

Editorial Board

Article 105531

[View PDF](#)

Research article

Harmonisation of read-across methodology for drug substance extractables and leachables (E&Ls)

Melisa Masuda-Herrera, Hannah T. Rosen, Anders Burild, Thomas Broschard, ... Joel Bercu

Article 105494

健康基準暴露限界値 (HBEL) は、安全性懸念閾値 (SCT) を超える、原薬と相互作用する高分子成分からの溶出物について導き出される。しかしながら、溶出物の性質を考慮すると、化学物質固有の毒性学的データは必ずしも存在しない。抽出物と溶出物 (E&L) に特化したリード・アクロスの方法論は、製薬会社 11 社から収集した調査データと他の産業で使用されている方法論に基づいて開発されました。E&L のリード・アクロスに関する更なる課題の一つは、ほとんどの毒性学的データが経口投与経路によるものであるのに対し、溶出性 HBEL の導出では非経口投与経路が非常に一般的であることである。物理化学的データを用いて、経口バイオアベイラビリティとそれに対応する経口から非経口への外挿係数を推定する保守的な枠組みが開発された。この保守的なフレームワークを経口バイオアベイラビリティのデータがある 73 の化合物に対してテストしたところ、物理化学的特性に基づく予測バイオアベイラビリティは、79% の確率で実験バイオアベイラビリティを保守的に上回ったか等しかった。結論として、毒性学的データが限られている場合に HBEL を導出するための一貫した健康保護の枠組みを提供する E&L リード・アクロス手法が開発された。

Health-based exposure limits (HBELs) are derived for leachables from polymeric components that interact with the drug substance which exceed a safety concern threshold (SCT). However, given the nature of leachables, there is not always chemical-specific toxicology data. Read-across methodology specific to extractables and leachables (E&Ls) was developed based on survey data collected from 11 pharmaceutical companies and methodology used in other industries. One additional challenge for E&L read-across is most toxicology data is from the oral route of administration, whereas the parenteral route is very common for the leachable HBEL derivation. A conservative framework was developed to estimate oral bioavailability and the corresponding oral to parenteral extrapolation factor using physical chemical data. When this conservative framework

was tested against 73 compounds with oral bioavailability data, it was found that the predicted bioavailability based on physico-chemical properties was conservatively greater than or equal to the experimental bioavailability 79% of the time. In conclusion, an E&L read-across methodology has been developed to provide a consistent, health protective framework for deriving HBELs when toxicology data is limited.

Research article

Nitrosamine acceptable intakes should consider variation in molecular weight: The implication of stoichiometric DNA damage

Jonathan Fine, Leonardo Allain, Joerg Schlingemann, David J. Ponting, ... George E. Johnson

Article 105505

[View PDF](#)

N-ニトロソアミン (NA) は化合物の一種であり、その多くは、特に小さなジアルキル型であるが、間接的に作用する DNA アルキル化変異原である。医薬品中の N-ニトロソアミンの存在は、非常に厳しい一日摂取許容量 (AI) 制限の対象となっており、これは従来、質量ベースで表現されていた。ここで我々は、特定の化合物について実験的に導き出されたものではなく、統計的外挿や適切な類似体への読み替えによって導き出された AI は、モルスケールで表されるか、あるいは標的物質の分子量で補正されるべきであることを実証する。これは、各ニトロソ基が最大でも 1 つの DNA 突然変異を引き起こし、質量単位あたりの分子数が分子量 (MW) に比例するという力学的側面を考慮したものである。この観点から、我々は未知のニトロソアミンに対する EMA の 18ng/日の規制既定 AI をモルスケールで再計算し、163pmol/日の改訂既定 AI を提案した。加えて、EMA がリード・アクロスによってあらかじめ AI を割り当てているニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRI) については、MW 補正した AI を提供する。この基本的な科学的信条を規制当局が受け入れることで、健康保護目標を満たし、かつ技術的に実現可能な NDSRI のニトロソアミン規制値を導き出すことができる。

N-nitrosamines (NAs) are a class of compounds of which many, especially of the small dialkyl type, are indirect acting DNA alkylating mutagens. Their presence in pharmaceuticals is subject to very strict acceptable daily intake (AI) limits, which are traditionally expressed on a mass basis. Here we demonstrate that AIs that are not experimentally derived for a specific compound, but via statistical extrapolation or read across to a suitable analog, should be expressed on a molar scale or corrected for the target substance's molecular weight. This would account for the mechanistic aspect that each nitroso group can, at maximum, account for a single DNA mutation and the number of molecules per mass unit is proportional to the molecular weight (MW). In this regard we have re-calculated the EMA 18 ng/day regulatory default AI for unknown

nitrosamines on a molar scale and propose a revised default AI of 163 pmol/day. In addition, we provide MW-corrected AIs for those nitrosamine drug substance related impurities (NDSRIs) for which EMA has pre-assigned AIs by read-across. Regulatory acceptance of this fundamental scientific tenet would allow one to derive nitrosamine limits for NDSRIs that both meet the health-protection goals and are technically feasible.

Research article

Aflatoxins and Ochratoxin A in dried fruits from Morocco: Monitoring, regulatory aspects, and exposure assessment

Nysrine Mannani, Mounir El Boujamaai, Aicha Sifou, Mohamed Bennani, ... Abdellah Zinedine

Article 105503

本研究の目的は、モロッコで採取された 180 サンプルのドライフルーツ中のアフラトキシン(AF)と 210 サンプルのドライフルーツとグレープジュース中のオクラトキシン A(OTA)の存在を調査することである。カビ毒の分析は、蛍光検出器とイムノアフィニティーカラム(IAC)を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で行った。汚染レベルを最近モロッコで採用された最大規制値(MRL)と比較し、成人消費者のマイコトキシン暴露を評価した。その結果、レーズン、イチジク、ナッツ、ピーナッツ、ピスタチオにおいて、それぞれ 23.3%、23.3%、20%、13.8%、3.3%の割合で、13.8%のサンプルが AF に汚染されていた。アフラトキシン B1(AFB1)の MRL である 2~12ng/g を超えたサンプルは 12 件(6.6%)であった。一方、OTA は 17.1%のサンプルから検出され、その頻度はクルミ、ピスタチオ、ピーナッツ、レーズン、イチジクでそれぞれ 3.3、3.3、30、30、53.3%で、OTA の MRL (10 ng/g)を超えたのはドライレーズンの最大値 99.1 であった。OTA と AF の共存は全サンプルの 4.7%で観察された。食事からの摂取により、OTA の暴露レベルは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)が設定した安全ガイドライン(100 ng/kg b.w./週)よりも低いことが示された。

