

Editorial Board

Article 105477

[View PDF](#)

Editorial

[Editorial: Looking back and forward](#)

Martin van den Berg, Lesa Aylward

Article 105465

Special Collection on 2022 WHO Toxic Equivalency Factors (TEFs) for dioxin like compounds, including studies supporting novel methodology for derivation of TEFs, Edited by Lesa Aylward

Research article

[A multi-tiered hierarchical Bayesian approach to derive toxic equivalency factors for dioxin-like compounds](#)

Caroline Ring, Alexander Blanchette, William D. Klaren, Seneca Fitch, ... Daniele Wikoff

Article 105464

2005 年、世界保健機関 (WHO) は、Ah レセプターを介して作用すると考えられるダイオキシン様化合物について開発された毒性等価係数 (TEF) を、相対推定効力 (REP) の更新データベース (REP2004 データベース) に基づいて再評価した。この再評価により、用量反応モデリングのための一貫したアプローチを開発する必要性が明らかになった。さらに WHO パネルは、データベースの REP の基礎となる実験データセットとデータセットの質が著しく不均一であることを議論した。各成分の TEF を特徴付けるために、定量的で品質に重み付けをしたアプローチを開発することが極めて重要である。これに対処するため、ベイズ用量反応フィッティングとメタ回帰を REPs の品質分類を予測する機械学習モデルと組み合わせた多層的アプローチが開発され、各配合体とその参照との間の最も可能性の高い関係を予測し、モデル予測された TEF の不確実性分布を導出した。概念実証として、この「最良推定 TEF ワークフロー」を REP2004 データベースに適用し、全遺伝子について TEF の点推定値と不確かさの特徴を導出した。モデル TEF は 2005 年の WHO TEF と類似しており、データに乏しい遺伝子では不確実性のレベルが大きかった。この透明で再現可能な計算ワークフローは、WHO の専門家委員会の勧告を取り入れたもので、TEF の方法論の大幅な改善を意味する。

In 2005, the World Health Organization (WHO) re-evaluated Toxic Equivalency factors

(TEFs) developed for dioxin-like compounds believed to act through the Ah receptor based on an updated database of relative estimated potency (REP)(REP₂₀₀₄ database). This re-evaluation identified the need to develop a consistent approach for dose-response modeling. Further, the WHO Panel discussed the significant heterogeneity of experimental datasets and dataset quality underlying the REPs in the database. There is a critical need to develop a quantitative, and quality weighted approach to characterize the TEF for each congener. To address this, a multi-tiered approach that combines Bayesian dose-response fitting and meta-regression with a machine learning model to predict REPs' quality categorizations was developed to predict the most likely relationship between each congener and its reference and derive model-predicted TEF uncertainty distributions. As a proof of concept, this 'Best-Estimate TEF workflow' was applied to the REP₂₀₀₄ database to derive TEF point-estimates and characterizations of uncertainty for all congeners. Model-TEFs were similar to the 2005 WHO TEFs, with the data-poor congeners having larger levels of uncertainty. This transparent and reproducible computational workflow incorporates WHO expert panel recommendations and represents a substantial improvement in the TEF methodology.

Review article

Does REACH provide sufficient information to regulate substances toxic to reproduction?

Gaby A.M. Eliesen, M. Woutersen, J. van Engelen, A. Muller

Article 105462

[View PDF](#)

物質の危険有害性の分類とリスク評価は、生殖毒性物質を含む有害物質から労働者と消費者を守るために不可欠である。現行の REACH の情報要件のもとで、生殖毒性について物質を分類する能力が評価された。トン数の少ない物質(<10 トン/年(tpa))については、分類のための情報は不十分である。生殖スクリーニング試験(10~100 トン/年)のみが利用可能な場合、発生および非潜在性生殖能への影響が見逃される可能性があるため、ほとんどの物質はカテゴリー1B に分類されない。スクリーニング試験に基づいてカテゴリー2 に分類された場合、フォローアップ試験が自動的に発動されるようにすれば、必要な情報を改善できるだろう。さらに、1~10 tpa で生産される物質の情報要件に研究を追加することもできる。リスクアセスメントの実施は、低トン数レベルでは要求される調査が限られているため、しばしば問題となる。100 トン/年以上で生産される物質に限り、必要な場合には拡大一世代-生殖毒性試験(extended-one-generation-reproductive-toxicity-study)および/または追加コホート(extra cohorts)を実施すれば、生殖への影響を検出し、正確なリスクアセスメントを実施できる可能性が高い。トン数レベルにかかわらず、泌乳に関する特別な研究は必要ない。この論文により、REACH 改訂を視野に入れた生殖毒性に関する情報要件の議論に貢献することを意図している。

Hazard classification and risk assessment of substances, is essential to protect workers and consumers from hazardous substances including reproductive toxicants. The ability to classify substances for reproductive toxicity under the current REACH information requirements has been assessed. For low tonnage substances (<10 ton per annum (tpa)) information for classification is insufficient. When only a reproductive screening study is available (10–100 tpa), substances are mostly not classified in Category 1B as developmental and non-potent fertility effects may be missed. The information requirements could be improved by automatic triggering of follow-up studies in case of a Category 2 classification based on a screening study. Additionally, a study could be added to the information requirements for substances produced at 1–10 tpa. Performing a risk assessment is often problematic due to the limited study requirements at low tonnage levels. Only for substances produced at more than 100 tpa, there is a high likelihood to detect reproductive effects and perform accurate risk assessment provided that the extended-one-generation-reproductive-toxicity-study and/or extra cohorts are triggered where required. Regardless of the tonnage level, no specific studies on lactation are required. With this paper we intend to contribute to the discussion on the information requirements for reproductive toxicity in view of the REACH revision.

