

Editorial Board

Article 105511

[View PDF](#)

Review article

Improving the rigor and utility of botanical toxicity studies: Recommended resources

Deval Patel, Barbara C. Sorkin, Constance A. Mitchell, Michelle R. Embry, ... Steven Dentali

Article 105471

[View PDF](#)

植物成分、特に栄養補助食品成分としての植物成分への関心は着実に高まっている。この成長と、植物性栄養補助食品としての新しい成分や配合製品の販売は、これらの製品の使用に関連する潜在的な毒性についてより良く理解するための公衆衛生の必要性を強調している。この論文と添付のテンプレートは、植物毒性試験のデザインを支援するための文献や関連情報を収集するためのリソースの概要を示している。これらの情報源は、有害作用や医薬品との相互作用を含め、植物の同定、特性、前臨床および臨床データに関連する重要な情報を提供する。これらのリソースを利用する毒性学者は、薬理学者および／または分析化学者と協力し、試験対象の植物材料に関する知識を深めるべきである。全体として、本ガイドとリソースリストは、より質の高い毒性学的試験のデザインなど、植物原料の毒性試験に関する意思決定に活用できる関連情報の検索に役立つことを意図している。

Interest in botanicals, particularly as dietary supplement ingredients, is growing steadily. This growth, and the marketing of new ingredients and combination products as botanical dietary supplements, underscores the public health need for a better understanding of potential toxicities associated with use of these products. This article and accompanying template outline the resources to collect literature and relevant information to support the design of botanical toxicity studies. These resources provide critical information related to botanical identification, characterization, pre-clinical and clinical data, including adverse effects and interactions with pharmaceuticals. Toxicologists using these resources should collaborate with pharmacognosists and/or analytical chemists to enhance knowledge of the botanical material being tested. Overall,

this guide and resource list is meant to help locate relevant information that can be leveraged to inform on decisions related to toxicity testing of botanicals, including the design of higher quality toxicological studies.

Review article

Systematic review of the human health hazards of propylene dichloride

Heather N. Lynch, Jordan S. Kozal, Melissa J. Vincent, Rachel D. Freid, ... Andrew Maier

Article 105468

[View PDF](#)

二塩化プロピレン (PDC) は、主に基礎有機化学品製造の中間体として使用される塩素化物質である。米国環境保護庁 (EPA) は現在、有害物質規制法 (TSCA) の下で PDC を優先度の高い物質として評価している。我々は、EPA TSCA および統合リスク情報システム (IRIS) の枠組みを用いて、PDC の非がんおよびがんの危険性について系統的レビューを行った。その結果、12 件の疫学研究、16 件のトキシコキネティック研究、34 件の動物実験研究、49 件のメカニズム研究が同定された。PDC は生殖毒性も発達毒性もない。PDC は *in vivo* では変異原性はなく、*in vitro* での証拠はまちまちであるが、DNA 鎖切断は一貫して起こる。ラットの鼻腔腫瘍およびマウスの肺腫瘍は、生涯にわたる高濃度吸入暴露後に発生した。高濃度の PDC に暴露された日本の印刷工では胆管がん (CCA) が観察された。しかし、共曝露、肝臓寄生虫、肝炎、その他の危険因子も寄与している可能性がある。がんの作用機序 (MOA) 解析により、PDC は複数の生物学的経路を通じて順次または同時に作用する可能性があるが、慢性的な組織損傷と炎症が支配的である可能性が高いことが明らかになった。決定的に重要なことは、がん以外の影響を予防する健康指標が、ヒトのがんを予防することが期待されるということである。

Propylene dichloride (PDC) is a chlorinated substance used primarily as an intermediate in basic organic chemical manufacturing. The United States Environmental Protection Agency (EPA) is currently evaluating PDC as a high-priority substance under the Toxic Substances Control Act (TSCA). We conducted a systematic review of the non-cancer and cancer hazards of PDC using the EPA TSCA and Integrated Risk Information System (IRIS) frameworks. We identified 12 epidemiological, 16 toxicokinetic, 34 experimental animal, and 49 mechanistic studies. Point-of-contact respiratory effects are the most sensitive non-cancer effects after inhalation exposure, and PDC is neither a reproductive nor a developmental toxicant. PDC is not mutagenic *in vivo*, and while *in vitro* evidence is mixed, DNA strand breaks consistently occur. Nasal tumors in rats and lung tumors in mice occurred after lifetime high-level inhalation exposure. Cholangiocarcinoma (CCA) was observed in Japanese print workers exposed to high concentrations of PDC. However, co-exposures, as well as liver parasites, hepatitis, and other risk factors, may

also have contributed. The cancer mode of action (MOA) analysis revealed that PDC may act through multiple biological pathways occurring sequentially and/or simultaneously, although chronic tissue damage and inflammation likely dominate. Critically, health benchmarks protective of non-cancer effects are expected to protect against cancer in humans.

Review article

Assessing utility of thyroid *in vitro* screening assays through comparisons to observed impacts *in vivo*

Stephanie A. Eytcheson, Jennifer H. Olker, Katie Paul Friedman, Michael W. Hornung, Sigmund J. Degitz