The present study aims to investigate the presence of Aflatoxins (AF) in 180 samples dried fruits and Ochratoxin A (OTA) in 210 samples dried fruits and grape juices collected in Morocco. Mycotoxins were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled to fluorescence detection and immunoaffinity columns (IAC) cleanup. Contamination levels were compared with the maximum regulatory limits (MRL) recently adopted in the country, and mycotoxin exposure of adult consumers was assessed. Results showed that 13.8% of samples were contaminated with AF, with incidences of 23.3, 23.3, 20, 13.8, and 3.3%, in raisins, figs, nuts, peanuts and pistachio, respectively. There were 12 samples (6.6%) that exceeded the MRL of 2–12 ng/g set for aflatoxin B1 (AFB1). While OTA was detected in 17.1% of samples, with incidences of 3.3, 3.3, 30, 30, and 53.3% in walnuts, pistachios, peanuts, raisins and figs,

respectively, and a maximum value of 99.1 in dried raisins, that exceeded the MRL (10 ng/g) set for OTA. The co-occurrence of OTA and AF was observed in 4.7% of total samples. Dietary intake showed that the OTA exposure level was lower than safety guidelines set by The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) at 100 ng/kg b.w./week.

Research article

[A comparison between field measurements of vapour concentrations of plant protection products and predictions by the BROWSE model](#)

M. Clare Butler Ellis, Edgars Felkers, Sarah Adham, Anne-Kim Vinck, ... Neil Morgan

Article 105504

[View PDF](#)

クロップライフ・ヨーロッパは以前、傍観者や住民のリスクアセスメントで蒸気曝露を評価する際に適用される既定の大気濃度値や仮定を改訂する目的で、農薬有効成分の大気中濃度の実地測定データベースを作成した。2014年に発表された BROWSE モデルは、住民と傍観者の曝露を含む規制リスク評価モデルであり、散布後の蒸気吸入に関するコンポーネントを持っている。BROWSE モデルを用いて得られた曝露から推測される濃度予測値を、24 時間平均濃度および 7 日間平均濃度の実地測定値と比較した。BROWSE モデルから濃度推定値を得る方法について説明し、比較に野外調査を含める基準を示した。フィールドデータは、別のプルーム拡散モデルから導き出された係数を用いて、フィールド実験と BROWSE シナリオの違いを考慮して調整された。この結果、BROWSE は蒸気に対する住民と傍観者の潜在的曝露を決定する上で満足できるレベルの保守性を提供し、化合物固有のデータがない農薬の蒸気吸入曝露を予測するための、現在の EFSA アプローチに代わる信頼できる選択肢となりうることが示された。

A database of field measurements of air concentrations of pesticide active ingredients has previously been compiled by CropLife Europe with an aim to revise the default air concentration values and assumptions applied in assessing vapour exposure in the risk assessment of bystanders and residents. The BROWSE model, released in 2014, which is a regulatory risk assessment model that includes the exposure of residents and bystanders has a component relating to post-application vapour inhalation. Predictions of concentration deduced from exposures obtained using the BROWSE model were compared with field measurements of 24-h and 7-day average concentrations. The methodology for obtaining concentration estimates from the BROWSE model is described, and the criteria for including field studies in the comparison are given. The field data were adjusted to account for differences between the field experiment and the BROWSE scenario using factors derived from a separate plume dispersion model. This

showed that BROWSE provides a satisfactory level of conservatism in determining potential exposures of residents and bystanders to vapour and could be a reliable alternative to replace the current EFSA approach for predicting vapour inhalation exposures for pesticides where no compound-specific data are available.

Research article

[An international cross-laboratory survey on fish vitellogenin analysis: Methodological challenges and opportunities for best practice](#)

Natalie Burden, Rebecca J. Brown, Breanne Holmes, Grace H. Panter, ... Laurent Lagadic

Article 105501

[View PDF](#)

ビテロジェニン (VTG) は、エストロゲン、アンドロゲン、ステロイド生成経路を介して作用する化学物質の内分泌活性の可能性を示すバイオマーカーである。VTG は、化学物質の規制安全性評価のために実施される標準化された魚類ガイドライン試験で評価される。VTG データは非常にばらつきがある可能性があるため、潜在的な曖昧さ、偽陽性および／または陰性の結果が懸念される。その結果、VTG 反応の不確実性や、内分泌活性の同定の誤りや見落としに対処するために、追加の魚類試験が必要になる可能性がある。規制目的での VTG 評価と報告の技術的課題をよりよく理解するため、これらの分析を行っている 27 の検査機関にアンケートを送付した。16 の回答者 (英国 6、米国 3、EU7) からの調査結果を分析し、フォローアップのウェビナーで議論した。バックグラウンドの VTG 濃度に高いばらつきがあることは広く認識されており、魚のバッチ、飼育法、検査室の慣行、およびいくつかの方法論的側面に関連していると考えられている。これには、サンプルの収集と保管、VTG の定量、データの取り扱い、データの妥当性に使用されるベンチマークなどが含まれる。本調査で収集された情報は、魚類中の VTG 測定の改善と調和のための基礎となり、試験ガイドラインにおける現行の許容基準の適合性を再評価する機会となる。

Vitellogenin (VTG) is a biomarker for possible endocrine activity of chemicals acting via the estrogen, androgen, or steroidogenesis pathways. VTG is assessed in standardised fish guideline studies conducted for regulatory safety assessment of chemicals. VTG data can be highly variable leading to concerns for potential equivocal, false positive and/or negative outcomes. Consequently, additional fish testing may be required to address uncertainties in the VTG response, and possibly erroneous/missed identification of endocrine activity. To better understand the technical challenges of VTG assessment and reporting for regulatory purposes, a survey was sent to 27 testing laboratories performing these analyses. The survey results from 16 respondents (6 from the UK, 3 from the USA, and 7 from the EU) were analysed and discussed in a follow-up webinar.