Review article

Scientific considerations in the regulatory approval of generic (or biosimilar) version of enoxaparin sodium – A lifesaving carbohydrate polymer

Zarina Iqbal, Saima Sadaf

Article 105446

エノキサパリンナトリウム (Clexane®/Klexane®/Lovenox®) は、COVID-19 において血栓塞栓性合併症の治療および／または予防薬として中心的な役割を担ってきた数少ない薬剤の一つである。多くのジェネリック医薬品 (またはバイオシミラー医薬品) が市場に投入された結果、需要が増加し、品質や安全性 (免疫原性を含む) に関する問題のリスクが高まっている。このような状況下で、治療活性を向上させるための新しいドラッグデリバリーシステムの検討とともに、厳格な規制アプローチの開発が注目されている。エノキサパリンナトリウムの USP (United States Pharmacopoeia) モノグラフには、エノキサパリンの分子量 (MW) の測定が追加された。さらに、ジェネリック医薬品 (またはバイオシミラー医薬品) のポリ (オリゴ) 糖鎖の約 15~25% の還元末端に、ユニークな 1,6-アンヒドロ環構造が存在することが必須要件として設定された。本稿では、規制当局の審査・承認に向けたジェネリック医薬品 (またはバイオシミラー医薬品) のエノキサパリンの品質製造・試験における科学的考察の概要を紹介する。構造的・機能的な類似性が高い場合、動物やヒトを用いた in vivo 試験を行

わないことは、エノキサパリンナトリウム (lovenox®, 注射剤) のジェネリック医薬品 (またはバイオシミラー医薬品) の承認において大きな前進となる。

Enoxaparin sodium (Clexane®/Klexane®/Lovenox®) is one amongst the few drugs that have assumed a central role as drug of treatment and/or prevention against thromboembolic complications during COVID-19. The increase in demand resulting in many generic (or biosimilar) versions entering the market has increased the risks of quality and safety (including immunogenicity) related issues. Under the circumstances, development of stringent regulatory approaches has received much attention as investigation of new drug delivery systems for improved therapeutic activity. As one of the measures to increase quality testing and ensure uninterrupted supply of this life-saving drug globally, determination of enoxaparin molecular weight (MW) has been added in the United States Pharmacopoeia (USP) monograph for enoxaparin sodium. In addition, the presence of a unique 1,6-anhydro-ring structure at the reducing end of about 15–25% of the poly (oligo) saccharide chains of the generic (or biosimilar) product has been set as a mandatory requirement. This article presents an overview of the scientific considerations in the quality manufacturing and testing of the generic (or biosimilar) enoxaparin for regulatory review and approval. In certain cases of strong analytical similarity (structural and functional), abandonment of *in vivo* testing in animals and humans represents a major advancement in the approval of generic (or biosimilar) version of innovator enoxaparin sodium (lovenox®, injections).

Review article

Regulatory landscape of alternatives to animal testing in food safety evaluations with a focus on the western world

Navya Reddy, Barry Lynch, Jaspreet Gujral, Kavita Karnik

Article 105470

従来の動物モデルは、通常動物モデルから得られる先端的なエンドポイントデータではなく、メカニズム的なデータに基づいて化学物質の毒性を予測することに重点を置いた新しいアプローチ手法 (NAM) に取って代わられつつある。しかしながら、*in vitro* 遺伝学的試験以外では、規制上の意思決定プロセスにおいて成功裏に実施された NAM はほんの一握りであり、そのほとんどは化粧品と化学物質分野である。多くの管轄区域における食品安全性試験に関する規制ガイダンスは、依然として動物試験から得られたデータに依存している。これは、食品添加物の健康に基づくガイダンス値を策定するために不可欠な、全身毒性を予測するための有効なモデルがないためである。食品安全性評価への NAMs の採用を制限しているその他の要因には、科学的進歩に遅れているセクターの法律、新しいモデルを使用するための訓練や専門知識の不足などがある。規制当

局と業界団体はこれらの課題に立ち向かうべく努力しているが、これらのモデルを規制上の意思決定のための独立したツールとして使用できるようになるには、さらに多くのことを行う必要がある。このレビューでは、意思決定のための NAMs の規制当局による受け入れの現状と課題、および食品安全評価のための動物実験からの移行に向けた規制当局と産業界の取り組みを要約する。

Traditional animal models are increasingly being replaced by new approach methodologies (NAMs) which focus on predicting toxicity of chemicals based on mechanistic data rather than apical endpoint data usually obtained from animal models. Beyond *in vitro* genetic tests, however, only a handful of NAMs have been successfully implemented in regulatory decision-making processes, mostly in the cosmetics and chemicals sector. Regulatory guidance on food safety testing in many jurisdictions still relies on data obtained from animal studies. This is due to the lack of validated models to predict systemic toxicity, which is essential to develop health-based guidance values for food additives. Other factors limiting the adoption of NAMs into food safety assessment include sector legislation lagging behind scientific progress, and lack of training and expertise to use the new models. While regulatory and industry bodies are working to combat these challenges, more needs to be done before these models can be used as standalone tools for regulatory decision-making. This review summarizes the current state and challenges of regulatory acceptance of NAMs for decision-making, and the efforts by governing bodies and industry to transition from animal testing for food safety assessments.

