

## Editorial Board

Article 105576

[View PDF](#)

## Commentary

A (not) new Rx: Quality Improvement for NAM

Syril D. Pettit

Article 105558

[View PDF](#)

新しいアプローチ方法論 (NAMs) は、食品、医薬品、消費者製品、または化学物質の安全性評価パラダイムを使用するためのツール/方法のセットとして急速に成長している。NAMs 技術開発、出版、法制化における大規模な成長は、フラストレーションの増大と並行している。NAMs の広範な導入と利用を触媒するために必要なシステムレベルの変化を実現するという課題は、相当なものである。本解説では、これらの課題はこれまで認識されてきたほど特殊なものではないと主張し、公衆衛生および医療分野における質向上 (QI) 運動から数十年にわたる経験 (肯定的なものも否定的なものも) から学ぶ具体的な機会を指摘する。NAMs の開発に情報を与え、ガイドするための具体的な提言が提示されている。

New Approach Methodologies (NAMs) are a rapidly growing set of tools/methods for use food, drug, consumer product, or chemical safety assessment paradigms. The massive growth in NAMs tech development, publication, and legislation has been paralleled by a growing sense of frustration. The challenge of realizing the systems-level changes needed to catalyze the broad-scale adoption and use of NAMs is substantial. This Commentary asserts that these challenges may be less unique than perceived to date, and points to specific opportunities to learn from decades of experience (both positive and negative) from the Quality Improvement (QI) movement in the public health and healthcare arenas. Specific recommendations to inform and guide NAMs development are offered.

## Research article

**Ninety-day toxicity and genotoxic effects of synthetically derived fully saturated forms of anacardic acid in mice**

S. Sriram, M. Sai Kumar, G.K. Shourie, A. Palukurthi, ... T.M. Srikanth

Article 105538

有機合成された完全飽和型アナカルジン酸 (AA) は、炎症性自己免疫疾患の治療に有効であることがこれまで示されている。本研究では、有機合成された完全飽和型アナカルジン酸を、オスおよびメスのスイスアルビノマウスに、25、50 および 100 mg/kg BW の用量で 90 日間連続経口投与した (n = 20/性/群)。AA の投与は、どの用量レベルでも忍容性が高かった。投与動物は、血液学、肝臓、代謝プロファイルにおいて用量反応毒性を示さなかった。血清生化学および血液学パラメータに最小限の有意な変化が認められたが、これらは生物学的または毒物学的に重要とはみなされず、既知の許容範囲外ではなかった。臓器重量の散発的な差が群間で観察されたが、いずれもごくわずか (10%未満) であり、毒性を示すものではなさそうであった。病理組織学的病変の発生率は、試験したすべての臓器において、投与群と対照群で同程度であった。これらの所見に基づき、無観察副作用レベルは、試験した最高用量である 100 mg/kg BW 以上と決定された。In-vivo 小核試験、In-vitro 染色体異常試験、Bacterial reverse mutation 試験において、遺伝毒性 (変異原性およびクラストジェニック) は認められなかった。これらの結果は、飲料や食品の栄養補助食品として AA をマウスに経口摂取させた場合、遺伝毒性や毒性はないことを裏付けている。

Organically synthesized fully saturated form of Anacardic acid (AA) has previously shown to be effective in the treatment of inflammatory autoimmune disease. In this study, organically synthesized fully saturated form of AA was orally administered to male and female Swiss albino mice for 90 consecutive days at doses of 25, 50 and 100 mg/kg BW (n = 20 per sex/group). Administration of AA was well tolerated at all dose levels. The treated animals did not show a dose-response toxicity in their hematology, liver, or metabolic profile. Minimally significant changes in serum biochemistry and hematology parameters were noted, but these were not considered to be of biological or toxicological importance and were not outside the known accepted ranges. Sporadic differences in organ weights were observed between groups, but all were minimal (<10%) and unlikely to indicate toxicity. The incidence of histopathological lesions was comparable between treated and control groups across all tested organs. Based upon these findings, the no-observed-adverse-effect level was determined to be  $\geq 100$  mg/kg BW, which was the highest dose tested. There were no genotoxic (mutagenic and clastogenic) effects seen in *In-vivo* micronucleus test, *In-vitro* chromosomal aberration test and Bacterial reverse mutation test. These results support, no genotoxicity and no toxicity associated with oral consumption of AA in mice as a dietary supplement for beverages and food.

