

Editorial Board

Article 105375

[Download PDF](#)

Discussion

Gaps and challenges in nonclinical assessments of pharmaceuticals: An FDA/CDER perspective on considerations for development of new approach methodologies

Amy M. Avila, Ilona Bebenek, Donna L. Mendrick, Jackye Peretz, ... Paul C. Brown

Article 105345

今回は、非臨床試験戦略に関するFDA/CDERの見解を示し、医薬品開発、特に規制目的での新しいアプローチ方法論(NAMs)の使用の機会と課題について簡単に説明した。NAMの非臨床試験への統合を促進するため、CDER薬理学/毒性学コミュニティを調査し、CDER審査スタッフが直面する非臨床試験課題(現在の非臨床試験アプローチでは十分に提供されていないギャップや懸念領域など)を特定し、特定の使用状況(COUs)を持つNAMの開発がそれらを軽減する可能性を理解しました。調査結果は、非臨床安全性評価におけるギャップや課題に対処するために、特定のCOUを持つNAMを開発する可能性があるCDERが特定したニーズとしてまとめられた。また、規制当局の判断に資することを目的としたNAMの妥当性確認と適格性確認のための現在のFDAの手続きについても議論した。この原稿は、医薬品の安全性と有効性の評価におけるNAMの開発および規制上の使用とその役割について、医薬品開発コミュニティ内の規制当局、政府、および学術関係者との生産的な議論と協力を促進することを目的としています。

Previously, we provided an FDA/CDER perspective on nonclinical testing strategies and briefly discussed the opportunities and challenges of using new approach methodologies (NAMs) in drug development, especially for regulatory purposes. To facilitate the integration of NAMs into nonclinical regulatory testing, we surveyed the CDER Pharmacology/Toxicology community to identify the nonclinical challenges faced by CDER review staff, including gaps and areas of concern underserved by current nonclinical testing approaches, and to understand how development of NAMs with specific contexts of use (COUs) could potentially alleviate them. Survey outcomes were coalesced into CDER-identified needs for which NAMs with specific COUs could potentially be developed to address gaps and challenges in nonclinical safety

assessments. We also discussed the current FDA procedure for validation and qualification of NAMs intended to inform regulatory decisions. This manuscript is intended to facilitate productive discussions and collaborations with regulatory, government, and academic stakeholders within the drug development community regarding the development and regulatory use of NAMs and their role in safety and efficacy assessment of pharmaceuticals.

Discussion

2000–2023 over two decades of ICH S7A: has the time come for a revamp?

Jean-Pierre Valentin, Derek Leishman

Article 105368

20 年以上前に発表された安全性薬理試験に関する ICH S7A ガイドラインは、「臨床試験参加者と市販品を受け取る患者を医薬品の潜在的な有害作用から守ることを支援する」という目的をほぼ達成しました。第 I 相臨床試験は一般的に非常に安全ですが、臨床開発の後期や承認後においても、有害事象の発生率や重症度、安全性に関連する離脱や製品の回収は依然として高く、その一部は少なくとも安全薬理関連の問題に起因していると考えられます。医薬品安全性科学における最新の科学技術の進歩、創薬・開発プロセスのパラダイムシフト、継続的に進化する規制の状況を考慮し、ICH S7A ガイドラインの再検討、適応、進化を推奨します。これにより、i) 成功の確信を持って最適化された薬剤を選択し、進歩させることができる、ii) 臨床開発のすべての段階において臨床モニタリングを改良し適応させることで、最適な利益/リスク評価ができる、iii) 患者に利益をもたらす迅速かつ合理的な創薬・開発プロセスに適合した形で、規制当局に受け入れられる可能性が高まる、iv) 「チェック・ザ・ボックス」試験における不必要な動物の使用回避と代替アプローチの奨励が可能になるかもしれません。本稿で紹介したように、いくつかの重要な特徴を考慮した上で、ICH S7A を見直し、適応させるためのいくつかのオプションが想定される。

The ICH S7A guideline on safety pharmacology studies released over 20 years ago largely achieved its objective “*to help protect clinical trial participants and patients receiving marketed products from potential adverse effects of pharmaceuticals*”. Although, Phase I clinical trials are generally very safe, the incidence and severity of adverse events, the safety related attrition and product withdrawal remain elevated during late-stage clinical development and post approval, a proportion of which can be attributed at least in part to safety pharmacology related issues. Considering the latest scientific and technological advancements in drug safety science, the paradigm shift of the drug discovery and development process and the continuously evolving regulatory landscape, we recommend revisiting, adapting and

evolving the ICH S7A guideline. This might offer opportunities i) to select and progress optimized drugs with increased confidence in success, ii) to refine and adapt the clinical monitoring at all stages of clinical development resulting in an optimized benefit/risk assessment, iii) to increase likelihood of regulatory acceptance in a way compatible with an expedited and streamlined drug discovery and development process to benefit patients and iv) to avoid the unnecessary use of animals in 'tick-the-box' studies and encourage alternative approaches. As presented in the article, several options could be envisioned to revisit and adapt the ICH S7A taking into consideration several key features.