Article 105491

内分泌かく乱作用をよりよく理解するために、米国環境保護庁 (USEPA) の内分泌かく乱物質スクリーニング・プログラム (EDSP) では、化学物質がエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺の各システムと相互作用する可能性を調査するために、2 段階のアプローチを利用している。in vivo 試験では、何千もの化学物質の内分泌生物活性に関するデータギャップに対応するスループットが不足しているため、in vitro ハイスループットスクリーニング (HTS) 法が、より大規模な化学物質ライブラリーをスクリーニングするために開発されている。この研究の主な目的は、EDSP 第 1 段階スクリーニングで証拠の重み付け (WoE) が決定された 52 の化学物質のうち、甲状腺への影響を裏付ける in vitro HTS データがどれだけあるかを調査することであった。この分析のために、USEPA の ToxCast プログラムと EDSP の WoE から HTS データを収集した。内分泌かく乱作用の複雑さと HTS データの解釈を考慮すると、in vitro 活性と in vivo 影響の一致率は 58~78% である。しかし、より詳細な分析を行わなければ、HTS の結果が主要な作用機序であるかどうかを結論づけることはできない。さらに、in vivo での甲状腺への影響を効果的に予測するためには、甲状腺に関連する追加的な分子イニシエーション・イベントに対する in vitro アッセイの開発が必要である。

To better understand endocrine disruption, the U.S. Environmental Protection Agency's (USEPA) Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) utilizes a two-tiered approach to investigate the potential of a chemical to interact with the estrogen, androgen, or thyroid systems. As *in vivo* testing lacks the throughput to address data gaps on endocrine bioactivity for thousands of chemicals, *in vitro* high-throughput screening (HTS) methods are being developed to screen larger chemical libraries. The primary objective of this work was to investigate for how many of the 52 chemicals with weight-of-evidence (WoE) determinations from EDSP Tier 1 screening there are available *in vitro* HTS data supporting a thyroid impact. HTS data from the USEPA ToxCast program and the EDSP WoE were collected for this analysis. Considering the complexity

of endocrine disruption and interpreting HTS data, concordance between *in vitro* activity and *in vivo* effects ranges from 58 to 78%. Based on this evaluation, we conclude that the current suite of HTS assays is beneficial for prioritizing chemicals for further inquiry; however, without a more detailed analysis, one cannot conclude whether HTS results are the primary mode-of-action. Furthermore, development of *in vitro* assays for additional thyroid-relevant molecular initiating events is required to effectively predict *in vivo* thyroid impacts.

Review article

Association between metal exposure from e-cigarette components and toxicity endpoints: A literature review

Jia-You Gong, Manosij Ghosh, Peter HM. Hoet

Article 105488

電子タバコは、従来のタバコに比べて「健康的な」代替品として宣伝され、認識されることが多い。しかし、電子タバコに関連した健康への悪影響の可能性を示す証拠が増えている。ここでは、電子タバコの使用と関連する毒性エンドポイントに関連する金属曝露に焦点を当てて文献をレビューした。スクリーニング基準を適用して全文スクリーニングを行った結果、29件の研究が同定され、そのうち5件の *in vitro* 研究と11件の疫学研究がデータ抽出の対象となった。すべての研究でCr、Cu、Ni、Snが最も多く検出された。In vitro では、電子タバコ（液体またはエアロゾル）からの金属は、細胞毒性、酸化ストレス、遺伝毒性および炎症反応を誘発した。ニコチンの存在が金属誘発 *in vitro* 毒性に影響を及ぼすことが観察された。疫学的研究に基づいて、電子タバコ使用者の金属負荷は、さまざまな集団（例えば NHANES など）において上昇することが示された。しかし、多くの場合、そのような研究は、使用者の特徴や他の潜在的な金属曝露源の情報が欠落しているために制限されていた。一般的に、電子タバコ使用による金属は毒性エンドポイントと関連する可能性があるが、電子タバコ使用者の金属関連ハザードを明らかにするためには、蒸気および電子リキッド中の金属、使用者の習慣および使用者の人口統計に関するより詳細なデータが必要である。

Electronic cigarette is often promoted and perceived as an 'healthy' alternative compared to conventional cigarettes. However, growing body of evidence indicate the possible adverse health effect associated with e-cigarette. Here we reviewed the literature with a focus on metal exposure in relation to e-cigarette use and related toxicity endpoints. Twenty-nine studies were identified for full text screening after applying the screening criteria of which 5 *in vitro* studies and 11 epidemiological studies were included for data extraction. Cr, Cu, Ni, Sn are the most found metal in all studies. In vitro, metal from e-cigarette (liquid or aerosols) induced cytotoxicity, oxidative stress, genotoxicity and pro-inflammatory responses. It was observed that the presence of nicotine can influence

metal-induced *in vitro* toxicity. Based on epidemiological studies, the metal burden in e-cigarette users showed to be elevated in different populations (including e.g. NHANES). However, most often such studies were limited by the missing user characteristics, and information of other potential sources of metal exposure. In general, metals from e-cigarette use can be associated with toxicity endpoints but to uncover the metal related hazard of e-cigarette in users, more detailed data on metals in vapors and e-liquids; user habits and user demographics are needed.

Review article

Three-tiered approach for standard information requirements for polymers requiring registration under REACH

Jens C. Otte, Heli Miriam Hollnagel, Christiane Nagel, Renata Friederike Gerhardt, ...
Robert Landsiedel

Article 105495

[View PDF](#)

ポリマーは、日常製品に使用される複数の機能を持つ複雑な分子で構成される、非常に大きな化学物質の一種である。EU 委員会は、化学物質の登録・評価・認可・制限 (REACH) 規則の改正に基づき、登録 (PRR) を必要とする人工ポリマーに対する環境とヒトの健康に関する標準情報要件 (SIR) を策定しようとしている。現在、低分子に用いられている従来のリスク評価手法は、ほとんどのポリマーには適用できない可能性がある。そこで、登録 (PRR) を必要とするポリマーの個別およびグループを評価するためのデータ作成について、概念的な 3 段階の規制アプローチを提案する。重要な要素は、化学的性質、物理化学的性質、ハザードの類似性に従ってポリマーをグループ化することである。多くのポリマーのバイオアベイラビリティが限定的であることは、多くの低分子化合物との顕著な相違点であり、提案されたアプローチの重要な検討事項である。全身バイオアベイラビリティの可能性を評価する方法は、Tier 1 に不可欠である。さらなる研究の決定は、全身的なバイオアベイラビリティと使用及び暴露の考慮と組み合わされた特性及び効果の考慮に基づいて行われる。多くの PRR では、危険性、使用およびばく露に関する Tier 1 データで、REACH の保護目標を達成するのに十分であろう。第 2 段階と第 3 段階における脊椎動物の試験は、的を絞った試験に限定することができる。概説されたアプローチは、現在の最良の科学的根拠を活用し、動物実験を減らす一方で、十分な保護レベルのデータを提供することを目的としている。