Discussion

Considerations regarding the use of nonhuman primates in assessing safety endpoints for pharmaceuticals

Paul C. Brown, Ronald L. Wange

Article 105449

非ヒト霊長類(NHP)は、CDER が審査する医薬品の一般毒性試験によく用いられる非齧歯類動物となっている。医薬品試験における非ヒト霊長類の使用の増加は、低分子医薬品の開発プログラムにおける使用の増加と、医薬品開発プログラムに占める生物学的製剤の割合が増加する傾向の両方によってもたらされているようである。COVID-19 のパンデミックは、常に限られた供給量であったが、供給の途絶と COVID-19 に指示された研究プログラムを支援するための需要の増加により、医薬品試験のための NHP の利用可能性が急激に損なわれた。このような NHP 供給の混乱は、現在有効な治療法のない疾患の治療のための新薬の開発を大幅に遅らせる可能性があったため、FDA は 2022 年 2 月に、COVID-19 公衆衛生緊急事態の権限に基づき、NHP の需要を減らすことによって NHP 供給の問題を緩和することを目的としたガイダンスを発表した。このガ

イダンスは公衆衛生緊急事態の終了とともに撤回された。ここでは、このガイダンスの撤回が、NHP の使用を最小限に抑える努力にどのような影響を及ぼすと予想されるかについて述べる。

Nonhuman primates (NHP) have become a commonly used nonrodent species for general toxicity testing for pharmaceuticals reviewed by CDER. Their increased use in pharmaceutical testing appears to have been driven by both increased use in small molecule drug development programs as well as a trend for biologics making up a greater percentage of pharmaceutical development programs. While always in limited supply, the COVID-19 pandemic acutely impaired the availability of NHPs for pharmaceutical testing due to disruptions in the supply and an increased demand to support COVID-19-directed research programs. Because this disruption in the NHP supply had the potential to significantly delay the development of new medications for the treatment of diseases currently without effective treatment options, FDA issued guidance in February of 2022, under its COVID-19 Public Health Emergency authority, that was intended to help mitigate the NHP supply issue by reducing the demand for NHPs. This guidance has been withdrawn with the expiration of the public health emergency. Here we discuss what impact we expect that the withdrawal of this guidance will have on efforts to minimize NHP use.

Discussion

Difficulties in translating *in vitro* hazards of local acute irritants to relevant human risk: Learnings from Captan and Folpet

Felix M. Kluxen

Article 105467

ニューアプローチ方法論(NAMs)の規制上の価値を評価するため、著者は観察された *in vitro* 影響と予測される *in vivo* 影響との相関性について、生理学および曝露関連性に関する意見を提供すべきである。さらに、査読者は査読中にそのような情報を要求するよう奨励されるべきである。これは、動物を用いず、信頼性が高く、頑健で、そして最も重要なことであるが、関連性のある規制毒性学とリスク評価手法に科学的に移行するために極めて重要である。最近発表された殺菌剤キャプタンとフォルペットの NAM を用いた研究は、これらの物質の毒性学的妥当性を適切に評価するために NAM を適用することの難しさと限界を示している。

In order to assess the regulatory value of New Approach Methodologies (NAMs), authors should provide their opinion on the physiological and exposure relevance of observed *in vitro* effects for correlation with predicted *in vivo* effects. Further, peer-reviewers should be encouraged to request such information during review. This is critical to scientifically

transition to animal-free, reliable, robust and -- most importantly -- relevant regulatory toxicology and risk assessment approaches. Recently published studies using NAMs for the fungicides Captan and Folpet illustrate the difficulties and limitations of applying NAMs to adequately assess the toxicological relevance of these substances.

Research article

Pathogenetic role of alveolar surfactant depleted by phosgene: Biophysical mechanisms and peak inhalation exposure metrics

Juergen Pauluhn

Article 105441

気相中の水溶性気道刺激物質とは対照的に、「親水性」対「親油性」の物理化学的特性が、侵入口におけるガスの主要な滞留部位を決定する優勢な要因である。ホスゲンガスの親油性の物理的特性は、両親媒性の肺サーファクタント(PS)で裏打ちされた肺胞領域での滞留を促進する。曝露と有害な健康結果との関係は複雑であり、経時的に変化する可能性があり、ホスゲンの吸入量に対するPSの生物動力学、生物物理学、およびプールサイズに依存する。動力学的PS枯渇は、吸入に続いて吸入用量に依存したPS枯渇が起これと仮定されている。ホスゲンの吸入線量率対PSプールサイズの再構成を特徴づける変数をよりよく理解するために、動態モデルが開発された。ホスゲンガスは、曝露頻度とは無関係に、濃度×曝露量($C \times t$)の指標に明確に従うことが、モデル化と実証データから明らかになった。モデル化されたデータと経験的データは、ホスゲンの曝露基準が $C \times t$ の時間平均指標によって最もよく記述されるという仮説を支持するものであった。モデル化されたデータは、専門家パネルが導き出した基準値とよく一致している。妥当な範囲内のピーク暴露は懸念されない。

In contrast to water-soluble respiratory tract irritants in their gas phase, the physicochemical properties of 'hydrophilicity' vs. 'lipophilicity' are the preponderant factors that dictate the site of major retention of the gas at the portal of entry. The lipophilic physical properties of phosgene gas facilitate retention in the alveolar region lined with amphipathic pulmonary surfactant (PS). The relationship between exposure and adverse health outcomes is complex, may vary over time, and is dependent on the biokinetics, biophysics, and pool size of PS relative to the inhaled dose of phosgene. Kinetic PS depletion is hypothesized to occur as inhalation followed by inhaled dose-dependent PS depletion. A kinetic model was developed to better understand the variables characterizing the inhaled dose rates of phosgene vs. PS pool size reconstitution. Modeling and empirical data from published evidence revealed that phosgene gas unequivocally follows a concentration \times exposure ($C \times t$) metric, independent of the frequency of exposure. The modeled and empirical data support the hypothesis that the exposure standards of phosgene are described best by a $C \times t$ time-

averaged metric. Modeled data favorably duplicate expert panel-derived standards. Peak exposures within a reasonable range are of no concern.