## Research article

### **Non-mutagenic impurities – Recent industry experience of using dose durational limits in drug development**

Andreanne Lortie, Elizabeth A. Martin, Kate Arnot

臨床開発中の非変異原性不純物の適格性閾値に関する明確なガイダンスの欠如は、スポンサーの適格性評価アプローチと保健当局の要請の両方における矛盾の原因となっている。2020年3月、欧州製薬団体連合会(EFPIA)の会員企業6社を対象に調査が実施された。様々な適応症や開発段階の承認申請において、国際統合化機構(ICH)以外の規制値が使用された13の事例が、規制上の結果とともに収集された。予想されたとおり、臨床開発の初期にはほとんど問題に直面することはなく、保健当局は一般的に、スポンサーは開発が進むにつれてICH Q3A及びQ3Bガイドラインの仕様の限界に向けて努力すべきであるとコメントしている。しかしながら、後期がん患者を対象とした早期臨床試験であっても、保健当局の要請には一貫性がないことが指摘された。リソースを最適に利用するためには、動物実験に関する代替、削減、精緻化(3R)を考慮しつつ、一貫したアプローチが安全な医薬品の患者への迅速なアクセスをサポートするという利点がある。

Absence of clear guidance on the qualification threshold for non-mutagenic impurities during clinical development is a source of inconsistency in both sponsor qualification approaches and health authority requests. A survey was conducted in March 2020 with 6 member companies of the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Thirteen examples were gathered of where non-International Council for Harmonisation (ICH) limits have been used in regulatory submissions for various indications and stages of development, together with the regulatory outcomes. As expected, few challenges were faced in early clinical development, with health authorities generally commenting that sponsors should work towards ICH Q3A and Q3B guideline specification limits as development progresses. However, inconsistent health authority requests were noted even for early phase clinical trials in late-stage oncology patients. For an optimised use of resources, consistent approaches would have the benefit of supporting faster access of safe medicines to patients while including Replacement, Reduction and Refinement (the 3Rs) considerations with respect to animal testing.

## Research article

### **Biomonitoring and risk assessment of human exposure to triazole fungicides**

Luiz P.A. Marciano, Luiz F. Costa, Naiane S. Cardoso, Josiane Freire, ... Isarita Martins  
Article 105565

ブラジルのミナスジェライス州南部でトリアゾール系殺菌剤に暴露されたボランティアを対象に、リスク評価とバイオマーカーの評価を行った。ボランティアは、農業に職業的・環境的に曝露されたグループ(n = 140)と、都

市部の曝露されていないグループ(n = 50)に分けられた。尿サンプルを GC-MS で分析し、トリアゾール類を定量した。バイオマーカーの結果を評価するため、グループはさらに性別で層別化された。酸化ストレスは、職業的に曝露された男性のバイオマーカー分析により、マロンジアルデヒド値の上昇、スーパーオキシディスムターゼおよびカタラーゼ活性の低下を示した( $p < 0.0001$ )。胆汁酸値も被曝群で上昇した( $p < 0.0001$ )。この研究におけるバイオマーカーは、農薬曝露による最近の可逆的な変化を示唆している。肝酵素値には有意差はなかった。エポキシコナゾールの推定 1 日摂取量の最高値は、曝露群の男性で  $0.534 \sim 6.31 \mu\text{g/kg-bw/日}$ 、女性で  $0.657 \sim 8.77 \mu\text{g/kg-bw/日}$  であった。検出された尿中トリアゾールの最高値を考慮すると、エポキシコナゾールのハザード指数の算出値は男性で 0.789、女性で 1.1 であった。この結果は、環境中のトリアゾール曝露に関連した健康リスクを示しており、中毒を予防し、慢性的な農薬曝露による健康への悪影響を軽減するためのリスク評価におけるバイオモニタリングの重要性を強調している。