High variability in background VTG concentrations was widely acknowledged and thought to be associated with fish batch, husbandry, laboratory practices, and several methodological aspects. These include sample collection and storage, VTG quantification, data handling, and the benchmarks used for data acceptability. Information gathered in the survey provides a basis for improving and harmonizing the measurement of VTG in fish, and an opportunity to reassess the suitability of current acceptability criteria in test guidelines.

Research article

Preclinical safety, toxicokinetics and metabolism of BIIB131, a novel prothrombolytic agent for acute stroke

Vick Kostrubsky, Ying Liu, Cathy Muste, Chungang Gu, ... Long Yuan

Article 105498

BIIB131 は低分子化合物で、急性虚血性脳卒中の治療薬として現在フェーズ 2 段階にある。ラットおよびサルに BIIB131 を静脈内投与し、安全性と代謝を評価した。ラットでは 60 mg/kg まで、サルでは 10 mg/kg 以上で用量に比例して曝露量が増加し、半減期の延長と安全性の所見が認められた。BIIB131 はミクロソームでの代謝が乏しく、CYP の阻害は認められなかった。UGT1A1 によって形成された BIIB131-グルクロニドは、ヒト肝細胞で 21.5%、ラット胆汁中で 28~40% の代謝を占めた。ラットでは主に胆汁を介して排泄された。BIIB131 は hERG および Nav1.5 心筋チャネルを 39% 阻害したが、サルでは心血管パラメータに影響を与えなかった。毒性学的所見は、可逆的血尿、尿パラメータの変化、局所作用に限られていた。最も感受性の高いサルでは、血漿中総 Cmax と AUC がそれぞれ NOAEL の 6 倍と 14 倍となり、30mg/kg の MTD が設定された。第 1 相試験は 0.05mg/kg の静脈注射から開始され、6.0mg/kg まで上昇した。これは、直線的な薬物曝露の範囲内で、147 倍から 0.9 倍 (Cmax) の安全マージンに相当する。このように、BIIB131 の前臨床プロファイルは適切に特徴付けられ、さらなる臨床開発を裏付けている。

BIIB131, a small molecule, is currently in Phase 2 for the treatment of acute ischemic stroke. Safety and metabolism of BIIB131 were evaluated following intravenous administration to rats and monkeys. Exposure increased dose-proportionally in rats up to 60 mg/kg and more than dose-proportionally in monkeys at greater than 10 mg/kg accompanied by prolonged half-life and safety findings. The BIIB131 was poorly metabolized in microsomes with no inhibition of CYPs. BIIB131-glucuronide, formed by UGT1A1, accounted for 21.5% metabolism in human hepatocytes and 28–40% in rat bile. In rats, excretion was primarily via the bile. BIIB131 inhibited the hERG and Nav1.5 cardiac channels by 39% but showed no effect on cardiovascular parameters in monkeys. Toxicology findings were limited to reversible hematuria, changes in urinary parameters

and local effects. A MTD of 30 mg/kg was established in monkeys, the most sensitive species, at total plasma C_{max} and AUC of 6- and 14-fold, respectively, greater than the NOAEL. The Phase 1 study started with intravenous 0.05 mg/kg and ascended to 6.0 mg/kg which corresponded to safety margins of 147- to 0.9-fold (for C_{max}) within the linear drug exposure. Thus, the preclinical profile of BIIB131 has been appropriately characterized and supports its further clinical development.

Research article

Derivation of oral cancer slope factors for hexavalent chromium informed by pharmacokinetic models and in vivo genotoxicity data

Chad M. Thompson, Christopher Kirman, Mark A. Harris

Article 105521

[View PDF](#)

六価クロム[Cr(VI)]は、自然および人為起源の飲料水中に約 1ppb 存在する。いくつかの規制機関は最近、20,000ppb 以上への暴露後のマウスの小腸腫瘍は、非変異原性作用様式(MOA)の結果であるという証拠に基づいて、30~100ppb の 6 価クロムの閾値ベースの安全基準を策定した。これとは対照的に、米国環境保護庁(EPA)は最近、多数の in vivo 遺伝毒性試験を信頼性が低いと採点したことを一因として、6 価クロムは変異原性 MOA を介して作用すると結論付け、約 0.07 ppb に相当する $0.5(\text{mg/kg-day})^{-1}$ のがん勾配係数(CSF)を導き出した。ここでは、生理学的薬物動態学(PBPK)モデルと腸管セグメント特異的腫瘍発生率データにより、ベンチマーク反応レベルとリスク許容度に応じ、バックグラウンド濃度以下から閾値アプローチによる濃度と同程度までの範囲の 6 価クロム濃度に相当する代替 CSF 値を導出するための強固なデータセットを形成できることを示す。さらに、重要な in vivo 遺伝毒性研究を割り引くために EPA が用いた根拠の弱点を強調する。データは非遺伝毒性 MOA を支持しているが、これらの代替毒性基準は、PBPK モデル、確実な腫瘍データ、および 6 価クロムの公表された in vivo 遺伝毒性データの公正な解釈のみを必要とする。

Hexavalent chromium [Cr(VI)] is present in drinking water from natural and anthropogenic sources at approximately 1 ppb. Several regulatory bodies have recently developed threshold-based safety criteria for Cr(VI) of 30–100 ppb based on evidence that small intestine tumors in mice following exposure to $\geq 20,000$ ppb are the result of a non-mutagenic mode of action (MOA). In contrast, U.S. EPA has recently concluded that Cr(VI) acts through a mutagenic MOA based, in part, on scoring numerous *in vivo* genotoxicity studies as having low confidence; and therefore derived a cancer slope factor (CSF) of $0.5(\text{mg/kg-day})^{-1}$, equivalent to ~ 0.07 ppb. Herein, we demonstrate how physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and intestinal segment-specific tumor incidence data can form a robust dataset supporting derivation of alternative CSF

values that equate to Cr(VI) concentrations ranging from below background to concentrations similar to those derived using threshold approaches—depending on benchmark response level and risk tolerance. Additionally, we highlight weaknesses in the rationale EPA used to discount critical *in vivo* genotoxicity studies. While the data support a non-genotoxic MOA, these alternative toxicity criteria require only PBPK models, robust tumor data, and fair interpretation of published *in vivo* genotoxicity data for Cr(VI).