Polymers are a very large class of chemicals comprising often complex molecules with multiple functions used in everyday products. The EU Commission is seeking to develop environmental and human health standard information requirements (SIRs) for man-made polymers requiring registration (PRR) under a revised Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation. Conventional risk

assessment approaches currently used for small molecules may not apply to most polymers. Therefore, we propose a conceptual three-tiered regulatory approach for data generation to assess individual and groups of polymers requiring registration (PRR). A key element is the grouping of polymers according to chemistry, physico-chemical properties and hazard similarity. The limited bioavailability of many polymers is a prominent difference to many small molecules and is a key consideration of the proposed approach. Methods assessing potential for systemic bioavailability are integral to Tier 1. Decisions for further studies are based on considerations of properties and effects, combined with systemic bioavailability and use and exposure considerations. For many PRRs, Tier 1 data on hazard, use and exposure will likely be sufficient for achieving the protection goals of REACH. Vertebrate animal studies in Tiers 2 and 3 can be limited to targeted testing. The outlined approach aims to make use of current best scientific evidence and to reduce animal testing whilst providing data for an adequate level of protection.

Research article

[Extended one-generation reproductive toxicity study evaluating gardenia blue in Sprague Dawley rats](#)

Melanie L. Foster, Debabrata Mahapatra, Robert R. Maronpot, Masayuki Nishino, ... Shim-mo Hayashi

Article 105472

[View PDF](#)

クチナシ青粉を飼料中 0.5%、2.5%、5.0%で Sprague Dawley ラットの雌雄に投与し、拡大一世代生殖毒性試験(OECD テストガイドライン 443)を行った。投与飼料は交配の 14 日前から開始し、すべての親動物(P0) および子動物(F1)について試験期間中同じ濃度レベルで継続した。離乳時、子孫は 5 つのコホートのいずれかに振り分けられ、異なるエンドポイントが設定された。P0 および F1 動物では、尿が青色、糞が青色または黒色、消化管臓器、腸間膜リンパ節、腎臓が青色に変色した。この治療に関連した所見は、病理組織学的な相関が見られなかったため、有害なものとは見なされなかった。P0 および F1 雄において、用量に関連した精子濃度の増加が認められた。出生後日数(PND)21 の F1 雄の心臓重量、PND 91 の F1 子の雄および雌の甲状腺重量、雌の TSH 値に用量に関連した増加が認められたが、病理組織学的な相関は認められなかった。一般毒性、生殖毒性、発育神経毒性、発育免疫毒性について評価したその他のパラメータには、投与に関連した一貫した悪影響は認められなかった。クチナシ青粉の最高食餌濃度(5.0%)は、評価されたすべてのライフステージにおいて、雌雄ラットで観察された有害影響レベル(NOEL)ではなかった。

Gardenia blue powder was administered at 0.5%, 2.5%, or 5.0% in feed to male and

female Sprague Dawley rats in an Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (OECD Test Guideline 443). The dosed diet began 14 days before mating and was continued at the same concentration level for the entire study for all parental animals (P₀) and offspring (F₁). At weaning, offspring were allocated into one of 5 cohorts for different endpoints. P₀ and F₁ animals had blue urine, blue or black feces, and blue discolorations in gastrointestinal organs, mesenteric lymph nodes, and kidneys. This treatment-related finding was not considered adverse as there were no histopathologic correlates. There was a dose-related increase in sperm concentration in P₀ and F₁ males. There were dose-related increases in heart weights of F₁ postnatal day (PND) 21 males, male and female thyroid weights, and female TSH levels of PND 91 F₁ offspring, with no histopathological correlate. There were no consistent treatment-related adverse effects on any other parameters evaluated for general toxicity, reproductive toxicity, developmental neurotoxicity, or developmental immunotoxicity. The highest dietary concentration (5.0%) of gardenia blue powder was the no observed adverse effect level (NOAEL) for male and female rats at all life stages evaluated.

Research article

[DeepAmes: A deep learning-powered Ames test predictive model with potential for regulatory application](#)

Ting Li, Zhichao Liu, Shraddha Thakkar, Ruth Roberts, Weida Tong

Article 105486

[View PDF](#)

Ames 試験は、消費者製品の変異原性潜在的リスクを評価するために、世界中の規制当局から要求されている。この in vitro アッセイと同様に、in silico アプローチは、国際整合化評議会 (ICH) ガイドラインに概説されているように、Ames 試験結果を予測するために広く使用されている。ここでは、このインシリコアプローチを基に、新規のディープラーニング (DL) アプローチにより開発された、規制科学における潜在的な有用性を持つ高性能かつ頑健なモデルである DeepAmes について説明する。DeepAmes は、大規模で一貫性のある Ames データセット (10,000 化合物以上) を用いて開発され、他の 5 つの標準的な機械学習 (ML) 手法と比較された。1,543 化合物からなるテストセットを使用した結果、DeepAmes は Ames アッセイの結果を予測する上で最も優れた性能を示しました。さらに、DeepAmes は、化合物が適用可能領域 (AD) から 30% 以上外れるまで、最も安定した性能を示した。規制当局への適用の可能性については、DeepAmes の改訂版の感度が 0.47 から 0.87 に大幅に改善された。結論として、DeepAmes は、Ames 試験の結果を予測するための DL-powered Ames 試験予測モデルを提供する。DeepAmes は、定義された AD と明確な使用背景により、規制当局への適用において有用である可能性がある。