Research article

Towards a better consideration of endocrine disruption within the technical guidance for deriving environmental quality standards

A. James, A. Kroll, C. Minier

Article 105457

内分泌かく乱化学物質 (Endocrine-disrupting chemicals: EDC) は、人間の健康や野生生物の個体群に長期的かつ重大な悪影響を及ぼすため、懸念が高まっている。これには水生生物への直接的な影響も含まれ、人間を含め、水生食物連鎖や水を餌とする生物種への影響が懸念される。欧州共同体では、表流水に放出された汚染物質から水生環境と人間の健康を守るために、水枠組み指令 (WFD) という専用の法的手段がある。保護目標の達成は、媒体中で測定された濃度と、環境品質基準 (EQS) と呼ばれる影響のない閾値との比較によって評価される。EDC は WFD の中で明確に言及されているため、EQS 値の導出において EDC の特性がどの程度考慮されているか、またどの程度一貫して考慮されているかについて、現状分析が行われた。その結果、物質によってかなりの不均質性があり、ED の証拠がある物質のうち、70% で ED 特性を考慮せずに EQS が導出されていることが明らかになった。内分泌かく乱特性をよりよく考慮するための方法論が提案され、EQS を導出するための論理的かつ体系的なアプローチと、特定のハザードおよび潜在的な不確実性に基づく追加的な評価因子の指定が提案された。

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are a reason for growing concern because of their substantial and long-lasting deleterious effects on human health and wildlife populations. These include direct effects on aquatic organisms and may be a concern to species feeding on the aquatic food chains and water, including humans. In the European Community, the dedicated legislative tools to protect the aquatic environment and human health from contaminants released to surface waters is the Water Framework Directive (WFD). The achievement of protection goals is assessed through the comparison of concentrations measured in the media and thresholds of no effect called Environmental Quality Standards (EQSs). As EDCs are explicitly mentioned in the WFD, an analysis of the state of the art was undertaken on how far and how consistently ED properties were considered in the derivation of EQS values. Our results reveal substantial heterogeneity according to substance and that among substances with ED evidences, EQSs have been derived without considering ED properties for 70% of them. A methodology to better consider endocrine disrupting properties is proposed and includes a logical and systematic approach to derive EQSs with a proposal to specify

additional assessment factors based on the specific hazard and potential uncertainty.

Research article

Skin sensitisation prediction using read-across, an illustrative next generation risk assessment (NGRA) case study for vanillin

Françoise Gautier, Hind Assaf Vandecasteele, Fleur Tourneix, Erwin van Vliet, ...

Dagmar Bury

Article 105458

皮膚感作性は、化粧品成分の安全性評価において対処すべきヒトの健康への重要な悪影響である。規制上の要求と科学の進歩により、次世代リスクアセスメント(NGRA)の枠組みが開発され、動物データを作成する代わりに、新しいアプローチ方法論(NAM)と定義されたアプローチ(DA)とリード・アクロスを使用することになった。このケーススタディでは、シャワージェルとフェイスクリームに含まれる0.5%のバニリンの皮膚感作性を予測するために、リード・アクロスを適用した例を示す。タンパク質反応性、構造特性、物理化学的特性、皮膚代謝プロファイル、および皮膚感作性データの有無に基づき、3段階のプロセスを適用して最適な類似体を選択した。リード・アクロス法の適用により、バニリンの皮膚感作性は弱く、局所リンパ節アッセイ EC3 値は 10%であると予測された。この EC3 値に基づき、 $2500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ が出発点となり、 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ が許容暴露レベル(AEL)となった。フェイスクリーム($13.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)およびシャワージェル($0.05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)のシナリオにおける消費者暴露レベル(CEL)は AEL より低かったため、NGRA は両方の用途を安全と結論づけた。

Skin sensitisation is a key adverse human health effect to be addressed in the safety assessment of cosmetic ingredients. Regulatory demands and scientific progress have led to the development of a Next Generation Risk Assessment (NGRA) framework, relying on the use of New Approach Methodologies (NAM) Defined Approaches (DA) and read-across instead of generating animal data. This case study illustrates the application of read-across for the prediction of the skin sensitisation potential of vanillin at the hypothetical use concentration of 0.5% in a shower gel and face cream. A three-step process was applied to select the most suitable analogues based on their protein reactivity, structural characteristics, physicochemical properties, skin metabolism profile and availability of skin sensitisation data. The applied read-across approach predicted a weak skin sensitiser potential for vanillin corresponding with a Local Lymph Node Assay EC3 value of 10%. Based on this EC3 value a point of departure of $2500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ was derived, resulting in an acceptable exposure level (AEL) of $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Because the consumer exposure levels (CEL) for the face cream ($13.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) and shower gel ($0.05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) scenarios were lower than the AEL, the NGRA concluded both uses as safe.