Research article

Research on 90-day subchronic toxicities of the ethanol extract from the cultivated *Fritillaria Cirrhosa* bulbs by oral administration in Sprague-Dawley rats

Xiao Liu, Tse Wai Ming, Tse Kathy Wai Gaun, Hai Xiong, ... Bengui Ye

Article 105342

Fritillaria Cirrhosa bulbus (BFC) は漢方薬である。本研究では、栽培された *Fritillaria Cirrhosa* bulbus (ECBFC) のエタノール抽出物を Sprague-Dawley ラットに毎日経口投与し、亜慢性毒性試験を実施した。ECBFC の亜慢性毒性試験は、0.34、0.68、2.04g/kg/日を 90 日間(ヒト臨床推奨最高用量である 25、50、150 倍に相当)、4 週間のサテライト群を設けて実施されました。実験期間中および回復期間中、死亡率や行動、体重、食物消費量に大きな変化は見られませんでした。解剖学的分析、生化学的分析、臓器係数および病理組織学の結果から、ECBFC は最高用量 (2.04 g/kg)、中用量 (0.68 g/kg) で脾臓および肝臓に毒性を示し、最高用量で腎臓毒性を示すことが判明した。SD ラットを用いた ECBFC の亜慢性経口毒性 (90 日) は、NOAEL が 0.34g/kg、LOAEL が 0.68g/kg でした。また、この毒性は性別に関係なく、可逆的である。NOAEL 値 (0.34 g/kg) は、ヒトの臨床推奨量の 25 倍であり、ECBFC は漢方薬や機能性食品として長期的に使用できる可能性があります。

Fritillaria Cirrhosa bulbus (BFC) is a Chinese herbal medicine. In the present study, subchronic toxicities of the ethanol extract from cultivated *Fritillaria Cirrhosa* bulbus (ECBFC) were performed by oral daily administration in Sprague-Dawley rats. The subchronic toxicity test of ECBFC was conducted at doses of 0.34, 0.68, and 2.04 g/kg/day for 90 days (equivalent to the highest human clinical recommend dosage of 25, 50, and 150-fold) with a 4-week satellite group. No mortality or significant changes in behaviors, body weight and food consumption were observed during the experimental and recovery periods. According to the data from hematological analysis,

biochemistry, organ coefficient and the results of histopathology, the ECBFC have toxicity to the spleen and liver at the highest (2.04 g/kg), medium (0.68 g/kg) dose and nephrotoxicity at the highest dose. Subchronic oral toxicity of ECBFC in SD rats (90 days) with NOAEL was 0.34 g/kg and LOAEL was 0.68 g/kg. In addition, the toxicity is gender neutral and reversible. The NOAEL value (0.34 g/kg) is 25-fold of the highest human clinical recommend dosage thus the ECBFC could be long-term used as Chinese patent medicine or functional food.

Research article

Preliminary clinical pharmacokinetic evaluation of bemotrizinol - A new sunscreen active ingredient being considered for inclusion under FDA's over-the-counter (OTC) sunscreen monograph

Carl D. D'Ruiz, James R. Plautz, Rolf Schuetz, Carlos Sanabria, ... Szilvia Mesaros

Article 105344

Download PDF

日焼け、皮膚損傷、紫外線による発がん性の影響からの保護は、日焼け止め外用剤に使用される UV フィルターに関連する主な健康上の利点である。欧州などの国々では、日焼け止め製品に使用される UV フィルターが 30 種類以上承認されているのに対し、米国では 10 種類程度であり、多様で効果的な日焼け止め製品を提供するための選択肢が大幅に減少しています。ベモトリジノール (BEMT) は、FDA の新しい GRASE (Generally Recognized as Safe and Effective) 試験ガイドラインを用いて、OTC (Over-The-Counter) 日焼け止めモノグラフへの掲載を評価された最初の新しい日焼け止め有効成分です。6% BEMT の GRASE 判定を裏付けるために、in vitro 皮膚透過試験 (IVPT) と臨床パイロット薬物動態学的最大使用量試験 (MUsT) が完了しました。IVPT の結果、パイロット MUsT のモデル日焼け止めとして、オイル + 10% エタノールが採用されました。オープンラベルの試験で明らかになった。BEMT の血漿中濃度が FDA の定めた閾値 (0.5 ng/mL) を超えることはほとんどなく、BEMT の蓄積や閾値を超える定常状態の濃度を示す証拠はなく、中程度の有害事象が 1 つだけ、軽度の治療緊急事態 (TEAE) が数件ありました。したがって、モデル日焼け止め製剤に含まれる 6% BEMT の最大外用量は、意味のある全身曝露に寄与しなかったと考えられる。これらの結果は、BEMT 6% のヒト用サンスクリーン剤としての安全性を支持するものである。

Protection against sunburn, skin damage and the carcinogenic effects of ultraviolet light are the primary health benefits associated with UV filters used in topical sunscreen drug products. Countries such as Europe have 30+ UV filters approved for sunscreen products while the US has about 10, greatly reducing the options to provide diverse, effective sun protection products. Bemotrizinol (BEMT) is the first new sunscreen active ingredient to

be evaluated for inclusion in the Over-The-Counter (OTC) sunscreen monograph using FDA's new Generally Recognized as Safe and Effective (GRASE) testing guidelines. An *in vitro* skin permeation test (IVPT) and clinical pilot pharmacokinetic Maximum Usage Trial (MUsT) were completed to support the GRASE determination for 6% BEMT. IVPT results indicated an oil +10% ethanol as the model sunscreen intervention for the pilot MUsT. The open-label trial revealed: BEMT concentrations rarely exceeded FDA's defined threshold (0.5 ng/mL) in plasma; no evidence for BEMT accumulation or steady-state concentrations above threshold; only one moderate and few mild treatment emergent adverse events (TEAEs). Therefore, maximal topical applications of 6% BEMT in a model sunscreen formulation did not contribute to meaningful systemic exposure. These results support the safety of BEMT 6% for human sunscreen use.