The Ames assay is required by the regulatory agencies worldwide to assess the mutagenic potential risk of consumer products. As well as this *in vitro* assay, *in silico* approaches have been widely used to predict Ames test results as outlined in the International Council for Harmonization (ICH) guidelines. Building on this *in silico* approach, here we describe DeepAmes, a high performance and robust model developed with a novel deep learning (DL) approach for potential utility in regulatory science. DeepAmes was developed with a large and consistent Ames dataset (>10,000 compounds) and was compared with other five standard Machine Learning (ML) methods. Using a test set of 1,543 compounds, DeepAmes was the best performer in predicting the outcome of Ames assay. In addition, DeepAmes yielded the best and most stable performance up to when compounds were >30% outside of the applicability domain (AD). Regarding the potential for regulatory application, a revised version of DeepAmes with a much-improved sensitivity of 0.87 from 0.47. In conclusion, DeepAmes provides a DL-powered Ames test predictive model for predicting the results of Ames tests; with its defined AD and clear context of use, DeepAmes has potential for utility in regulatory application.

Research article

Reassessment of the cadmium toxicological reference value for use in human health assessments of foods

Heather R. Schaefer, Brenna M. Flannery, Lynn M. Crosby, Régis Pouillot, ... Karlyn Middleton

Article 105487

[View PDF](#)

米国食品医薬品局(FDA)は、カドミウム(Cd)の食事暴露による潜在的な健康への影響を評価するための経口毒性学的基準値(TRV)を開発した。TRVの開発には、(1) カドミウム経口曝露に関連する健康への悪影響に関するシステマティック・レビュー、(2) Kjellstrom and Nordberg (1978)のヒト生理学的薬物動態(PBPK)モデルを米国人口に適用した逆線量測定への応用など、FDAがこれまでに発表した研究が活用された。カドミウムの骨と腎臓への悪影響は、利用可能な疫学的データに基づき、50~60歳の女性で約0.50 $\mu\text{g Cd/g}$ クレアチニンという同様の出発点(POD)と関連している。また、50歳時点の米国集団で発生する腎皮質濃度の上限推定値(50 $\mu\text{g/g Cd}$)をPODとして用いた。逆線量測定PBPKモデルの出力に基づき、TRVの範囲を0.21~0.36 $\mu\text{g/kg bw/日}$ とした。動物TRVの導出に用いた動物データ(0.63-1.8 $\mu\text{g/kg bw/day}$)は、骨および腎臓の両エンドポイントについて生物学的妥当性を確認している。

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) developed an oral toxicological reference

value (TRV) for characterizing potential health concerns from dietary exposure to cadmium (Cd). The development of the TRV leveraged the FDA's previously published research including (1) a systematic review for adverse health effects associated with oral Cd exposure and (2) a human physiological based pharmacokinetic (PBPK) model adapted from Kjellstrom and Nordberg (1978) for use in reverse dosimetry applied to the U.S. population. Adverse effects of Cd on the bone and kidney are associated with similar points of departure (PODs) of approximately 0.50 µg Cd/g creatinine for females aged 50–60 based on available epidemiologic data. We also used the upper bound estimate of the renal cortical concentration (50 µg/g Cd) occurring in the U.S. population at 50 years of age as a POD. Based on the output from our reverse dosimetry PBPK Model, a range of 0.21–0.36 µg/kg bw/day was developed for the TRV. The animal data used for the animal TRV derivation (0.63–1.8 µg/kg bw/day) confirms biological plausibility for both the bone and kidney endpoints.

Research article

Biomonitoring Equivalents for glyphosate

Sean M. Hays, Christopher R. Kirman, Jennifer Flippin, Theresa Lopez

Article 105481

世界中で最も広く使用されている除草剤のひとつであるグリホサートは、多くの農業および非農業環境で使用登録されている。そのため、規制当局は毒性基準値 (TRV) を策定し、潜在的な暴露に対するリスク評価を実施している。グリホサートへの曝露は通常、尿中のグリホサートの測定を通じてバイオモニタリングされる。しかし、尿中のグリホサート濃度の測定値は mg/L 尿を単位とし、1 日摂取量レベル (例えば 1 日当たり mg/kg-bw) で示されているため、利用可能な TRV を用いて直接解釈することはできない。本評価では、入手可能な健康ベースのリスク評価とグリホサートの TRV を検討し、集団のバイオモニタリングデータを解釈するためのバイオモニタリング等価値 (BE) を導出する。バイオモニタリング等価値 (BE) とは、生物学的媒体 (血液、尿、ヒト母乳など) 中の化学物質またはその代謝物の濃度または濃度範囲であり、参照用量 (RfD) や耐容一日摂取量 (TDI) などの既存の健康ベースの TRV と一致するものと定義される。本原稿で導き出された BE 値は、公衆衛生担当者や規制当局がグリホサートのバイオモニタリングデータを解釈する際に役立つスクリーニング値である。

One of the most widely used herbicides worldwide, glyphosate is registered for use in many agricultural and non-agricultural settings. Accordingly, regulatory authorities develop toxicology reference values (TRVs) to conduct risk assessments for potential exposures. Exposures to glyphosate are typically biomonitoring via measures of glyphosate in urine. However, measured concentrations of glyphosate in urine, with

units mg/L urine, cannot be directly interpreted using the available TRVs as they are presented in terms of daily intake levels (e.g. mg/kg-bw per day). In this evaluation, we review available health-based risk assessments and TRVs for glyphosate and derive Biomonitoring Equivalent (BE) values for interpretation of population biomonitoring data. Biomonitoring Equivalents (BEs) are defined as the concentration or range of concentrations of a chemical or its metabolite in a biological medium (blood, urine, human milk, etc.) that is consistent with an existing health-based TRVs such as a reference dose (RfD) or tolerable daily intake (TDI). The BE values derived in this manuscript are screening values that can help public health officials and regulators interpret glyphosate biomonitoring data.