Research article

Margin of exposure to free formaldehyde in personal care products containing formaldehyde-donor preservatives: Evidence for consumer safety

Sang-Tae Kim, Kan Shao, Christine Oleschkewitz, Ryan Hamilton

Article 105519

ホルムアルデヒドは、国際がん研究機関によりヒトに対する発がん性があると分類されており、ホルムアルデヒド供与体(FD)防腐剤を含むパーソナルケア(PC)製品に含まれている。しかしながら、FD含有PC製品の使用に関連する発がんリスクは十分に確立されていない。本研究は、FD含有PC製品中のホルムアルデヒドの定量的がんリスク評価を提供するものである。このリスク評価では、PC製品およびヒドロキシメチルグリシン酸ナトリウム含有水溶液中のホルムアルデヒドに対する信頼性の高い曝露情報を提供するために、炭素13核磁気共鳴(¹³C-NMR)分光法を用いた。リスクアセスメントは、10%影響に対するベンチマーク線量(BMD)を用いた曝露マージン(MOE)アプローチを用いて実施した。雄ラットのリンパ球新生物については、入手可能な長期動物実験から28.03 mg/kg/日のBMDと2.52 mg/kg/日のBMD下限信頼限界(BMDL)が算出された。FD含有PC製品からのホルムアルデヒドへの消費者曝露のワーストケースは0.007 μg/kg/日であった。消費者曝露量をBMDLと比較すると、MOEは最悪のケースで360,000であった。FD含有PC製品の使用によるホルムアルデヒドへの消費者曝露(0.007 μg/kg/日)は、バックグラウンドレベルの内因性ホルムアルデヒド(878~1310mg/kg/日)の1.0×10⁻⁶%未満に相当する。FD含有PC製品を使用する消費者のホルムアルデヒドによる発がんリスクは無視できる。

Formaldehyde has been classified as carcinogenic to humans by International Agency for Research on Cancer and found in personal care (PC) products containing formaldehyde-donor (FD) preservatives. However, the cancer risk associated with the use of FD-containing PC products has not been well established. Our study provides the quantitative cancer risk assessment of formaldehyde in FD-containing PC products. The carbon-13 nuclear magnetic resonance (¹³C-NMR) spectroscopy was used in this risk assessment to provide reliable exposure information to formaldehyde in PC products and aqueous solutions containing sodium hydroxymethylglycinate. The risk assessment was

conducted using the margin of exposure (MOE) approach with benchmark doses (BMDs) for 10% effect. For hemolymphoreticular neoplasias in male rats, a BMD of 28.03 mg/kg/day and a BMD lower confidence limit (BMDL) of 2.52 mg/kg/day were calculated from available long-term animal experiments. The worst-case consumer exposure to formaldehyde from FD-containing PC products was 0.007 µg/kg/day. Comparing the consumer exposure with BMDL, the resulting MOE was 360,000 for the worst-case scenario. The consumer exposure to formaldehyde (0.007 µg/kg/day) from using FD-containing PC products represents less than 1.0×10^{-6} % of background level endogenous formaldehyde (878–1310 mg/kg/day). The cancer risk from formaldehyde to consumers using FD-containing PC products is negligible.

Research article

Biomonitoring Equivalents for N,N-Diethyl-meta-toluamide (DEET)

Sean M. Hays, Christopher R. Kirman

Article 105506

N,N-ジエチル-メタ-トルアミド (DEET) は、効果的な蚊やダニの忌避剤として広く使用されている。DEET は皮膚に塗布すると全身に吸収される。吸収された DEET は速やかに代謝され、主な代謝産物は m-ジメチルアミノカルボニル安息香酸 (DBA) である。DEET および代謝物は、全身に吸収された後、主に尿中に排泄される。DEET への暴露は通常、尿中の DEET と DBA を測定することでバイオモニターされる。この評価では、DEET の健康ベースのリスク評価と毒物学的基準値 (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) を導き出した。BE 値は、カナダ保健省 (Health Canada) が算出した既存の TRV を基に算出され、急性経口 TRV は成人の尿中 38mg/L DBA と 23mg/L DBA、中間経皮 TRV は小児の尿中 57mg/L DBA と 34mg/L DBA となった。未変化体 DEET の尿中 BE 値は、急性経口および中間経皮 TRV について、成人が 21 および 12 mg/L、小児が 4.5 および 2.7 mg/L である。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公衆衛生リスクの観点から集団ベースの DEET バイオモニタリングデータを解釈する際のガイドとなる。

N,N-Diethyl-meta-toluamide (DEET) is widely used as an effective mosquito and tick repellent. DEET is absorbed systemically after applications to skin. Once absorbed, DEET is rapidly metabolized with the predominant metabolite being m-dimethylaminocarbonyl benzoic acid (DBA). DEET and metabolites are predominantly excreted in urine after being absorbed systemically. Exposures to DEET are typically biomonitoring via measures of DEET and DBA in urine. In this evaluation, we review available health-based risk assessments and toxicological reference values (TRVs) for DEET and derive Biomonitoring Equivalent (BE) values for interpretation of population

biomonitoring data. BEs were derived based on existing TRVs derived by Health Canada, yielding 38 and 23 mg/L DBA in urine for adults and 57 and 34 mg/L DBA in urine in children for the acute oral and intermediate dermal TRVs, respectively. The BEs for unchanged DEET in urine are 21 and 12 mg/L in adults and 4.5 and 2.7 mg/L in children for the acute oral and intermediate dermal TRVs. The BE values derived in this manuscript can serve as a guide to help public health officials and regulators interpret population based DEET biomonitoring data in a public health risk context.