Research article

Evaluating the applicability of the Ames test for cosmetic packaging assessment by comparing carcinogenic risk levels of migrants from plastics with biological detection limits

Ryoki Kunita, Taisuke Kawamoto, Takafumi Nishijima, Masaaki Miyazawa

Article 105363

EU 化粧品規則 (EC) No.1223/2009 により、化粧品包装のリスク評価が求められているが、食品包装では評価方法が確立しているが、化粧品包装では評価方法が限定されている。食品包装の評価では、試料濃縮工程を含むエームズ試験で陰性となった場合、全身毒性の閾値として Cramer class III TTC (90 μ g/日) を適用しています。しかし、濃縮試料を用いた Ames 試験で検出できない曝露量における変異原性・発がん性物質のヒト健康リスクは不明である。

本研究では、化粧品包装評価における Ames 試験の適用性を確認するため、Ames 試験陽性の結果を得た 37 種類の移行候補物質について毒性データを収集した。これらの移住者について、化粧品使用による発がん性リスクレベルと濃縮サンプルの Ames テストの検出レベルを比較した。少なくとも 32 人の移住者については、サンプルの濃縮工程を組み込んだエームズ試験による陰性結果は、包装用エキスの変異原性および発がん性リスクが無視できることを示すものであることが、事例から示されました。したがって、化粧品包装の評価に Ames 試験を適用することは、全身毒性に Cramer-TTC を使用するのと同様に、変異原性および発癌性についての安全性を確保するのに役立つと思われる。

Risk assessments for cosmetic packaging are required according to the EU Cosmetics Regulation (EC) No. 1223/2009, however, the assessment method is well-established for food packaging but limited for cosmetic packaging. In food packaging assessments, Cramer class III TTC (90 μ g/day) is applied as the threshold for systemic toxicity when

the Ames test including the process of sample concentration steps provides the negative results. However, the human health risks of mutagenic and carcinogenic migrants at exposure levels where the Ames test with the concentrated samples cannot detect are unclear.

In the present study, to confirm the applicability of the Ames test for cosmetic packaging assessments, the toxicological data on 37 candidate migrants with Ames test-positive results was collected. For these migrants, the carcinogenic risk levels through cosmetics use were compared to the detection levels of the Ames test for concentrated samples. Regarding at least 32 migrants, the case study showed the negative result from the Ames test incorporating the sample concentration process would indicate negligible mutagenic and carcinogenic risks of packaging extracts. Therefore, application of the Ames test to cosmetic packaging assessments would be helpful to ensure the safety for mutagenicity and carcinogenicity as well as use Cramer-TTC for systemic toxicity.

Research article

Towards harmonisation of testing of nanomaterials for EU regulatory requirements on chemical safety – A proposal for further actions

Eric A.J. Bleeker, Elmer Swart, Hedwig Braakhuis, María Luisa Fernández Cruz, ...

Maaïke Visser

Article 105360

[Download PDF](#)

近年、EU の化学物質に関する法律、ガイダンス、試験ガイドラインは、ナノ材料の安全な使用を促進するために、ナノ材料用に開発または適応されている。本稿では、異なる EU の規制分野にわたる情報要件の概要を説明します。各情報要件について、22 人の専門家グループは、ガイダンスと試験ガイドラインをナノ材料に対応させるためのさらなる措置の潜在的なニーズを特定した。ナノ材料に特有であり、複数の規制分野に関連する 22 の情報要件を捕らえ、11 の異なる行動ニーズが特定されました。これらはさらに、3 つの包括的な問題に絞られました。1) 毒性試験におけるナノ材料の分散安定性と投与に関する問題、特にヒト健康エンドポイントに関する問題の解決、2) 有機ナノ材料または有機成分を含むナノ材料の分解と変換に関する試験またはガイダンスのさらなる開発、3) ナノ材料の (a) 細胞反応性を測定する試験およびガイダンスのさらなる開発。これらの課題への取り組みにより、(EU) 規制適合のための、より目的に合った試験法が実現される。さらに、ナノ材料のハザードとリスク評価の妥当性を確保することができます。本研究の結果は、情報ニーズの特定と知識生成の構造的プロセスの必要性を強調するものであり、できればリスクガバナンスの一環として、技術革新政策と密接に関連するものである。

Over the recent years, EU chemicals legislation, guidance and test guidelines have been developed or adapted for nanomaterials to facilitate safe use of nanomaterials. This paper provides an overview of the information requirements across different EU regulatory areas. For each information requirement, a group of 22 experts identified potential needs for further action to accommodate guidance and test guidelines to nanomaterials. Eleven different needs for action were identified, capturing twenty-two information requirements that are specific to nanomaterials and relevant to multiple regulatory areas. These were further reduced to three overarching issues: 1) resolve issues around nanomaterial dispersion stability and dosing in toxicity testing, in particular for human health endpoints, 2) further develop tests or guidance on degradation and transformation of organic nanomaterials or nanomaterials with organic components, and 3) further develop tests and guidance to measure (a) cellular reactivity of nanomaterials. Efforts towards addressing these issues will result in better fit-for-purpose test methods for (EU) regulatory compliance. Moreover, it secures validity of hazard and risk assessments of nanomaterials. The results of the study accentuate the need for a structural process of identification of information needs and knowledge generation, preferably as part of risk governance and closely connected to technological innovation policy.