Research article

Metabolism-based category formation for the prioritisation of genotoxicity hazard assessment for plant protection product residues (part 3): Strobilurins

S.J. Enoch, Z. Hasarova, M.T.D. Cronin, K. Bridgwood, ... M. Frericks

Article 105484

[View PDF](#)

植物保護製品の食中毒リスクアセスメントでは、有効成分とその代謝物の残留性について、遺伝毒性の可能性を評価する必要がある。欧州食品安全機関は、類似した化学物質のクラスに焦点を当てて評価と試験を行う段階的アプローチを推奨している。代謝の観点から類似性を特徴づけるため、ストロビルリン系殺菌剤とその代謝物のうち、エームス試験、染色体異常試験、小核試験のいずれかの結果が公表されている 46 の化学物質の分析から、代謝類似性プロファイリング方式が開発された。このプロファイリング・スキームは、ストロビルリン代謝空間に存在する主要な代謝変換にそれぞれリンクされた 10 個のサブ構造のセットで構成されている。この代謝類似性プロファイリングスキームを共有結合化学プロファイリングおよび物理化学的特性と組み合わせ、リード・アクロスによる化学物質の優先順位付けに適した化学物質のカテゴリーを開発した。この方法は、このようなリード・アクロス予測のための頑健で再現性の高いアプローチであり、不必要なテストを減らす可能性がある。このアプローチにおける重要な課題は、このようなプロファイリング・スキームを開発するための基礎となる代謝データと植物保護製品の個々のグループの必要性であることが確認された。

In dietary risk assessment of plant protection products, residues of active ingredients and their metabolites need to be evaluated for their genotoxic potential. The European Food Safety Authority recommend a tiered approach focussing assessment and testing on classes of similar chemicals. To characterise similarity, in terms of metabolism, a metabolic similarity profiling scheme has been developed from an analysis of 46 chemicals of strobilurin fungicides and their metabolites for which either Ames,

chromosomal aberration or micronucleus test results are publicly available. This profiling scheme consists of a set of ten sub-structures, each linked to a key metabolic transformation present in the strobilurin metabolic space. This metabolic similarity profiling scheme was combined with covalent chemistry profiling and physico-chemistry properties to develop chemical categories suitable for chemical prioritisation via read-across. The method is a robust and reproducible approach to such read-across predictions, with the potential to reduce unnecessary testing. The key challenge in the approach was identified as being the need for metabolism data and individual groups of plant protection products as the basis for the development of such profiling schemes.

Research article

On the development of physiologically based toxicokinetic (PBTK) models for cardiovascular implants

Matheos Giakoumi, Pavlos S. Stephanou, Konstantinos Kapnisis, Andreas Anayiotos

Article 105489

医療機器材料から溶出する金属イオンによる局所的および全身的な汚染は、重大かつ継続的な健康問題である。検証と妥当性確認の必要性が高まり、製品が品質、安全性、および性能基準に適合していることを保証するために厳しい政府規制が課されるようになったため、世界中の規制機関は、医療機器の申請をサポートするためのモデリングおよびシミュレーションツールの使用を強く推奨するようになりました。以前に発表された生理学的トキシコキネティック(PBTK)モデルは、正常な生理学により類似させるために独立した組織コンパートメントを追加し、すべての生物動態パラメータを記述するために時間依存関数を導入することにより、拡張され、濃縮されている。この新しいモデルは、予測値の信頼区間を計算し、毒性学的生体内分布研究に関連する変動性を組み込むために、最新の確率論的モンテカルロ法を併用している。モデルから得られた予測値の定量的整合性は、ヒトおよびミニブタにおけるニッケル含有心臓血管デバイスの埋め込み後の報告データに対して検証された。最後に、順方向または逆方向の線量評価に使用できる、コンパートメント毒性学的リスク評価のための新しい方法論を示す。我々の研究は、デバイスの設計特性を最適化し、放出される物質が許容暴露限度を超えないように保護するための計算ツールを提供することを目的としている。

Local and systemic contamination caused by metal ions leaching from medical device materials is a significant and continuing health problem. The increasing need for verification and validation, and the imposition of stringent government regulations to ensure that the products comply with the quality, safety, and performance standards, have led regulatory bodies worldwide to strongly recommend the use of modeling and simulation tools to support medical device submissions. A previously published physiologically based toxicokinetic (PBTK) model, is here expanded and enriched by an

additional separate tissue compartment to better resemble normal physiology and by the introduction of time-dependent functions to describe all biokinetic parameters. The new model is exercised in conjunction with state-of-the-art probabilistic, Monte Carlo methodology to calculate the predictions' confidence intervals and incorporate variability associated with toxicological biodistribution studies. The quantitative consistency of the model-derived predictions is validated against reported data following the implantation of nickel-containing cardiovascular devices in humans and minipigs. Finally, a new methodology for compartmental toxicological risk assessment is presented that can be used for forward or reverse dosimetry. Our work is aimed at providing a computational tool to optimize the device design characteristics and safeguard that the substances released do not exceed permissible exposure limits.

