. In this paper, the predictive power of zebrafish transcriptomics is demonstrated using two chemicals; Raloxifene and Resorcinol. Raloxifene exposure produced darkening of the liver and malformation of the nose/mandible, while Resorcinol exposure produced increased locomotor activity. Transcriptomic analysis correlated differentially expressed genes with the phenotypic effects and benchmark dose calculations determined that the transcriptomic Point of Departure (POD) occurred at subphenotypic concentrations. Correlating gene expression with apical (phenotypic) effects strengthens confidence in evaluation of chemical toxicity, thereby demonstrating the significant advancement that the larval zebrafish transcriptomics model represents in chemical risk assessment.

Short communication

Best practices for exposure model peer review – A SciPinion advisory panel report

Sean M. Hays, Christopher R. Kirman, Jeffrey H. Driver, Ian van Wesenbeeck, Richard A. Becker

Article 105316

[Download PDF](#)

モデルの開発中および開発後に受けるピアレビューの程度と厳しさは、モデルの予測に対するユーザーや管理者の信頼に影響を与える。被ばくモデルのピアレビューの幅と深さを決定するプロセスは、被ばくモデルの専門家パネルからの情報により開発された。これには、モデルの階層や種類 (スクリーニング、決定論的、確率論

的なことを考慮することが含まれる。専門家は、モデルがどの程度ピアレビューされているかを評価する際に、文書の質、モデルのピアレビュープロセス（例：専門家による規制機関の内部レビュー、専門家のレビューレポート、正式な科学諮問委員会、雑誌のピアレビュー）を含む特定の基準を考慮することを推奨した。さらに、暴露モデルの予測値の信頼度の判定は、ピアレビューの有無にかかわらず、モデルが受けた評価の程度に関係するため、専門家は、一連の特定の基準を用いてモデルの厳密性の程度を判定するアプローチを含むことを推奨した。(1)入力データの性質と質、(2)モデルの検証、(3)モデルの裏付け、(4)モデルの評価。専門家が検討したその他の重要な分野には、モデルの不確実性と感度に対処するための推奨事項、モデルの適用領域の定義、モデルが適用領域外で使用される場合のフラグが含まれます。この専門家会議の結果は、暴露モデルの開発者と利用者がその適用に自信を持ち、暴露モデルの評価とピアレビューにおいてより透明性を高めるのに役立つだろう。

The extent and rigor of peer review that a model undergoes during and after development influences the confidence of users and managers in model predictions. A process for determining the breadth and depth of peer review of exposure models was developed with input from a panel of exposure-modeling experts. This included consideration of the tiers and types of models (e.g., screening, deterministic, probabilistic, etc.). The experts recommended specific criteria be considered when evaluating the degree to which a model has been peer reviewed, including quality of documentation and the model peer review process (e.g., internal review with a regulatory agency by subject matter experts, expert review reports, formal Scientific Advisory Panels, and journal peer review). In addition, because the determination of the confidence level for an exposure model's predictions is related to the degree of evaluation the model has undergone, irrespective of peer review, the experts recommended the approach include judging the degree of model rigor using a set of specific criteria: (1) nature and quality of input data, (2) model verification, (3) model corroboration, and (4) model evaluation. Other key areas considered by the experts included recommendations for addressing model uncertainty and sensitivity, defining the model domain of applicability, and flags for when a model is used outside its domain of applicability. The findings of this expert engagement will help developers as well as users of exposure models have greater confidence in their application and yield greater transparency in the evaluation and peer review of exposure models.

Short communication

FDA and industry collaboration: Identifying opportunities to further reduce reliance on nonhuman primates for nonclinical safety

evaluations

David Ackley, Joanne Birkebak, Jorg Blumel, Todd Bourcier, ... Ronald L. Wange

Article 105327

[Download PDF](#)

非ヒト霊長類(NHP)は、薬学研究において常に限られた資源であり、保全のための努力が続けられてきた。これは、その固有の生物学的特性、生物治療薬やその他のモダリティの増加、低分子医薬品の開発における使用によるものです。SARS-CoV-2 パンデミックは、COVID-19 ワクチンと治療法を開発するための NHP の緊急の必要性和中国の NHP 輸出禁止により、NHP の利用可能性に大きな影響を与え、したがって、NHP 使用のさらなる代替、削減、洗練(3R)の必要性を加速しています。NHP 不足が医薬品開発に与える影響から、DruSafe、BioSafe、米国(FDA)医薬品評価研究センター(CDER)は、2021 年の年次総会でこの問題について議論しました。この会議では、現在の非臨床安全性評価規制の枠組みの中で NHP の使用における 3R をさらに進めるための領域を特定し、長期的に NHP の使用を置き換えるという熱望的な目標に向けて代替法を進め続ける必要性を強調しました。既存のガイドラインから外れたアプローチを実施するためには、世界の保健当局間の連携が必要である。この記事は、NHP 使用における現在のベストプラクティスと 3R の領域に焦点を当てたこの会議の議事録を収録しています。

The nonhuman primate (NHP) has always been a limited resource for pharmaceutical research with ongoing efforts to conserve. This is due to their inherent biological properties, the growth in biotherapeutics and other modalities, and their use in small molecule drug development. The SARS-CoV-2 pandemic has significantly impacted the availability of NHPs due to the immediate need for NHPs to develop COVID-19 vaccines and treatments and the China NHP export ban; thus, accelerating the need to further replace, reduce and refine (3Rs) NHP use. The impact of the NHP shortage on drug development led DruSafe, BioSafe, and the United States (U.S.) Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) to discuss this issue at their 2021 annual meeting. This meeting identified areas to further the 3Rs in NHP use within the current nonclinical safety evaluation regulatory framework and highlighted the need to continue advancing alternative methods towards the aspirational goal to replace use of NHPs in the long term. Alignment across global health authorities is necessary for implementation of approaches that fall outside existing guidelines. This article captures the proceedings from this meeting highlighting current best practices and areas for 3Rs in NHP use.