Research article

Particle size distribution in the evaluation of the inhalation toxicity of cosmetic spray products

Marie-Pierre Berrada-Gomez, Béatrice Bui, Hanna Bondarenko, Pierre-Jacques Ferret
Article 105359

皮膚や毛髪に使用する化粧品スプレー（ポンプスプレー、プロペラントスプレー）を塗布する際、消費者は意図せずにスプレーされた液滴/粒子を吸入する可能性がある。そのため、 $10\mu\text{m}$ 以下の液滴/粒子は吸入可能であり、全身および局所的な曝露リスクが高いと考えられるため、噴霧された液滴/粒子のサイズ分布の解析が不可欠である。本研究では、78種類の化粧品スプレーの液滴/粒子径分布をレーザー回折法により調査した。その結果、ポンプ式スプレーから放出された吸入可能な液滴/粒子のレベルは、測定した全粒子の平均0.5%（0.00%-2.23%）、プロペラント式スプレーから放出されたレベルは平均15.25%（0.15%-32.27%）であることがわかりました。ドライシャンプー（粉末）は、吸入可能な液滴/粒子の割合が最も高い（16.66%～32.27%）。ドライシャンプーの場合、吸入可能な液滴/粒子の割合が25%という既定値も示唆される。液滴/粒子径分布は、スプレー吐出システム（ポンプ式またはプロペラント式）、製品タイプ（ヘアスプレー、日焼け止めなど）、ガレヌス形態（粉末、オイル、エマルジョンなど）の影響を受けました。ただし、ポンプ式スプレーのデータはサンプル数が多いため、より信頼性が高いことに留意する必要があります。本研究では、吸入曝露を予測するためのモデ

リングアプローチに使用される可能性のある液滴/粒子径に関するデータを提供する。したがって、吸入経路による製品の安全マージンを決定し、化粧品スプレーのリスクを評価するために、全身毒性および局所毒性の評価とともに、このデータを知り、使用しなければならない。

While applying cosmetic sprays (pump sprays and propellant-based sprays) intended for use on the skin or hair, consumers may unintentionally inhale sprayed droplets/particles. Thus, it is essential to analyze the size distribution of sprayed droplets/particles because those less than 10 μm are considered to be respirable and may present a high systemic and local exposure risk. In this study, we investigated the droplet/particle size distribution of 78 cosmetic sprays by laser diffraction. Our results showed that the level of respirable droplets/particles released by pump sprays averaged 0.5% of all particles measured (0.00%–2.23%) and that released by propellant-based sprays averaged 15.25% (0.15%–32.27%). Dry shampoos (powder) released the highest percentage of respirable droplets/particles (16.66%–32.27%). A default value of 25% of respirable droplets/particles can also be suggested for dry shampoos. Droplet/particle size distribution was influenced by the spray dispensing system (pump or propellant-based), the product type (hairspray, sunscreen, etc.) and the galenic form (powder, oil, emulsion, etc.). However, it should be noted that more confidence is placed in the pump spray data due to the larger sample size. This study provides data on droplet/particle size, which may be used in a modelling approach to predict inhalation exposure. Therefore, it must be known and used, together with assessments of intrinsic and local toxicities to determine the margin of safety of the product by inhalation route, and to assess the risk of cosmetic sprays.

Research article

Incorporating integrated testing strategy (ITSv1) defined approach into read-across (RAx) in predicting skin sensitization potency: ITSv1-based RAx

Kanako Nakayama, Anne Zifle, Sabrina Fritz, Anne Fuchs, ... Masaaki Miyazawa

Article 105358

近年、皮膚感作性のリスク評価において、規制や倫理的要請から、新しいアプローチ手法(NAM)、定義されたアプローチ(DA)、リード・アクロス(RAx)などが用いられている。OECD ガイドライン No.497 で採用されている統合試験戦略(ITS)v1 DA は、皮膚感作性の分類に使用することが可能である。しかし、ITSv1 DA だけでは、EC3(マウス局所リンパ節アッセイで刺激指数 3 をもたらす推定濃度)値に基づく力価予測のさらなる精緻化には利用できない。さらに、EC3 値のデータギャップを高い信頼性で埋めるために、NAM/DA のデータを RAx に

取り込むという明確なアプローチは存在しない。本研究では、皮膚感作性を予測するために、ITSv1 DAをRAxに組み入れる戦略を開発した。ITSv1-based RAxを開発した。この新規戦略の信頼性を検証するために、香料素材であるリリアルを用いたケーススタディを実施した。ITSv1 ベース RAxに基づき、リリアルの皮膚感作性を、適切なアナログであるブルジョナールの EC3 値 9.5%を外挿することで決定したところ、過去の EC3 値 8.6%に近い値であった。この結果、本戦略は EC3 値の予測を高い信頼性で精緻化でき、皮膚感作性のリスク評価に有用であることが示唆された。

Recently, due to regulatory and ethical demands, new approach methodologies (NAMs), defined approaches (DAs), and read-across (RAx) have been used in the risk assessment of skin sensitization. Integrated testing strategy (ITS)v1 DA, adopted in OECD Guideline No. 497, can be used for skin sensitization potency categorization. However, ITSv1 DA alone is not used for further refinement of the potency prediction based on EC3 (the estimated concentration that produces a stimulation index of 3 in murine local lymph node assay) values. Moreover, there is no explicit approach to incorporating NAM/DA data into RAx to fill the data gap of EC3 values with high confidence. This study developed a strategy incorporating ITSv1 DA into RAx to predict skin sensitization potency: ITSv1-based RAx. To examine the reliability of this novel strategy, a case study with lilial, a fragrance material, was performed. Based on ITSv1-based RAx, the skin sensitization potency of lilial was determined by extrapolating the EC3 value of 9.5% for the suitable analogue bourgeonal, which was close to the historical EC3 value of 8.6%. The result suggested that the strategy can refine the prediction of EC3 values with high confidence and be useful for the risk assessment of skin sensitization.