Research article

Subchronic feeding study of glyphosate-tolerant maize GG2 with the *gr79-epsps* and *gat* genes in Wistar Han RCC rats

Qinghong Zhou, Shufei Li, Miao Zhao, Yinghua Liu, ... Zhiyong Qian

Article 105520

遺伝子組換え(GM)トウモロコシ GG2 は、グリホサート耐性を付与する *gr79-epsps* と *gat* 遺伝子を含んでいる。本研究では、Wistar Han RCC ラットを用いた 90 日間の亜慢性摂食試験において、トウモロコシ GG2 の潜在的影響を調査することを目的とした。GG2 または非 GM トウモロコシのトウモロコシ粒を 25%および 50% の濃度で飼料に配合し、Wistar Han RCC ラット($n = 10/\text{性/群}$)に 90 日間投与した。基礎飼料群($n = 10/\text{sex/群}$)には、一般的な市販げっ歯類用飼料を与えた。対応する非遺伝子組換えトウモロコシおよび基礎飼料を給与したラットに比べ、トウモロコシ GG2 を給与したラットでは、体重/増加、飼料消費/利用、臨床徴候、死亡率、眼科、臨床病理(血液学、プロトロンビン時間、尿検査、血清化学)、臓器重量、肉眼的および顕微鏡的病理学の結果によると、生物学的に関連する差異は観察されなかった。本試験の条件下では、これらの結果から、トウモロコシ GG2 は 90 日間の給餌試験において非 GM トウモロコシと同程度に安全であることが示された。

The genetically modified (GM) maize GG2 contains *gr79-epsps* and *gat* genes, conferring glyphosate tolerance. The present study aimed to investigate potential effects of maize GG2 in a 90-day subchronic feeding study on Wistar Han RCC rats. Maize grains from GG2 or non-GM maize were incorporated into diets at concentrations of 25% and 50% and administered to Wistar Han RCC rats ($n = 10/\text{sex/group}$) for 90 days. The basal-diet group of rats ($n = 10/\text{sex/group}$) were fed with common commercialized rodent diet. Compared with rats fed with the corresponding non-GM maize and the basal-diet, no biologically relevant differences were observed in rats fed with the maize GG2, according to the results of body weight/gain, feed consumption/utilization, clinical signs, mortality, ophthalmology, clinical pathology (hematology, prothrombin time, urinalysis, serum chemistry), organ weights, and gross and microscopic pathology. Under the conditions of

this study, these results indicated that maize GG2 is as safe as the non-GM maize in this 90-day feeding study.

Research article

Carcinogenicity testing in drug development: Getting it right

Paul Baldrick, Sanjay Jain

Article 105522

医薬品の場合、発がん性試験はげっ歯類を用いて行われ、ヒトへの使用によるリスクを評価できるように、その腫瘍形成の可能性を特定する。試験は、マウスやラットを用いた2年間の試験や、最近ではトランスジェニックマウスを用いた6ヶ月間の試験の形で行われる。本稿では、発がん性試験に関する規制当局との相互作用のプロセス、特に米国食品医薬品局(FDA)の特別プロトコルアセスメント(SPA)プロセスを通じて、執行発がん性評価委員会(ECAC)の承認を求めるプロセスについて検討する。CACに提出された37件の内容を検討した。本論文では、このようなFDAの関与から得られた結果についても検討し、特に試験用量レベルの選択について、また申請書に使用されたがん原性試験プロトコルの設計案(動物数、対照群の側面、トキシコキネティクス(TK)評価を含む)についても検討した。全体として、現在の規制当局との相互作用のプロセスでは、最終的な医薬品の承認と上市を裏付けるために許容される試験が可能であることが示された。しかしながら、申請書類の内容や試験デザイン面を改善すべき領域が存在することが確認された。

For a pharmaceutical drug, carcinogenicity testing occurs in rodents to identify its tumorigenic potential to allow assessment of the risk from its use in humans. Testing takes the form of 2-year studies in mice and rats and/or more recently, a 6-month study in transgenic mice. This paper examines the process of regulatory interaction regarding carcinogenicity testing, notably through the United States (US) Food and Drug Administration (FDA) Special Protocol Assessment (SPA) process to seek Executive Carcinogenicity Assessment Committee (ECAC) approval. The content of 37 submissions to CAC were examined. The paper also examines the outcome from such agency engagement, notably around study dose level selection as well as looking at the design of proposed carcinogenicity study protocols used in submissions (including numbers of animals, control group aspects and toxicokinetic [TK] evaluation). Overall, it was shown that the current process of regulatory interaction allows for studies acceptable to support eventual drug approval and marketing. However, it was established that areas exist to improve the content of submission documents and study design aspects.

Research article

Use of physiologically based pharmacokinetic modeling to support development

of an acute (24-hour) health-based inhalation guideline for manganese

Camarie S. Perry, Alexander D. Blanchette, Stephanie N. Vivanco, Ann H. Verwiel, Deborah M. Proctor

Article 105518

[View PDF](#)

マンガン(Mn)は必須元素であるため、そのトキシコキネティクスはホメオスタシスによって制御されている。しかし、Mnは高用量では神経毒性もあり、呼吸器、生殖、発達への影響も指摘されている。環境中のMnの慢性的な吸入暴露については、健康に基づいた基準が開発されているが、短期的(24時間)環境暴露のガイドラインも必要である。我々は、米国の州、連邦、および国際的な健康ベースの吸入毒性基準を検討し、最近の出版物の文献検索を行った。24時間のガイドラインを導き出すのに最も適切と思われる研究は、サルを用いた合計90時間の暴露後の炎症性気道変化と脳の酸化ストレスの生化学的測定に対するLOAELが $1500\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。この出発点に累積不確実性係数300を適用した結果、24時間ガイドラインは $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。潜在的な神経毒性に関する不確実性に対処するため、以前に発表されたMnの生理学的ベースの薬物動態モデルを用いて、ヒトの2つの短期暴露シナリオについて、 $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ で暴露した場合の脳標的組織(すなわち淡蒼球)中のMn濃度を予測した。PBPKモデルによる予測は、乳幼児や小児の暴露を含め、呼吸器系への影響と神経毒性の両方の予防として、 $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ の短期ガイドラインを支持している。

The toxicokinetics of manganese (Mn) are controlled through homeostasis because Mn is an essential element. However, at elevated doses, Mn is also neurotoxic and has been associated with respiratory, reproductive, and developmental effects. While health-based criteria have been developed for chronic inhalation exposure to ambient Mn, guidelines for short-term (24-h) environmental exposure are also needed. We reviewed US state, federal, and international health-based inhalation toxicity criteria, and conducted a literature search of recent publications. The studies deemed most appropriate to derive a 24-h guideline have a LOAEL of $1500\mu\text{g}/\text{m}^3$ for inflammatory airway changes and biochemical measures of oxidative stress in the brain following 90 total hours of exposure in monkeys. We applied a cumulative uncertainty factor of 300 to this point of departure, resulting in a 24-h guideline of $5\mu\text{g}/\text{m}^3$. To address uncertainty regarding potential neurotoxicity, we used a previously published physiologically based pharmacokinetic model for Mn to predict levels of Mn in the brain target tissue (i.e., globus pallidus) for exposure at $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ for two short-term human exposure scenarios. The PBPK model predictions support a short-term guideline of $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ as protective of both respiratory effects and neurotoxicity, including exposures of infants and children.