Research article

From worst-case to reality – Case studies illustrating tiered refinement of consumer exposure to cosmetic ingredients

Sarah Tozer, Camilla Alexander-White, Ripal Amin, Françoise Audebert, ... Cronan McNamara

Article 105436

[View PDF](#)

化粧品成分への消費者暴露は、段階的な方法で推定される。単純な Tier1 の決定論的総曝露モデリングは、最悪のケースにおける暴露の推定値を生成する。Tier1 では、消費者がすべての化粧品を毎日、最大頻度で併用し、製品が常に最大許容濃度 (% w/w) の成分を含むと仮定している。ワーストケースからより現実的な推定値への曝露評価の精緻化には、成分の実際の使用レベルの調査から得られた証拠と、消費者の使用データの分布を適用できる Tier2 の確率論的モデルが用いられる。Tier2+モデリングでは、発生データが、実際にその成分を含む市販製品の証拠となる。漸進的な改良を説明するために、この段階的アプローチを用いた 3 つのケーススタディを示す。成分、プロピルパラベン、安息香酸、DMDM ヒダントインについて、Tier1 から Tier2+モデリングへの改良の規模は以下の通りである： 0.492 から 0.026、1.93 から 0.042、1.61 から 0.027 mg/kg/日の暴露量。プロピルパラベンについては、Tier1 から Tier2+への移行は、ヒト試験で見られた最大推定暴露量 0.01 mg/kg/日と比較した場合、暴露の 49 倍から 3 倍への過大評価に洗練されたことを意味する。このようなワーストケースから現実的な暴露推定レベルへの改良は、消費者の安全性を証明する上で非常に重要である。

Consumer exposure to cosmetic ingredients is estimated in a tiered manner. Simple Tier1 deterministic aggregate exposure modelling generates a worst case estimate of exposure. Tier1 assumes that a consumer uses all cosmetic products concomitantly daily, at maximum frequency, and products always contain the ingredient at the maximum allowed % w/w concentration. Refining exposure assessment from worst case to more realistic estimates uses evidence from surveys of actual use levels of ingredients and Tier2 probabilistic models, where distributions of consumer use data can be applied. In Tier2+ modelling, occurrence data provides evidence of products on the market actually containing the ingredient. Three case studies are presented using this tiered approach to illustrate progressive refinement. The scale of refinements from Tier1 to Tier2+ modelling for the ingredients, propyl paraben, benzoic acid and DMDM hydantoin were: 0.492 to 0.026; 1.93 to 0.042 and 1.61 to 0.027 mg/kg/day exposure dose. For propyl paraben, moving from Tier1 to Tier2+ represents a refinement from 49-fold to 3-fold overestimate of exposure when compared to a maximum estimate of 0.01 mg/kg/day exposure seen in human studies. Such refinements from worst case to realistic levels of

exposure estimation can be critical in the demonstration of consumer safety.

Research article

Maximizing use of existing carcinogenicity data to support acceptable intake levels for mutagenic impurities in pharmaceuticals: Learnings from N-nitrosamine case studies

S.P. Felter, D.J. Ponting, A.M. Mudd, R. Thomas, A.A.F. Oliveira

Article 105459

[View PDF](#)

多くの医薬品に N-ニトロソアミン (NA) が不純物として含まれているという予期せぬ発見は、産業界と規制当局に大きな課題を提起した。その多くはげっ歯類の強力な発がん物質であり、よく研究されている低分子量 NA に加え、医薬品有効成分に関連する新規の NA が見つかっており、その多くは安全性データが限られているか、全くない。NA 不純物の許容摂取量 (AI) の設定には、化学物質固有のデータ、リードアクロス、またはクラス固有の TTC 制限値を用いる段階的アプローチが確立されている。げっ歯類に対する発がん性データは約 140 種類あるが、その多くは古いものであり、「頑健な」バイオアッセイを構成する現行のガイドラインには適合していない。とはいえ、これらのデータは、医薬品不足につながりかねない影響を最小限に抑えつつ、NA 不純物の評価と消費者の安全性の確保に最善の科学が用いられることを保証するための重要な情報源である。我々は、げっ歯類の TD50 の信頼下限値の使用、複数の NA のデータの活用など、不完全なデータを最大限に活用するためのいくつかの戦略を提示する。力価に影響を与えることが知られている化学構造に関する情報は、AI の開発を支援したり、特定の NA が強力な発がん性が懸念されるコホートに該当しないと結論づける可能性もある。

The unexpected finding of *N*-nitrosamine (NA) impurities in many pharmaceutical products raised significant challenges for industry and regulators. In addition to well-studied small molecular weight NAs, many of which are potent rodent carcinogens, novel NAs associated with active pharmaceutical ingredients have been found, many of which have limited or no safety data. A tiered approach to establishing Acceptable Intake (AI) limits for NA impurities has been established using chemical-specific data, read-across, or a class-specific TTC limit. There are ~140 NAs with some rodent carcinogenicity data, but much of it is older and does not meet current guidelines for what constitutes a 'robust' bioassay. Nevertheless, these data are an important source of information to ensure the best science is used for assessing NA impurities and assuring consumer safety while minimizing impact that can lead to drug shortages. We present several strategies to maximize the use of imperfect data including using a lower confidence limit on a rodent TD50, and leveraging data from multiple NAs. Information on the chemical structure

known to impact potency can also support development of an AI or potentially conclude that a particular NA does not fall in the cohort of concern for potent carcinogenicity.