Research article

Proposal for reference values for the developmental effects of valproate based on human data using a benchmark dose approach

Isabelle Manière-Guerrero, Erminio Bonizzoni, Dina Battino, François Clinard, ...
Christophe Rousselle

Article 105367

[Download PDF](#)

2018 年にフランスの生産拠点で製造中にバルプロエートが周囲の空气中に放出される事故が発生したことを受け、周辺地域の住民に懸念が生じた。毒性学の参照値 (TRV) がなかったため、リスクを適切に評価することができませんでした。フランスの食品・環境・労働安全庁 (ANSES) は、リスク評価に使用する吸入による TRV を決定することを義務づけられた。妊娠中にバルプロエートに曝露された母親の子供における主要な先天性奇

形(MCM)が国際的な科学文献に報告されている。これらの副作用は最も感度の高い影響であるため、TRVに使用する重要な影響として保持されました。抗てんかん薬と妊娠に関する国際レジストリ(EURAP)により確立された MCMs に関する強固なレジストリのデータをモデル化し、胎児における MCMs の有病率と子宮内曝露との間に強い DRR があることを支持しました。そして、このリスクの 5%上昇を引き起こす可能性のある線量として、ベンチマーク線量(BMD)を算出しました。95%信頼下限値(BMD5%L95%)は 2.26 mg/kg/日であり、不確実性係数 30 を適用した後の経口 TRV は 0.08 mg/kg/日、呼吸器 TRV は 0.26 mg/m³ となりました。

Following accidental release of valproate into ambient air during manufacture at a French production site in 2018, concerns were raised for inhabitants of the surrounding area. As no toxicological reference value (TRV) was available, the risks could not be properly assessed. The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES) was mandated to determine a TRV by inhalation to be used for risk assessment. Major congenital malformations (MCMs) in offsprings of mothers exposed to valproate during pregnancy have been reported in international scientific literature. As these adverse effects were the most sensitive effect identified, they were retained as the critical effect to be used for the TRV. The data from a robust registry on MCMs established by the International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) were modelized and support a strong DRR between the prevalence of MCMs in the fetus and *in utero* exposure. A benchmark dose (BMD) was then calculated as the dose that may trigger a 5% increase in this risk. A lower 95% confidence limit (BMD5%L95%) of 2.26 mg/kg/day, leading to an oral TRV of 0.08 mg/kg/day and a respiratory TRV of 0.26 mg.m⁻³ after applying an uncertainty factor of 30, was determined.

Research article

Evaluation of the fish acute toxicity test for pesticide registration

Patricia Ceger, David Allen, Amy Blankinship, Neepa Choksi, ... Michael Lowit

Article 105340

Download PDF

米国環境保護庁(USEPA)は、非標的水生脊椎動物に対する物質の潜在的なリスクを評価するために、*in vivo* 魚類急性毒性試験を使用しています。この試験は、通常、農薬登録のために寒冷地と暖地の淡水魚と海水魚を対象に実施され、潜在的には 200 匹以上の魚を必要とします。従来の農薬リスク評価をサポートするために、より少ない魚種を使用する可能性を探るために、レトロスペクティブなデータ評価を実施しました。USEPA に提出された魚類の急性毒性に関する 718 の研究から、致死濃度 50%(LC50)値および実験の詳細

を抽出し、整理した。LC50 データは、可能な限り、各農薬に対する試験種の相対的感度を決定するために分析された。試験した淡水魚の 1 種は、そのうちの 85%で最も感受性が高かった。相対感度が確定した事例の中で、試験した低温の淡水魚種は全体的に最も感度が高く、その事例の 98%で最も感度の高い種の LC50 値の 3 倍以内であった。この結果は、従来型農薬の登録に際して、3 種以下の魚類を使用して生態リスク評価を実施する可能性を支持するものである。

The U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) uses the *in vivo* fish acute toxicity test to assess potential risk of substances to non-target aquatic vertebrates. The test is typically conducted on a cold and a warm freshwater species and a saltwater species for a conventional pesticide registration, potentially requiring upwards of 200 or more fish. A retrospective data evaluation was conducted to explore the potential for using fewer fish species to support conventional pesticide risk assessments. Lethal concentration 50% (LC₅₀) values and experimental details were extracted and curated from 718 studies on fish acute toxicity submitted to USEPA. The LC₅₀ data were analysed to determine, when possible, the relative sensitivity of the tested species to each pesticide. One of the tested freshwater species was most sensitive in 85% of those cases. The tested cold freshwater species was the most sensitive overall among cases with established relative sensitivity and was within 3X of the LC₅₀ value of the most sensitive species tested in 98% of those cases. The results support potentially using fewer than three fish species to conduct ecological risk assessments for the registration of conventional pesticides.