Research article

Retrospective analysis of dog study data from food and color additive petitions

Brenna M. Flannery, Alexandra E. Turley, Njwen Anyangwe, Antonia Mattia, ... Suzanne C. Fitzpatrick

Article 105523

[View PDF](#)

米国 FDA CFSAN の動物実験代替法検討の一環として、FDA に提出された食品添加物 (FAP) および着色料添加物 (CAP) の安全性評価におけるドッグスタディデータの有用性について、サンプルをレトロスペクティブに分析した。ドッグスタディを含む FAP と CAP (161 件) は、ドッグスタディデータが最終的な安全性決定に与えた影響に基づいて、決定的 (38%)、支持的 (27%)、補足的 (29%)、弱含み (6%) に分類された。決定的と分類された陳情は、a) 安全性の懸念に対処するため (35/61)、b) 一日摂取許容量 (ADI) を計算するため (11/61)、c) 陳情を取り下げるため (4/61)、d) その犬特有の影響 (2/61)、e) 不明確 (9/61) のためにドッグスタディのデータが使用されたかどうかに基づいてさらに分類された。ADI の設定にイヌの研究が用いられた 11 件の申立てのうち、7 件にはイヌの研究の出発点 (POD) がげっ歯類の 8 倍の範囲内にある研究が含まれており、研究デザインの違いが POD の違いに寄与している可能性が高い。今後の研究には、ヒトの安全性を確保しつつ、食品および着色料添加物の安全性評価における動物試験の使用に代わる、適格な代替試験の開発と利用が含まれるべきである。

As part of the US FDA CFSAN's efforts to explore alternatives to animal testing, we retrospectively analyzed a sample of food additive (FAP) and color additive petitions (CAP) submitted to the FDA for the utility of dog study data in safety assessment. FAPs and CAPs containing dog studies (161 petitions) were classified as decisive (38%), supportive (27%), supplemental (29%) or undermined (6%) based on the impact the dog study data had on the final safety decision. Petitions classified as decisive were further categorized based on if the dog study data were used to a) address a safety concern (35/61); b) calculate an acceptable daily intake (ADI) (11/61); c) withdraw a petition (4/61); d) the effect was unique to the dog (2/61); or e) unclear (9/61). Of 11 petitions where the dog study was used to set an ADI, 7 contained studies where the points of departure (POD) from the dog studies were within an 8-fold range of the rodent with differences in study design likely contributing to the difference in PODs. Future research should include the development and use of qualified alternative studies to replace the use of animal testing for food and color additive safety assessment while ensuring human safety.

Short communication

Quantitative Structure Use Relationships: Highlights from a technical summit meeting

Rosemary T. Zaleski, Andreas Ahrens, Jon A. Arnot, Richard A. Becker, ... Elke Jensen

Article 105516

[View PDF](#)

2022 年 11 月 2 日から 4 日にかけて開催された定量的構造利用関係(QSUR)サミットは、化学物質の優先順位付けとリスク評価・軽減を支援するための QSUR の開発、改良、利用の促進に焦点を当てた。QSUR は、化学構造を利用して、製剤や工業プロセスにおける化学物質の機能を予測します。この推定された機能は、化学物質の使用カテゴリーを作成したり、暴露評価を精緻化するために必要なその他の情報を作成するために使用される。今回の専門家会議には、カナダ、フィンランド、フランス、英国、米国から、政府、企業、学界を代表し、暴露科学、化学工学、リスク評価、製剤化学、機械学習の専門知識を持つ科学者 38 名が出席した。ワークショップでの議論では、QSUR の開発を進めるためには、データの収集と共有、相対的な化学量の定量化が重要であることが強調された。参加者は、独自の製品組成やその他のビジネス上の機密情報を保護しつつ情報を集約する仕組みなど、主要な課題に対処するための共同アプローチを提案した。また、持続可能な製剤の発見など、暴露やリスクのモデリング以外の応用についても提案がなされた。I 加えて、QSUR が化学物質の機能、濃度、暴露に関する情報を提供したり、導き出したりする、様々な具体的な問題設定に関連したケーススタディを構築、実施、回覧するための議論も続けている。

The Quantitative Structure Use Relationship (QSUR) Summit, held on November 2–4, 2022, focused on advancing the development, refinement, and use of QSURs to support chemical substance prioritization and risk assessment and mitigation. QSURs utilize chemical structures to predict the function of a chemical within a formulated product or an industrial process. This presumed function can then be used to develop chemical use categories or other information necessary to refine exposure assessments. The invited expert meeting was attended by 38 scientists from Canada, Finland, France, the UK, and the USA, representing government, business, and academia, with expertise in exposure science, chemical engineering, risk assessment, formulation chemistry, and machine learning. Workshop discussions emphasized the importance of collection and sharing of data and quantification of relative chemical quantities to progress QSUR development. Participants proposed collaborative approaches to address key challenges, including mechanisms for aggregating information while still protecting proprietary product composition and other confidential business information. Discussions also led to proposals for applications beyond exposure and risk modeling, including sustainable formulation discovery. In addition, discussions continue to construct, conduct, and

circulate case studies tied to various specific problem formulations in which QSURs supply or derive information on chemical functions, concentrations, and exposures.