Research article

Evaluating H295R steroidogenesis assay data for robust interpretation

H. Tinwell, A. Karmaus, V. Gaskell, C. Gomes, ... B. De Waen

Article 105461

[View PDF](#)

in vitro H295R ステロイド生成アッセイ(OECD TG 456)は、化学物質がステロイドホルモン合成／代謝を阻害する可能性を判定するために用いられる。このアッセイで肯定的な結果が得られると、より高次の重要な試験の引き金となる可能性があるため、アッセイ結果の特徴を明らかにするため、基準品と試験品の H295R データの関係者データベースを作成した。H295R アッセイで陽性結果が出たために生殖毒性レベル 5 の試験が開始されたかどうかに関する情報も含まれた。

品質管理の許容基準は必ずしも達成されておらず、このアッセイはガイドラインの仕様内で実施することが困難であることが示唆された。試験項目データの分析により、対照に対する一対の有意差検定では、統計的に有意な陽性結果が過敏に検出されることが示され、これがこのアッセイの高い陽性ヒット率の一因となっている可能性が高い。相補的な解釈基準(例えば、1.5 倍変化の閾値)は、不明確な陽性結果の割合を著しく減少させ、アッセイにおける確実な陽性効果の同定を改善した。

最後に、より厳格なデータ解釈基準により、必要な in vivo フォローアップ試験が改善される可能性を示唆するケーススタディ(H295R の結果が陽性で、in vivo では内分泌系に悪影響がなかった)が示された。全体として、記載された追加的な基準は、H295R のデータ解釈を改善し、規制目的でこのアッセイをどのように活用するのが最善であるかを示すのに役立つであろう。

The *in vitro* H295R steroidogenesis assay (OECD TG 456) is used to determine a chemical's potential to interfere with steroid hormone synthesis/metabolism. As positive outcomes in this assay can trigger significant higher tiered testing, we compiled a stakeholder database of reference and test item H295R data to characterize assay outcomes. Information concerning whether a Level 5 reproductive toxicity study was triggered due to a positive outcome in the H295R assay was also included.

Quality control acceptance criteria were not always achieved, suggesting this assay is challenging to conduct within the guideline specifications. Analysis of test item data demonstrated that pairwise significance testing to controls allowed for overly sensitive statistically significant positive outcomes, which likely contribute to the assay's high positive hit rate. Complementary interpretation criteria (e.g., 1.5-fold change threshold) markedly reduced the rate of equivocal and positive outcomes thus improving

identification of robust positive effects in the assay.

Finally, a case study (positive H295R outcome and no endocrine adversity *in vivo*) is presented, which suggests that stricter data interpretation criteria could refine necessary *in vivo* follow-up testing. Overall, the described additional criteria could improve H295R data interpretation and help inform on how to best leverage this assay for regulatory purposes.

Research article

Evaluation of toxicity profile of kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) decoction in rats

Zurina Hassan, Darshan Singh, Farah Wahida Suhaimi, Nelson Jeng-Yeou Chear, ...
Surash Ramanathan

Article 105466

ミトラギナ・スペシオサ・コース (*Mitragyna speciosa* Korth) は、オピオイド代替療法や治療薬として知られる生薬である。クラトムはマレーシアでは煎じ薬の形で消費されているが、現在までのところ、その化学的および毒性プロファイルの特徴づける研究はない。したがって、本研究の目的は、28 日間投与後のクラトム煎じ薬の安全性と毒性プロファイルを評価することである。ミトラギニンの含有量は、オクラトーム煎じ薬中の濃度を定量し、マーカーとして使用した。雌雄の Sprague Dawley ラットに媒体またはオクラトームの煎じ薬 (10、50 または 150 mg/kg) を経口投与し、2 つのサテライト群には媒体とオクラトームの煎じ薬 (150 mg/kg) を投与した。投与終了時に血液と臓器を採取し、血液学、生化学および病理組織学的分析を行った。投与 28 日後に死亡率は認められず、血小板数の減少を除き、体重と血液学的プロフィールに有意な変化は認められなかった。生化学的分析では尿酸、AST、ALT、アルカリホスファターゼの高値が認められた。心臓と肺の組織学的調査では、腎臓、肝臓、脳組織を除いて変更は認められなかった。結論として、オクラトームの煎じ薬の反復投与は、腎臓と肝臓に毒性を示すいくつかの証拠が得られたが、死亡率の発生はなかった。

Mitragyna speciosa Korth also known as kratom, is an herbal drug preparation for its therapeutic properties and opioid-replacement therapy. Kratom is consumed in a brewed decoction form in Malaysia and to date, no studies have characterized its chemical and toxicity profile. Thus, this study aims to evaluate kratom decoction's safety and toxicity profile after 28 days of treatment. Mitragynine content was quantified in kratom decoction and used as a marker to determine the concentration. Male and female Sprague Dawley rats were orally treated with vehicle or kratom decoction (10, 50 or 150 mg/kg) and two satellite groups were treated with vehicle and kratom decoction (150 mg/kg). Blood and organs were collected for hematology, biochemical and histopathology analysis at the end of treatment. No mortality was found after 28 days of

treatment and no significant changes in body weight and hematology profile, except for low platelet count. High amounts of uric acid, AST, ALT and alkaline phosphatase were found in the biochemical analysis. Histological investigation of the heart and lungs detected no alterations except for the kidney, liver and brain tissues. In conclusion, repeated administration of kratom decoction provided some evidence of toxicity in the kidney and liver with no occurrence of mortality.

Research article

[A deep dive into historical Ames study data for N-nitrosamine compounds](#)

Rachael E. Tennant, David J. Ponting, Andrew Thresher

Article 105460

[View PDF](#)

変異原性データは、規制当局が新薬化合物を承認するために必要とする安全性評価データの中核をなすものであり、OECD-471 細菌逆転突然変異(エームス)アッセイは、潜在的な変異原性リスクについて医薬品不純物を評価するための主要なスクリーニングとして最も広く用いられている。N-ニトロソアミンはげっ歯類のバイオアッセイにおいて非常に強力な変異原性発癌物質であり、医薬品中の不純物として最近検出されたことから、その安全性評価に対する関心が高まっている。これまでの文献報告では、N-ニトロソアミンの発がんリスクを正確に予測するためには、エームス試験は変異原性を検出するのに十分な感度がない可能性が指摘されていた。この仮説を検討するために、N-ニトロソアミンクラスの化合物に関連する公共の Ames およびげっ歯類の発がん性データを照合して分析した。ここでは、系統、代謝活性化、溶媒の種類、プレインキュベーション/プレート組み込み法など、OECD 471 に準拠した Ames 試験のバリエーションが、発がん性の予測性能にどのような影響を及ぼす可能性があるかを提示する。N-ニトロソアミンの試験に最適な条件を理解することで、潜在的な発がん物質を同定するエームス試験の精度と信頼性の両方が向上する可能性がある。