Research article

Estimating uncertainty in LLNA EC3 data and its impact on regulatory classifications

Atanas Chapkanov, Terry W. Schultz, Darina Yordanova, Kalin Kirilov, ... Ovanes G. Mekenyan

Article 105357

マウス局所リンパ節試験(LLNA)は、化学物質の感作性を数値化した結果(EC3 値)を得ることができる試験である。この結果は毒性学で広く利用され、様々な分類の基礎となり、その後の規制決定を左右します。LLNA データへの関心が高まり、新たな実験的 EC3 データが生成される可能性が低くなったことから、不確実性に関する調査が開始されました。データセットのばらつきを評価するためのデフォルトの選択肢としてガウス分布を使用する代わりに、2 つの厳密な正分布を提案し、利用可能な実験的 EC3 値に対するその性能をテストしたのです。応用段階では、EC3 値の不確実性が分類にどのような影響を与えるかを分析し、曖昧な分類を受ける化学物質の割合を決定した。その結果、この割合が高く、不適切な分類のリスクが高まることが示されました。

EC3 データの不確実性に対処するために、規制当局の実務では、「グレーゾーン」に基づくアプローチと分類分布に基づくアプローチの 2 つが提案されています。化学物質を明確に分類できない場合、後者は化学物質の感作性のレベルを評価する手段として受け入れられ、より良い規制決定を行うのに役立つと思われる。

The murine Local Lymph Node Assay (LLNA) is a test that produces numerical results (EC3 values) quantifying the sensitization potency of chemicals. These results are broadly used in toxicology and serve as a basis for various classifications, which determine subsequent regulatory decisions. The continuing interest in LLNA data and the diminished likelihood of new experimental EC3 data being generated sparked this investigation of uncertainty. Instead of using the Gaussian distribution as a default choice for assessing variability in a data set, two strictly positive distributions were proposed and their performance over the available experimental EC3 values was tested. In the application stage, how the uncertainty in EC3 values affects the possible classifications was analyzed, and the percentage of the chemicals receiving ambiguous classification was determined. It was shown that this percentage is high, which increases the risk of improper classification. Two approaches were suggested in regulatory practice to address the uncertainty in the EC3 data: the approaches based on “grey zones” and the classification distribution. If a chemical cannot be classified unambiguously, the latter appears to be an acceptable means to assess the level of sensitization potency of chemicals and helps provide better regulatory decisions.

Review article

Is the EU chemicals strategy for sustainability a green deal?

James W. Bridges, Helmut Greim, Kees van Leeuwen, Rainer Stegmann, ... Klaas den Haan

Article 105356

[Download PDF](#)

化学物質に関する完全に統合された持続可能性のための化学物質戦略(CSS)は極めて重要であり、以下を含む必要がある。

- 持続可能性の問題を組み込んだ、ライフサイクルを通じて「懸念される化学物質」の影響を含む現状の客観的評価。
- 主要な持続可能性問題に取り組むための化学的アプローチのイノベーションを促進するフレームワーク。

EU CSS は、有害な影響のみを取り上げ、主にリスク評価の一側面である、個々の工業化学物質による人への危険性に焦点を当てています。この提案では、リスクの重要な決定要因である曝露の性質と量についての考慮が削除されています。これは、規制当局の判断を簡素化し、迅速化することで、より多くの化学物質の評価を可能にするためだと推測される。このアプローチは、環境汚染物質などの主要な持続可能性の問題に対処するためのものであり、その関連性は不明である。例えば、プラスチックのようなポリマーが引き起こす、よく認識されている環境問題については考慮されていない。評価方法の変更案は、科学的な正当性を欠き、EU と世界の他の地域が直面している持続可能性の問題に対処できていない。著者らは、化学物質の影響に関する包括的な革新的評価方法について批判的に論じている。

A fully integrated Chemicals Strategy for Sustainability (CSS) in respect of chemicals is crucial and must include:

- An objective evaluation of the present situation including impacts of 'chemicals of concern' throughout their life cycle, that incorporates sustainability issues.
- A framework that facilitates innovation of chemistry-based approaches to tackle each of the key sustainability issues.

The EU CSS only addresses adverse impacts and mainly focusses on one aspect of risk assessment, the hazard to humans from individual industrial chemicals. The proposal removes consideration of the nature and amount of exposure, which is a critical determinant of risk. It can be presumed that this is solely to simplify, and hence speed up, regulatory decisions thereby enabling more chemicals to be assessed. The linkage of this proposed approach to address any of the major sustainability issues, such as environmental pollutants is obscure. For example, the well-recognised environmental problems caused by polymers such as plastics are not considered. The proposed change in the assessment methodology lacks any scientific justification and fails to address the sustainability issues the EU and the rest of the world are facing. The authors critically discuss a comprehensive innovative evaluation methodology for the impact of chemicals.

Review article

A comprehensive review of sources of nitrosamine contamination of pharmaceutical substances and products

Harshita Akkaraju, Ritik Tatia, Sayalee Sanjay Mane, Amol B. Khade, Swapnil J. Dengale

Article 105355

N-ニトロソアミンは、地下水、処理水、食品、飲料、消費財などに多く含まれる発がん性のある不純物です。最近、医薬品から N-ニトロソアミンが発見され、その後リコールされたことは、患者さんにとって重大な健康リスク

となります。規制当局による最初の調査では、汚染源として医薬品有効成分 (API) が特定されました。しかし、原薬合成時の N-ニトロソアミンの生成は、合成のための化学物質の選択、汚染された溶媒や水などの多くの要因の結果である。さらに、API とは別に、N-ニトロソアミンは、汚染された添加剤や印刷インクを通じて、製剤加工や保管中の劣化により最終製品に埋め込まれることも判明しています。医薬品の N-ニトロソアミン汚染の状況は非常に複雑であり、医薬品の N-ニトロソアミン汚染の原因となるソースを包括的にまとめる必要があります。そこで、この総説では、医薬品に含まれるニトロソアミン不純物の原因として報告されているもの、およびその可能性が高いものをすべて網羅的にまとめることを目的としています。リスク評価や医薬品中のニトロソアミンを推定するための定量的な戦略などのトピックは、このレビューの範囲外である。