Research article

Assessing the utility of common arguments used in expert review of *in silico* predictions as part of ICH M7 assessments

Alex N. Cayley, Robert S. Foster, Alessandro Brigo, Wolfgang Muster, ... Susanne Glowienke

Article 105490

補完的な(定量的)構造活性相関モデルによる2つの予測結果を専門家が総合的に検討することは、ICH M7ガイドラインの一環として不純物の変異原性を評価するために *in silico* ツールを使用する際の重要な要素である。指定されたプロトコルの代わりに、多くの出版物がベストプラクティスガイドを提示しており、多くの場合、一般的な予測シナリオの発生とそれを解決するために必要な証拠を示している。Derek Nexus と Sarah Nexus は、これらの一般的な論点を照合し、関連する予測シナリオに割り当てた後、半自動エキスパートレビューツールを Lhasa Limited の Nexus プラットフォームに実装した。主に製薬会社から提供されたデータセットを使用して、これらの予測シナリオが発生する頻度と、関連する議論が正しい解決策を割り当てる可能性の自動分析が実施された。この論文では、比較的少数の一般的な論証を用いることで、多くの予測シナリオを一つの結論に正確に解決できる可能性があることを強調している。ICH M7 申請における専門家レビューの効率と一貫性を改善するために、ある不純物に関する標準化された論証とエビデンスの評価方法の使用を提案する。

Expert review of two predictions, made by complementary (quantitative) structure-activity relationship models, to an overall conclusion is a key component of using *in silico* tools to assess the mutagenic potential of impurities as part of the ICH M7 guideline. *In lieu* of a specified protocol, numerous publications have presented best practise guides, often indicating the occurrence of common prediction scenarios and the evidence required to resolve them. A semi-automated expert review tool has been

implemented in Lhasa Limited's Nexus platform following collation of these common arguments and assignment to the associated prediction scenarios made by Derek Nexus and Sarah Nexus. Using datasets primarily donated by pharmaceutical companies, an automated analysis of the frequency these prediction scenarios occur, and the likelihood of the associated arguments assigning the correct resolution, could then be conducted. This article highlights that a relatively small number of common arguments may be used to accurately resolve many prediction scenarios to a single conclusion. The use of a standardised method of argumentation and assessment of evidence for a given impurity is proposed to improve the efficiency and consistency of expert review as part of an ICH M7 submission.

Research article

Biosimilars approvals by thirteen regulatory authorities: A cross-national comparison

Fernanda Lacerda da Silva Machado, Martín Cañas, Svetlana V. Doubova, Martín A. Urtasun, ... Luciane Cruz Lopes

Article 105485

バイオシミラーとは、既に認可されている基準製剤と類似性の高い生物学的製剤であり、その認可により生物学的療法へのアクセスが改善されることが期待されている。本研究の目的は、13の規制当局(RA)によるバイオシミラーの承認の概要を示すことである。本研究は、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、カナダ、コロンビア、ヨーロッパ、ハンガリー、グアテマラ、イタリア、メキシコ、ペルー、米国におけるバイオシミラーに関わる規制当局の決定について、国を超えて比較したものである。バイオシミラーの承認に関する情報を含む公開文書を調査し、登録申請に対する公的評価報告書、バイオシミラーのライセンスに関するガイドライン、承認された製品の公表状況を調査した。データ抽出は研究者と規制専門家のネットワークによって行われた。すべてのRAがバイオシミラーの認可要件を定めたガイダンス文書を発行していた。しかし、登録申請に対する公開評価報告書を発行していたのは3つのRAのみであった。調査した法域では、合計で19から78のバイオシミラー医薬品が承認されており、そのほとんどが2018年から2020年にかけて承認されたものであった。近年の製品数の増加にもかかわらず、いくつかの課題が依然として残っている。RAによるバイオシミラーの評価に関する情報へのアクセスが限られていることは信頼性に影響し、最終的にはこれらの製品の実際の採用に影響を与える可能性がある。

Biosimilars are biological medicines highly similar to a previously licensed reference product and their licensing is expected to improve access to biological therapies. This study aims to present an overview of biosimilars approval by thirteen regulatory authorities (RA). The study is a cross-national comparison of regulatory decisions

involving biosimilars in Argentina, Australia, Brazil, Chile, Canada, Colombia, Europe, Hungary, Guatemala, Italy, Mexico, Peru and United States. We examined publicly available documents containing information regarding the approval of biosimilars and investigated the publication of public assessment reports for registration applications, guidelines for biosimilars licensing, and products approved. Data extraction was conducted by a network of researchers and regulatory experts. All the RA had issued guidance documents establishing the requirements for the licensing of biosimilars. However, only three RA had published public assessment reports for registration applications. In total, the investigated jurisdictions had from 19 to 78 biosimilars approved, most of them licensed from 2018 to 2020. In spite of the advance in the number of products in recent years, some challenges still persist. Limited access to information regarding the assessment of biosimilars by RA can affect confidence, which may ultimately impact adoption of these products in practice.

Research article

The acute vapour inhalation toxicity of 2-butoxyethanol. Points considered when designing and conducting a study in Guinea pigs and evaluating existing inhalation toxicity data on low volatility solvents

Jeffrey R. Kelsey, Rainer Otter, Emma Rogers, Tunga Salthammer

Article 105492

[View PDF](#)

本書は、到達可能な最大飽和蒸気濃度に近い曝露量で2-ブトキシエタノールをモルモットに鼻からのみ曝露させた急性吸入毒性試験の結果を報告するものである。エアロゾルの形成を避けつつ、実用的に達成可能な限り高いレベルの飽和蒸気への曝露のみを確実にするために用いた方法について述べる。物質を飽和蒸気濃度またはそれに近い濃度で試験することの実際的な難しさと意味合い、およびそのような試験を批判的に評価するために使用すべき基準について、特にガス、蒸気、粉塵およびミストの明確な区別が適用される分類および表示に関するGHS(世界調和システム)を参照しながら考察する。モルモットは、到達可能な最大濃度の純粋な2-ブトキシエタノール蒸気に4時間暴露しても有害な影響を示さなかった。モルモットはヒトと同様、2-ブトキシエタノールへの暴露によって引き起こされる赤血球の溶血に対して感受性がないため、2-ブトキシエタノールへの暴露によるヒトへの短期毒性を評価するのに最も適した動物種であると考えられる場合、本研究のデータから、2-ブトキシエタノールは急性吸入毒性の危険性が低いことがわかる。