Mutagenicity data is a core component of the safety assessment data required by regulatory agencies for acceptance of new drug compounds, with the OECD-471 bacterial reverse mutation (Ames) assay most widely used as a primary screen to assess drug impurities for potential mutagenic risk. N-Nitrosamines are highly potent mutagenic carcinogens in rodent bioassays and their recent detection as impurities in pharmaceutical products has sparked increased interest in their safety assessment. Previous literature reports indicated that the Ames test might not be sensitive enough to detect the mutagenic potential of N-nitrosamines in order to accurately predict a risk of carcinogenicity. To explore this hypothesis, public Ames and rodent carcinogenicity data pertaining to the N-nitrosamine class of compounds was collated for analysis. Here we present how variations to the OECD 471-compliant Ames test, including strain,

metabolic activation, solvent type and pre-incubation/plate incorporation methods, may impact the predictive performance for carcinogenicity. An understanding of optimal conditions for testing of N-nitrosamines may improve both the accuracy and confidence in the ability of the Ames test to identify potential carcinogens.

Research article

Derivation and application of indoor air screening values for inhalation exposure to semi-volatile organic compounds

Michelle Deveau, Stephanie M. Wille

Article 105463

室内空気中の半揮発性有機化合物(SVOCs)の研究はますます盛んになっている。ほとんどの SVOC には健康に基づいた吸入暴露ガイドラインがないため、健康リスクの観点から室内空気濃度を解釈する妨げとなっている。多数の SVOCs に対するスクリーニング値の導出を加速するために、SVOCs に関する公表されたハザード評価を評価・調整し、吸入リスク評価に関連するベンチマークを算出するための段階的枠組みが開発された。本研究で検討された 43 種の SVOC について吸入スクリーニング値が導出されたが、そのほとんどは経口暴露ガイドラインからの外挿を必要とした。スクリーニング値をカナダの家庭で公表されている SVOC 濃度と比較し、室内住環境における SVOC への慢性暴露による潜在的健康リスクを評価した。さらなる評価のために優先順位をつけられる SVOC は、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)、ポリ臭化ジフェニルエーテル(PBDE)であった。この枠組みは、将来的には、吸入ハザードのデータや評価が限られている他の非従来型の室内空気汚染物質のスクリーニング値を導き出すために、より広範に適用できる可能性がある。

Semi-volatile organic compounds (SVOCs) are being increasingly studied in indoor air. The absence of health-based inhalation exposure guidelines for most SVOCs impedes the interpretation of indoor air concentrations from a health risk context. To accelerate the derivation of screening values for a large number of SVOCs, a tiered framework was developed to evaluate and adjust published hazard assessments for SVOCs to calculate benchmarks relevant for evaluation of inhalation risk. Inhalation screening values were derived for 43 SVOCs considered in this study, most of which required extrapolation from oral exposure guidelines. The screening values were compared to published SVOC concentrations in homes in Canada to evaluate the potential health risks of chronic exposure to SVOCs in indoor residential environments. SVOCs that could be prioritized for further evaluation were dibutyl phthalates (DBP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). The framework could be applied more broadly in the future to derive screening values for other non-traditional indoor air

contaminants with limited inhalation hazard data or assessments.

Research article

Cancer weight of evidence for three lower acrylates: Conclusions and recommendations from an expert panel

C.R. Kirman, P.J. Boogaard, J.S. Bus, V.L. Dellarco, ... S.M. Hays

Article 105469

[View PDF](#)

アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸 2-エチルヘキシルの 3 つの低級アクリレートについて、国際的な専門家パネルが、がんの証拠の重み付け(WOE)を評価するために参加した。このレビューは、パネルメンバーから独立した熟慮に基づく意見を収集するための体系的なプロセスであるデルファイ方式を修正した 3 ラウンド構成となっており、偏見や集団思考を減らすための手続き的要素も含まれていた。利用可能な科学に基づき、パネルは次のように結論づけた: (1)ネズミのがんバイオアッセイで観察された点接触腫瘍の MOA は、入手可能なデータで最もよく支持されており、細胞毒性および再生増殖による細胞複製の増加が関与している。(2)WOE は、「ヒトに対して発がん性がある可能性はない」というがん分類を支持しており、これはグループ 2 B というよりもむしろグループ 3 の IARC 分類に沿った結論である; (3)げっ歯類の腫瘍データに基づく定量的な発がん効力の値は、これらの化学物質には必要ない。(4)これらの化学物質のヒト健康リスク評価は、代わりに、接触点で観察される非がん性、前駆症状のエンドポイントに依存すべきである。g., 過形成など)に頼るべきである。WOE の結論に対するコンセンサスの度合い(コンセンサススコアは最大スコア 1 のうち 0.84-0.91)および信頼性の度合い(最大スコア 10 のうち 7.7-8.7)は高いと考えられる。

An international panel of experts was engaged to assess the cancer weight of evidence (WOE) for three lower acrylates: methyl acrylate, ethyl acrylate, and 2-ethylhexyl acrylate. The review was structured as a three-round, modified Delphi format, a systematic process for collecting independent and deliberative input from panel members, and it included procedural elements to reduce bias and groupthink. Based upon the available science, the panel concluded: (1) The MOA for point of contact tumors observed in rodent cancer bioassays that is best supported by available data involves increased cell replication by cytotoxicity and regenerative proliferation; (2) The WOE supports a cancer classification of “Not likely to be carcinogenic to humans” a conclusion that is more in line with an IARC classification of Group 3 rather than Group 2 B; (3) Quantitative cancer potency values based on rodent tumor data are not required for these chemicals; and (4) Human health risk assessment for these chemicals should instead rely on non-cancer, precursor endpoints observed at the point of contact (e.g., hyperplasia). The degree of consensus (consensus scores of 0.84–0.91 out of a maximum

score of 1) and degree of confidence (7.7–8.7 out of a maximum score of 10) in the WOE conclusions is considered high.