N-nitrosamines are carcinogenic impurities most commonly found in groundwater, treated water, foods, beverages and consumer products. The recent discovery of N-nitrosamines in pharmaceutical products and subsequent recalls pose a significant health risk to patients. Initial investigation by the regulatory agency identified Active Pharmaceutical Ingredients (API) as a source of contamination. However, N-nitrosamine formation during API synthesis is a consequence of numerous factors like chemistry selection for synthesis, contaminated solvents and water. Furthermore, apart from API, N-nitrosamines have also been found to embed in the final product due to degradation during formulation processing or storage through contaminated excipients and printing inks. The landscape of N-nitrosamine contamination of pharmaceutical products is very complex and needs a comprehensive compilation of sources responsible for N-nitrosamine contamination of pharmaceutical products. Therefore, this review aims to extensively compile all the reported and plausible sources of nitrosamine impurities in pharmaceutical products. The topics like risk assessment and quantitative strategies to estimate nitrosamines in pharmaceutical products are out of the scope of this review.

Review article

Non-sugar sweeteners and cancer: Toxicological and epidemiological evidence

Sofia Pavanello, Angelo Moretto, Carlo La Vecchia, Gianfranco Alicandro

Article 105369

[Download PDF](#)

過去 50 年間に、非糖類甘味料 (NSS) とがんに関する毒性学および疫学的研究がいくつか発表されました。このように多くの研究がなされているにもかかわらず、この問題は依然として関心を集め続けている。本総説では、非糖類甘味料とがんとの関係の可能性について、毒物学および疫学的証拠を包括的に定量的にレビュー

一しました。毒性学的セクションには、アセスルファム K、アドバンテーム、アスパルテーム、シクラメート、サッカリン、ステビオール配糖体、スクラロースに関する遺伝毒性および発がん性データの評価が含まれる。疫学的セクションには、コホート研究および症例対照研究の系統的検索の結果が含まれています。22 のコホート研究と 46 の症例対照研究の大部分は、関連性を示さなかった。いくつかの研究で見つかった膀胱がん、膵臓がん、造血がんのリスクは、他の研究では確認されていません。評価された特定の NSS の遺伝毒性または発がん性に関する実験データと疫学研究の両方のレビューに基づき、NSS の消費に関連するがんリスクの証拠はないと結論付けられる。

Several toxicological and epidemiological studies were published during the last five decades on non-sugar sweeteners (NSS) and cancer. Despite the large amount of research, the issue still continues to be of interest. In this review, we provided a comprehensive quantitative review of the toxicological and epidemiological evidence on the possible relation between NSS and cancer. The toxicological section includes the evaluation of genotoxicity and carcinogenicity data for acesulfame K, advantame, aspartame, cyclamates, saccharin, steviol glycosides and sucralose. The epidemiological section includes the results of a systematic search of cohort and case-control studies. The majority of the 22 cohort studies and 46 case-control studies showed no associations. Some risks for bladder, pancreas and hematopoietic cancers found in a few studies were not confirmed in other studies. Based on the review of both the experimental data on genotoxicity or carcinogenicity of the specific NSS evaluated, and the epidemiological studies it can be concluded that there is no evidence of cancer risk associated to NSS consumption.

Review article

SCCS scientific opinion on HAA299 (nano) - SCCS/1634/21

SCCS, Eirini Panteri, Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, ... Natalie von Goetz

Article 105365

と引用される意見。SCCS(消費者安全科学委員会)、HAA299(ナノ)に関する意見、予備意見 2021 年 7 月 22 日、最終意見 2021 年 10 月 26-27 日、SCCS/1634/2021。

HAA299 は、UVA-1 光線に対する皮膚保護剤として日焼け止め製品に使用されることを目的とした UV フィルター活性剤です。化学名は「2-(4-(2-(4-ジエチルアミノ-2 ヒドロキシベンゾイル)-ベンゾイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル)-(4-ジエチルアミノ-2 ヒドロキシフェニル)-メタノン」、INCI 名は「Bis-(Diethylaminohydroxybenzoyl Benzoyl) Piperazine」(CAS 919803-06-8) 。本製品は、より強力な UV カット効果を消費者に提供するために設計・開発されたもので、UV フィルターとして最も効果的なのは、より小さな粒子サイズに粉砕されたときです(このプロセスを私たちは「マイクロナイゼーション」と呼んでいます)。

現在、HAA299 のノーマルフォームおよびナノフォームは、化粧品規制(EC)No.1223/2009 の規制対象外となっています。2009 年、欧州委員会は、HAA299(微粉化および非微粉化)の化粧品への安全な使用を支持する書類を業界から受け取り、2012 年に追加情報によってさらに立証されました。SCCS は、対応する意見書(SCCS/1533/14)において、「化粧品に含まれる紫外線フィルターとして、非ナノ HAA299(微粉化または非微粉化、FOQELS で測定した粒度分布中央値が 134nm 以上)を最大 10%の濃度で使用しても、ヒトにおける全身毒性を引き起こすリスクはない」と結論付けた。また、SCCS は、「(意見書は)...非ナノ形態の HAA299 の安全性評価を対象としている」と述べています。また、SCCS は、「本意見書は、ナノ粒子からなる HAA299 の安全性評価を対象としていない」とし、「吸入後の慢性・亜慢性毒性に関する情報が提供されていないため、本意見書は HAA299 の吸入曝露に適用されない」と強調している。2020 年 9 月に提出された今回の申請では、通常の形態の HAA299 に関する前回の SCCS 意見(SCCS/1533/14)を考慮し、申請者は紫外線フィルターとして使用される HAA299(ナノ)の最大濃度 10%までの安全性を評価するよう求めています。

Opinion to be cited as: SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on HAA299 (nano), preliminary opinion July 22, 2021, final opinion 26–27 October 2021, SCCS/1634/2021.