This publication reports the outcome of an acute inhalation toxicity study with guinea pigs by nose-only exposure to the substance 2-butoxyethanol at exposures close to the maximum attainable saturation vapour concentration. We describe the methods used to

ensure exposure only to saturation vapour at a level as high as could be practically achieved whilst avoiding aerosol formation. We consider the practical difficulties and implications of testing substances at or close to their saturation vapour concentration and the criteria that should be used to critically assess such studies, especially with reference to the GHS (Globally Harmonised System) for classification and labelling, where a clear differentiation between gases, vapours and dust and mists applies. Guinea pigs showed no adverse effects when exposed for 4 h to the maximum attainable concentration of pure 2-butoxyethanol vapour. If guinea pigs are regarded as the most appropriate species to assess short term toxicity to humans from exposure to 2-butoxyethanol, because they are like humans not sensitive to haemolysis of red blood cells caused by exposure to the substance, then the data from this study shows that 2-butoxyethanol presents a low acute inhalation toxicity hazard.

Research article

[Cannabidiol safety considerations: Development of a potential acceptable daily intake value and recommended upper intake limits for dietary supplement use](#)

Rayetta G. Henderson, Melissa Vincent, Brianna N. Rivera, Marcel O. Bonn-Miller, Candace Doepker

Article 105482

[View PDF](#)

麻由来製品の消費者利用は増加の一途をたどっており、エビデンスに基づく安全性ガイダンスを確立する必要性が浮き彫りになっている。本研究では、カンナビジオール(CBD)単離物の経口摂取上限値に関する推奨事項を作成することを目的とした。この目的のために、公表されたヒト臨床試験と動物モデルにおけるガイドラインに準拠した毒性試験から、十分に強固で信頼できるデータを同定した。この評価で使用された指標に基づき、ヒト試験における肝臓への影響に基づき、一般集団に対する潜在的な一日摂取許容量(ADI)値 0.43mg/kg-bw/d(例えば、70kg の成人で 30mg/d)が決定された。この値は、小児を含む最も感受性の高い集団に、生涯にわたって、食品を含むあらゆる供給源から暴露される場合に適用される。健康な成人のみが使用することを意図した適切な製品表示のある栄養補助食品については、動物における生殖影響に基づいて、潜在的な上限摂取量(UL)を 70mg/日と決定した。健康な成人(妊娠を希望する者、妊娠中または授乳中の者を除く)については、肝臓への影響に基づき、保守的な栄養補助食品の UL として 100mg/日が設定されたが、対象集団には肝障害のリスクがある者は含まれていないため、この集団については 160mg/日という別の栄養補助食品の UL も考えられる。

Consumer use of hemp-derived products continues to rise, underscoring the need to establish evidence-based safety guidance. The present study sought to develop

recommendations for oral upper intake limits of cannabidiol (CBD) isolate. Sufficiently robust and reliable data for this purpose were identified from published human clinical trials and guideline-compliant toxicity studies in animal models. Based on the metrics used in this assessment, a potential Acceptable Daily Intake (ADI) value of 0.43 mg/kg-bw/d (e.g., 30 mg/d for 70-kg adult) was determined for the general population based on liver effects in human studies. This value applies to the most sensitive subpopulations, including children, over a lifetime of exposure and from all sources, including food. For dietary supplements with adequate product labeling intended for use by healthy adults only, a potential Upper Intake Limit (UL) of 70 mg/d was determined based on reproductive effects in animals. For healthy adults, except those trying to conceive, or currently pregnant or lactating, a conservative dietary supplement UL of 100 mg/d was identified based on liver effects; however, as the target population excludes individuals at risk for liver injury, an alternative dietary supplement UL of 160 mg/d for this population can also be considered.

Research article

Subchronic oral toxicity assessment of a cannabis extract

Mark J. Tallon, Robert Child

Article 105496

[View PDF](#)

カンナビジオール(CBD)はカンナビス・サティバ(*Cannabis Sativa* L.)に含まれ、有益な健康効果をもたらすために医薬品や食品に使用されてきた。にもかかわらず、最新の試験方法を用いた CBD の安全性に関する研究は不足している。そこで、CBD 単離物について 3 つの安全性実験が行われた。出生前の発育を調査するために Sprague-Dawley ラットを使用し、14 日間の毒性視認試験、OECD に準拠した 90 日間の亜慢性経口毒性試験(35 日間の用量外回復を含む)を行いました。出生前スクリーニング試験では、最高用量群で体重と食物摂取量の減少が認められたが、妊娠率、母体または胎盤の肉眼的異常、早産には物質に関連した変化は認められなかった。14 日間試験では、CBD 単離物の 460 mg/kg bw/d までの耐性が示された。これらの知見に基づき、CBD を 0、30、115、230、460 mg/kg bw/d の用量で 90 日間反復経口投与毒性試験を行い、その後 35 日間の用量外回復期間を設けた。90 日間の試験では、いくつかの非悪性的な臓器および組織の変化が観察された。高用量群を除き、これらは回復期間中に完全に回復した。これらの所見から、高純度分離物の亜慢性摂取による CBD の NOAEL は、男性で 460mg/kg bw/d、女性で 230mg/kg bw/d である。