Research article

Proposal for regulatory risk mitigation measures for human pharmaceutical residues in the environment

Caroline T.A. Moermond, Cecilia Berg, Ulrika Bergstrom, Lucie Bielská, ... Mark H.M.M. Montforts

Article 105443

[View PDF](#)

ヒト医薬品の環境リスクは透明化され、可能な限り軽減されるべきである。我々は、ヒト医薬品の製造販売承認にリスク軽減スキームを適用することを提案する。このスキームは、環境リスクの推定に関する知識と精度の向上を考慮したものであり、モデルの推定値に基づいてリスクが決定された場合には予備的なリスク緩和を適用し、実際に測定された環境濃度に基づいてリスクが決定された場合には、確定的でより厳格かつ広範囲なリスク緩和を適用する。リスク軽減措置は、効果的で、比例的で、実施が容易で、現行の(他の)法律に沿ったものであるべきであり、また患者／医療専門家の負担にならないように設計されなければならない。さらに、環境リスクを示す製品については個別のリスク軽減策を提案し、一般的なリスク軽減策はすべての製品に適用することで、環境における医薬品の全体的な負担を軽減することができる。効果的にリスクを軽減するためには、製造販売承認に関する法律と環境に関する法律をリンクさせることが不可欠である。

Environmental risks of human pharmaceutical products should be made transparent and mitigated as far as possible. We propose to apply a risk mitigation scheme to the marketing authorisation of human medicinal products which is pragmatic and tailored, and thus will not increase the burden to regulators and industry too much. This scheme takes into account increasing knowledge and accuracy of the environmental risk estimates, applying preliminary risk mitigation when risks are determined based on model estimates, and definitive, more strict and far-reaching risk mitigation when risks are based on actual measured environmental concentrations. Risk mitigation measures should be designed to be effective, proportional, easy to implement, and in line with current (other) legislation, as well as not being a burden to the patient/health care professionals. Furthermore, individual risk mitigation measures are proposed for products showing environmental risks, while general risk mitigation measures can be applied to all products to reduce the overall burden of pharmaceuticals in the environment. In order to effectively mitigate risk, linking marketing authorisation legislation to environmental legislation is essential.

Short communication

A perspective on *In vitro* developmental neurotoxicity test assay results: An expert panel review

D.R. Juberg, D.A. Fox, P.A. Forcelli, S. Kacew, ... C.R. Kirman

Article 105444

[View PDF](#)

何十年もの間、化学物質に関連する潜在的な発達神経毒性(DNT)に対する懸念が高まっている。規制機関はこれまで、DNT を評価するために標準化された *in vivo* 試験を利用してきた。DNT のスクリーニングのスループット向上、動物使用の削減、潜在的なコスト効率などを考慮した結果、代替的な新しいアプローチ法(NAM)の開発が行われ、具体的には DNT *in vitro* テストバッテリー(DNT IVB)が登場した。SciPinion は、試験管内 DNT 試験データの解釈に関連する特定の質問に対応するため、専門家パネルを招集した。専門家委員会のコンセンサスは、DNT IVB は初期スクリーニングに使用することはできるが、現在のところ、化学物質がヒトにおいて DNT であるかどうかを判定するための完全な、あるいは代替的なアプローチではない、というものであった。DNT IVB だけでは、神経系の発達のニュアンスや複雑さ、および行動形成期、運動活動、感覚機能、学習/記憶などの関連する結果を把握する能力はない。現在のところ、このような発達のランドマークは、DNT IVB や他の NAM では適切に評価することができない。専門家委員会(本レビューの共著者)は、DNT IVB を世界的な規制の枠組みの中で意思決定への適用を検討する前に、さらなるデータ作成と検証が必要であると勧告した。

For decades, there has been increasing concern about the potential developmental neurotoxicity (DNT) associated with chemicals. Regulatory agencies have historically utilized standardized *in vivo* testing to evaluate DNT. Owing to considerations including higher-throughput screening for DNT, reduction in animal use, and potential cost efficiencies, the development of alternative new approach methods (NAMs) occurred; specifically, the advent of the DNT *in vitro* test battery (DNT IVB). SciPinion convened an expert panel to address specific questions related to the interpretation of *in vitro* DNT test data. The consensus of the expert panel was that the DNT IVB might be used during initial screening, but it is not presently a complete or surrogate approach to determine whether a chemical is a DNT in humans. By itself, the DNT IVB does not have the ability to capture nuances and complexity of the developing nervous system and associated outcomes including behavioral ontogeny, motor activity, sensory function, and learning/memory. Presently, such developmental landmarks cannot be adequately assessed in the DNT IVB or by other NAMs. The expert panel (all who serve as co-authors of this review) recommended that additional data generation and validation is

required before the DNT IVB can be considered for application within global regulatory frameworks for decision-making.

Correspondence

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

Josje H.E. Arts, Charles D. Humfrey, Eddie D. Slotter

Article 105440

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 105448