Short communication

Range of the perfluorooctanoate (PFOA) safe dose for human health: An international collaboration

Lyle D. Burgoon, Harvey J. Clewell, Tony Cox, Wolfgang Dekant, ... Jackie Wright

Article 105502

多くの政府機関や専門家グループが、人の健康を守ることができるペルフルオロオクタン酸塩(PFOA)の線量を推定している。これらの評価のほとんどは、同じ研究(ヒト、実験動物、またはその両方)に基づいており、いずれも既存の知識におけるさまざまな不確実性を指摘している。それにもかかわらず、これらの様々な推定安全量の値は大きく異なり、中には 10 万倍以上の差があるものもある。このような食い違いは、精査と説明を必要とする。そうでなければ、一般の人々はこの不一致をどう考えればよいのだろうか？

アライアンス・フォー・リスク・アセスメント(2022 年)の運営委員会は、このような格差を理解し縮小する試みに関心のある科学者を募集した。推薦を受けた 4 カ国 9 名の科学者からなる諮問委員会が選出され、その後国際的に科学者を募った結果、3 つの技術チーム(8 カ国合計 24 名)が結成された。各チームは関連情報を検討し、PFOA の推定安全量の範囲を独自に設定した。3 チームとも、一般集団で見られる血清濃度でのヒトに関連するメカニズム的データがないため、入手可能な疫学情報は PFOA の安全量評価の信頼できる根拠にはならないと判断した。その代わりに、PFOA に暴露された実験動物を対象とした 5 件の研究から得られた用量反応データに基づき、PFOA の用量率 10-70 ng/kg-day がヒトの健康を保護すると推定した。

Many government agencies and expert groups have estimated a dose-rate of perfluorooctanoate (PFOA) that would protect human health. Most of these evaluations are based on the same studies (whether of humans, laboratory animals, or both), and all note various uncertainties in our existing knowledge. Nonetheless, the values of these various, estimated, safe-doses vary widely, with some being more than 100,000 fold different. This sort of discrepancy invites scrutiny and explanation. Otherwise what is the lay public to make of this disparity?

The Steering Committee of the Alliance for Risk Assessment (2022) called for scientists interested in attempting to understand and narrow these disparities. An advisory committee of nine scientists from four countries was selected from nominations received, and a subsequent invitation to scientists internationally led to the formation of three technical teams (for a total of 24 scientists from 8 countries). The teams reviewed relevant information and independently developed ranges for estimated PFOA safe doses. All three teams determined that the available epidemiologic information could not form

a reliable basis for a PFOA safe dose-assessment in the absence of mechanistic data that are relevant for humans at serum concentrations seen in the general population. Based instead on dose-response data from five studies of PFOA-exposed laboratory animals, we estimated that PFOA dose-rates 10–70 ng/kg-day are protective of human health.

Review article

Non-animal approaches for photoallergenicity safety assessment: Needs and perspectives for the toxicology for the 21st century

Renato Ivan de Ávila, Maja Aleksic, Bin Zhu, Jin Li, ... Marize Campos Valadares

Article 105499

[View PDF](#)

ある種の化学物質および/またはその副生成物は、UV/VISにより光活性化され、皮膚アレルギー反応を引き起こすが、臨床的には光アレルギー性接触皮膚炎(PACD)として認識されている。光アレルギーを引き起こす可能性のある化学物質を特定することは、PACDと他の光皮膚炎との正しい鑑別診断を確立するためだけでなく、予防措置として避けるべき原因物質としても重要である。さらに、最終製品(化粧品など)に使用する際の徹底した安全性評価を可能にするために、光アレルギーの特性を持つ物質を正しく特定する必要がある。化学物質の光アレルギーの可能性を予測する方法の開発は、近年ゆっくりとしたペースで進んでいる。現在までのところ、化学物質の光感作性については、一部の地域では要求されるエンドポイントではあるものの、規制目的で有効な方法はない。このレビューの目的は、光感作プロセスに関与する可能性のあるメカニズムを探求し、光感作物質を同定するために文献で利用可能な方法について議論することである。また、21世紀のトキシコロジー(Toxicology for the 21st Century)の現在の視点とニーズを考慮し、ヒトに関連する新しいアプローチ方法論(NAMs)と次世代リスクアセスメント(NGRA)アプローチを開発するために必要な更なる研究投資の可能性を探る。

Certain chemicals and/or their byproducts are photoactivated by UV/VIS and trigger a dermal allergenic response, clinically recognized as photoallergic contact dermatitis (PACD). It is important to identify the chemicals which are potentially photoallergenic, not only for establishing the correct differential diagnosis between PACD and other photodermatoses, but also as causative agents which should be avoided as a preventative measure. Moreover, materials with photoallergenic properties need to be correctly identified to allow thorough safety assessments for their use in finished products (e.g. cosmetics). Development of methods for predicting photoallergenicity potential of chemicals has advanced at slow pace in recent years. To date, there are no validated methods for photosensitisation potential of chemicals for regulatory purposes, although it remains a required endpoint in some regions. The purpose of this review is to explore

the mechanisms potentially involved in the photosensitisation process and discuss the methods available in the literature for identification of photosensitisers. The review also explores the possibilities of further research investment required to develop human-relevant new approach methodologies (NAMs) and next generation risk assessment (NGRA) approaches, considering the current perspectives and needs of the Toxicology for the 21st Century.

Review article

Regional regulatory harmonisation initiatives: Their potential contribution to the newly established African Medicines Agency

Nancy Ngum, Margareth Ndomondo-Sigonda, Stuart Walker, Sam Salek

Article 105497

主要な規制機関は、アフリカ医薬品庁 (AMA) のビルディングブロックとしての役割を果たすことができる。本研究の目的は、地域の医薬品規制調和プログラムが AMA の有効性と効率性にどのように貢献できるかを示すことである。

方法

2009 年から 2023 年までの AMA、African Medicines Regulatory Harmonisation (AMRH)、East African Community Medicines Regulatory Harmonisation (EAC-MRH) プログラムに関する出版物を特定するため、キーワードを用いて文献検索を行った。EAC-MRH プログラムの経験は、アフリカの規制調和の利点と課題を浮き彫りにするために用いられた。

結果

AMA の基盤として、AMRH は、10 の専門委員会 (TC) と 5 つの地域経済委員会 (REC) を含む、その運用を支援する構造とワークストリームを確立した。EAC-MRH の 10 年間の経験から得られた教訓は、規制調和を拡大するために活用されており、AMA の調和の経験にとっても価値がある。

結論

2023 年 6 月現在、55 カ国中 35 カ国が AMA 条約に署名・批准しているが、20 カ国は署名も批准もしていない。効果的な AMA には、強力な国家医薬品規制当局と地域プログラムが必要であり、アフリカの人々に必要不可欠な医薬品と技術へのアクセスを確保するためには、より多くの恵まれた国々が条約を批准することが不可欠である。

Key regulatory entities can serve as building blocks for the African Medicines Agency (AMA). The aim of this study is to demonstrate how the regional medicines regulatory harmonisation programmes could contribute to AMA's effectiveness and efficiency.