HAA299 is a UV filter active intended to be used in sunscreen products as skin protectant against UVA-1 rays. Its chemical name is '2-(4-(2-(4-Diethylamino-2 hydroxybenzoyl)-benzoyl)-piperazine-1-carbonyl)-phenyl)-(4-diethylamino-2-hydroxyphenyl)-methanone' and INCI name 'Bis-(Diethylaminohydroxybenzoyl Benzoyl) Piperazine' (CAS 919803-06-8). This product was designed and developed to deliver to the consumer stronger UV protection on skin and is most effective as a UV filter when it is milled to a smaller particle size, a process we refer to as micronization.

Currently HAA299 normal form and nano form is not regulated under the Cosmetic Regulation (EC) No. 1223/2009. In 2009, Commission' services received a dossier from industry to support the safe use of HAA299 (micronised and non-micronised) in cosmetic products, which was further substantiated with additional information in 2012. In its corresponding opinion (SCCS/1533/14), the SCCS concluded that “the use of non-nano HAA299 (micronised or non-micronised, with median particle size distribution around 134 nm or larger, as measured by FOQELS) at a concentration up to 10% as an UV-filter in cosmetic products, does not pose a risk of systemic toxicity in humans”. In addition, SCCS stated that “[the Opinion] ... covers the safety evaluation of HAA299 in non-nano form. The opinion does not cover the safety evaluation of HAA299 which is composed of nano particles' and highlighted that '[the Opinion] ... does not apply to inhalation exposure of HAA299 since no information on chronic or sub-chronic toxicity after inhalation is provided”. With the current submission, received in September 2020, and in view of the previous SCCS opinion (SCCS/1533/14) on the normal form of HAA299,

the applicant requests to assess the safety of HAA299 (nano) intended to be used as UV-filter up to a maximum concentration of 10%.

Review article

Systematic review of epidemiological studies evaluating the association between exposure to man-made vitreous fibers and non-malignant respiratory diseases

Natalie Suder Egnot, Hannah Allen, Rebecca Hazan, Mark F. Vater, ... Gary M. Marsh

Article 105361

[Download PDF](#)

本研究は、職業性人工硝子繊維(MMVF)曝露と非悪性呼吸器疾患(NMRD)との関連を評価する疫学的証拠を系統的にレビューし、統合することを目的とした。PubMed および Scopus データベースを検索し、2023 年 1 月以前に発表された職業性 MMVF 曝露(断熱ウールに限る)と少なくとも 1 つの NMRD 転帰の関連を評価する疫学研究を特定した。合計 23 件の研究が、私たちの包含基準を満たしました。MMVF 曝露を受けた労働者の NMRD 死亡率に関する研究($n = 9$)は、主に無効な結果を報告していた。これらの研究から得られた証拠の定性的および定量的統合は、MMVF 曝露が NMRD 死亡のリスク上昇と関連しないことを示唆している。残りの 14 件の研究では、NMRD の病的状態、特に自己申告による呼吸器症状および/または呼吸器疾患の不顕性指標を評価しました。しかし、この一連のエビデンスは、横断的デザイン、自己申告による曝露および/または結果の確認、不完全な統計解析および報告、13/14 の研究が 20 年以上前に発表されていることから一般化可能性に疑問があることなどにより、大きく制限されていた。今後の研究では、職業性 MMVF 曝露と NMRD 罹患の関連をより正確に特徴付けるために、この文献の限界を克服することを目指すことが推奨される。

This study aimed to systematically review and synthesize epidemiological evidence evaluating the association between occupational man-made vitreous fiber (MMVF) exposure and non-malignant respiratory disease (NMRD). We searched PubMed and Scopus databases to identify epidemiological studies evaluating the association between occupational MMVF exposure (limited to insulation wools) and at least 1 NMRD outcome published prior to January 2023. A total of 23 studies met our inclusion criteria. Studies of NMRD mortality among workers with MMVF exposure ($n = 9$) predominately reported null findings. Qualitative and quantitative synthesis of evidence from these studies suggests that MMVF exposure is not associated with elevated risk of NMRD mortality. The remaining 14 studies evaluated NMRD morbidity, specifically self-reported respiratory symptoms and/or subclinical measures of respiratory disease. Our review did not identify any consistent or compelling evidence of an association between MMVF

exposure and any NMRD morbidity outcome; however, this body of evidence was largely limited by cross-sectional design, self-reported exposure and/or outcome ascertainment, incomplete statistical analysis and reporting, and questionable generalizability given that 13/14 studies were published over 20 years ago. We recommend that future studies aim to overcome the limitations of this literature to more accurately characterize the association between occupational MMVF exposure and NMRD morbidity.

Correspondence

Rebuttal to the letter to the editors regarding Van Berlo et al. (2022) paper titled “10% body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis”

Damiën van Berlo, Marjolijn Woutersen, Andre Muller, Marja Pronk, ... Betty Hakkert
Article 105366

Correspondence

Letter to the Editors regarding “10% body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis”

Sir Colin L. Berry, Samuel M. Cohen, J. Christopher Corton, Joao Lauro Viana de Camargo, ... Christian Strupp
Article 105362