Cannabidiol (CBD) is present in *Cannabis Sativa* L. and has been used in medicines and foods to deliver beneficial health effects. Despite this, research on CBD safety utilising modern testing methods is lacking. Therefore three separate safety experiments were

performed on a CBD isolate. Sprague-Dawley rats were used to investigate prenatal development, a 14-day toxicity sighting study, and an OECD compliant 90-day subchronic oral toxicity trial, with 35-day off-dose recovery. The prenatal screening study demonstrated reduced body weights and food consumption in the highest dose group, but no substance-related changes in pregnancy rate, maternal or placental gross abnormalities, or premature deliveries. The 14-day study indicated tolerance up to 460 mg/kg bw/d of CBD isolate. Based on these findings, a 90-day repeated dose oral toxicity study was performed at doses of 0, 30, 115, 230, and 460 mg/kg bw/d of CBD, followed by a 35-day off-dose recovery period. In the 90-day study, some non-adverse organ and tissue changes were observed. With the exception of the high dose group, these fully reversed during the recovery period. Based on these findings, sub-chronic consumption of highly purified isolate results in a CBD NOAEL of 460 mg/kg bw/d for males and 230 mg/kg bw/d for females.

Short communication

Exposure considerations in human safety assessment: Report from an EPAA Partners' Forum

Mark T.D. Cronin, Nicholas Ball, Sonja Beken, Hans Bender, ... Gavin Maxwell

Article 105483

[View PDF](#)

物質への暴露を理解し推定することは、安全な製造と使用のための基本的な要件の一つである。物質へのばく露を決定するために、主に潜在的な用途と規制上の必要性から、多くのアプローチがとられている。化学物質の安全性のために暴露情報を改善し、最適化する機会が多い。そこで、動物実験代替法のための欧州パートナーシップ(EPAA)は、パートナーズ・フォーラム(PF)を開催し、工業製品のヒトに対する安全性評価におけるばく露の考慮について検討し、ばく露評価手法の規制当局による受け入れのための主要な結論と、さらなる研究投資のための優先分野に合意した。PFは、産業部門全体で暴露情報が広く利用されており、異なる部門間で相乗効果を生み出す可能性があることを認識した。さらにPFは、EPAAが特定の規制ニーズに対応することを目的として、ヒトの安全性評価における曝露データの利用促進に大きく貢献できることを認めた。これを達成するために、研究ニーズと、部門を超えたシナジー効果や潜在的な協力分野が特定された。

Understanding and estimating the exposure to a substance is one of the fundamental requirements for safe manufacture and use. Many approaches are taken to determine exposure to substances, mainly driven by potential use and regulatory need. There are many opportunities to improve and optimise the use of exposure information for chemical safety. The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA)

therefore convened a Partners' Forum (PF) to explore exposure considerations in human safety assessment of industrial products to agree key conclusions for the regulatory acceptance of exposure assessment approaches and priority areas for further research investment. The PF recognised the widescale use of exposure information across industrial sectors with the possibilities of creating synergies between different sectors. Further, the PF acknowledged that the EPAA could make a significant contribution to promote the use of exposure data in human safety assessment, with an aim to address specific regulatory needs. To achieve this, research needs, as well as synergies and areas for potential collaboration across sectors, were identified.

Short communication

Quantitative risk assessment of skin sensitising pesticides: Clinical and toxicological considerations

Olivier Sanvido, David A. Basketter, Aurélie Berthet, Denise Bloch, ... Martin F. Wilks

Article 105493

[View PDF](#)

他の多くの消費者用製品や職業用製品と同様に、農薬製剤にも皮膚感作を引き起こす可能性のある有効成分や共配合物が含まれている可能性がある。現在のところ、それらが皮膚感作性を引き起こすという証拠はほとんどないが、それは単に臨床調査の不足を反映しているだけかもしれない。そのため、安全性評価プロセスを実施し、リスクを定量化して適切に管理できるようにする必要がある。2022年に開催されたこのテーマに関するワークショップでは、農薬製品の定量的リスク評価(QRA)をどのように実施するのが最善なのかについて、すでにこのようなプロセスを日常的に実施している業界、特に化粧品の経験に学ぶことも含めて議論された。また、たとえ問題がないことを証明するためであっても、臨床調査の問題を改善する方法についても議論した。ワークショップ参加者は、農薬製剤中の皮膚感作性物質に関するQRAは可能であるが、適用される安全係数を慎重に正当化する必要があり、また皮膚暴露の推定を改善する必要があると結論づけた。また、科学的知見に遅れをとらないような規制の必要性も指摘された。最終的には、皮膚感作性物質のリスク評価／管理の成否は、臨床像によって判断されなければならない。従って、ワークショップ参加者は、製品に最も暴露されるグループにおいて、より積極的な皮膚健康モニタリングの開発を奨励した。

Like many other consumer and occupational products, pesticide formulations may contain active ingredients or co-formulants which have the potential to cause skin sensitisation. Currently, there is little evidence they do, but that could just reflect lack of clinical investigation. Consequently, it is necessary to carry out a safety evaluation process, quantifying risks so that they can be properly managed. A workshop on this topic in 2022 discussed how best to undertake quantitative risk assessment (QRA) for

pesticide products, including learning from the experience of industries, notably cosmetics, that already undertake such a process routinely. It also addressed ways to remedy the matter of clinical investigation, even if only to demonstrate the absence of a problem. Workshop participants concluded that QRA for skin sensitisers in pesticide formulations was possible, but required careful justification of any safety factors applied, as well as improvements to the estimation of skin exposure. The need for regulations to stay abreast of the science was also noted. Ultimately, the success of any risk assessment/management for skin sensitisers must be judged by the clinical picture. Accordingly, the workshop participants encouraged the development of more active skin health monitoring amongst groups most exposed to the products.