Methods

A literature search was conducted using key words to identify publications about the

AMA, African Medicines Regulatory Harmonisation (AMRH) and East African Community Medicines Regulatory Harmonisation programmes (EAC-MRH) from 2009 to 2023. The EAC-MRH programme experience was used to highlight the benefits and challenges of African regulatory harmonisation.

Results

As the foundation for the AMA, the AMRH has established structures and workstreams to support its operationalisation, including 10 Technical Committees (TCs) and 5 Regional Economic Committees (RECs). Lessons learned from the EAC-MRH 10-year experience are being used to scale up regulatory harmonisation and could be of value to AMA harmonisation experience.

Conclusions

As of June 2023, 35 of 55 countries have either signed and/or ratified the AMA Treaty, whilst 20 have neither signed nor ratified it. An effective AMA will need strong National Medicines Regulatory Authorities as well as Regional programmes and it is imperative for more well-resourced countries to ratify the treaty to ensure access to essential medical products and technologies for the African people.

Review article

[A new paradigm for regulatory sciences](#)

Gina M. Hilton, Yadvinder Bhuller, John E. Doe, Douglas C. Wolf, Richard A. Currie

Article 105524

[View PDF](#)

法的要件に根ざした規制科学は、有害物質への暴露による人間や環境への危害を特定、評価、管理するためのメカニズムを提供する。規制当局にとっての課題は、多くの準拠法が20世紀半ばの科学的パラダイムを反映していることである。立法プロセスの性質上、ほとんどの法律は、日進月歩のパラダイムに内在する科学の進歩を取り入れることに容易に適応することができない。その結果、規制の必要性を満たすために信頼性が高く適切な現代技術を取り入れることに関する世界的な議論において、硬直的な法的枠組みの問題が顕著になってきている。この問題を探求するために、トーマス・クーンの「科学革命の構造」を概念的枠組みとして適用し、科学パラダイムの自然な進行（正常な科学から、異常、危機、革命、そして最終的に新たな正常へ）を理解し、パラダイム・サイクルの現在地を特定し、法的要件を満たすために利用可能な最善の科学をタイムリーに導入することを可能にする革命への道筋を探る。

Regulatory science, rooted in legal requirements, provides a mechanism for identifying, assessing, and managing harm to humans and the environment from exposure to hazardous substances. A challenge for regulatory authorities is that many governing

laws reflect the scientific paradigm of the mid-20th century. By the nature of legislative processes, most laws are not able to readily adapt to incorporate scientific advances that are inherent in an ever-evolving paradigm. Consequently, the issue of rigid legal frameworks has become prominent in global discussions related to the incorporation of reliable and relevant modern technology to fulfill regulatory needs. To explore this issue, we apply Thomas Kuhn's *The Structure of Scientific Revolutions* as a conceptual framework to help understand the natural progression of scientific paradigms (from normal science, to anomaly, to crisis, to revolution, and finally to a new normal), identify where we are now in the paradigm cycle, and to explore a path towards a revolution that enables timely implementation of the best available science to fulfil legal requirements.

Research article

Development and application of a systematic and quantitative weighting framework to evaluate the quality and relevance of relative potency estimates for dioxin-like compounds (DLCs) for human health risk assessment

Daniele Wikoff, Caroline Ring, Michael DeVito, Nigel Walker, ... Laurie Haws

Article 105500

ダイオキシン様化学物質(DLC)に対する毒性同等性係数(TEFs)のアプローチは、現在、研究の質と関連性に大きなばらつきのある、数桁に及ぶ相対的な力価推定値(REPs)の不均一なデータセットの定性的評価に基づいている。より頑健なTEFを開発するために、質と関連性を体系的に評価し、定量的に統合する重み付けの枠組みを開発する努力がなされた。ヒトの健康リスク評価における個々のREPの質と関連性を特徴付ける上で最も重要なものとして、6つの主な研究特性が同定された: 研究タイプ、研究モデル、薬物動態、REP導出方法、REP導出の質、エンドポイント。その後、重み付けの枠組みパラメーターを定量的に統合する計算手法が開発され、REP2004データベースに適用された。これは、各成分について重み付けされたTEF分布を推論する機械学習アプローチを用いて達成された。その結果、品質と関連性のために重み付けされたデータベースは、600を超えるデータセット(in vivo および in vitro 研究、さまざまなエンドポイントなどを含む)からのREP分布を提供する。この重み付けされたデータベースは、リスクアセスメントで使用するTEFを体系的かつ客観的に特徴付けるための柔軟なプラットフォームを提供するとともに、不確実性と変動性を特徴付けるための情報を提供する。これらの情報を総合して、リスク管理者に意思決定のための情報を提供する。

The toxic equivalency factors (TEFs) approach for dioxin-like chemicals (DLCs) is currently based on a qualitative assessment of a heterogeneous data set of relative estimates of potency (REPs) spanning several orders of magnitude with highly variable study quality and relevance. An effort was undertaken to develop a weighting framework to systematically evaluate and quantitatively integrate the quality and relevance for

development of more robust TEFs. Six main-study characteristics were identified as most important in characterizing the quality and relevance of an individual REP for human health risk assessment: study type, study model, pharmacokinetics, REP derivation method, REP derivation quality, and endpoint. Subsequently, a computational approach for quantitatively integrating the weighting framework parameters was developed and applied to the REP₂₀₀₄ database. This was accomplished using a machine learning approach which infers a weighted TEF distribution for each congener. The resulting database, weighted for quality and relevance, provides REP distributions from >600 data sets (including *in vivo* and *in vitro* studies, a range of endpoints, etc.). This weighted database provides a flexible platform for systematically and objectively characterizing TEFs for use in risk assessment, as well as providing information to characterize uncertainty and variability. Collectively, this information provides risk managers with information for decision making.