Risk assessment and biomarkers were evaluated in volunteers exposed to triazole fungicides in southern Minas Gerais, Brazil. Volunteers were divided into two groups: occupationally and environmentally exposed to pesticides ( $n = 140$ ) and those unexposed ( $n = 50$ ) from urban areas. Urine samples were analyzed by GC-MS for triazoles, and samples from men and women in the exposed group were quantified. Groups were further stratified by sex to evaluate the biomarkers results. Oxidative stress was indicated by biomarker analysis for occupationally exposed men with elevated malondialdehyde levels and reduced superoxide dismutase and catalase activity ( $p < 0.0001$ ). Bile acid levels were also elevated in the exposed group ( $p < 0.0001$ ). Biomarkers in this study suggest recent, reversible changes due to pesticide exposure. Liver enzyme levels showed no significant differences. The highest Estimated Daily Intake for epoxiconazole ranged from 0.534 to 6.31  $\mu\text{g/kg-bw/day}$  for men and 0.657–8.77  $\mu\text{g/kg-bw/day}$  for women in the exposed group. Considering the highest detected urinary triazole value, the calculated Hazard Quotient for epoxiconazole was 0.789 for men and 1.1 for women. Results indicate a health risk associated with environmental triazole exposure, highlighting the importance of biomonitoring in risk assessment to prevent intoxication and assist in mitigating adverse health effects from chronic pesticide exposure.

## Research article

### **Are current regulatory log $K_{ow}$ cut-off values fit-for-purpose as a screening tool for bioaccumulation potential in aquatic organisms?**

Sylvia Gimeno, Dawn Allan, Kai Paul, Pauline Remuzat, Marie Collard

Article 105556

難分解性・生物蓄積性・毒性(PBT)および超難分解性・超生物蓄積性(vPvB)は、これらの化学物質がヒトや環境に与えるリスクを管理するために設定された規制上のハザードカテゴリーである。工業化学物質の規制では、通常、まずオクタノール／水分配係数( $K_{ow}$ )に基づくスクリーニングで水生生物蓄積性が評価される。しかし、分類、分類、および／またはさらなる魚類生物濃縮試験のトリガーとなる現在の log  $K_{ow}$  カットオフ値は世界的に統一されておらず、規制との関連性が評価されたことはない。本研究では、532 の化学物質について、実験的に決定された log  $K_{ow}$  と魚類生物濃縮係数(BCF)を比較した。この分析により、スクリーニングツールとして log  $K_{ow}$  を用いることの頑健性が強調された(5/532 が偽陰性、log  $K_{ow}$  は非生物蓄積性、BCF は生物蓄積性)一方で、世界的に用いられているカットオフ値の保守性も示された。実際、多くの化学物質が、魚類の生物蓄積性試験で懸念がないにもかかわらず、log  $K_{ow}$  に基づいて生物蓄積性の可能性があると判断され(偽陽性)、脊椎動物の不必要な使用につながった。我々の分析によれば、ヒトと環境の保護を低下させることなく、すべての目的のために、すべての地域で log  $K_{ow}$  のカットオフ値を 4.5 に引き上げることが可能である。

Persistent, Bioaccumulative and Toxic (PBT) and very Persistent and very Bioaccumulative (vPvB) are regulatory hazard categories that have been set to manage the possible risks to humans and the environment from these chemicals. In industrial chemicals regulations, their aquatic Bioaccumulation potential is usually assessed first with a screening based on the octanol/water partition coefficient ( $K_{ow}$ ). However, current log  $K_{ow}$  cut-off values triggering classification, categorisation and/or further fish bioconcentration testing are not harmonised worldwide, and they have never been assessed for their regulatory relevance. In this study, the experimentally determined log  $K_{ow}$  and fish bioconcentration factors (BCF) of 532 chemicals were compared. While the analysis underlined the robustness of using log  $K_{ow}$  as a screening tool (5/532 were false negatives; log  $K_{ow}$ : non-bioaccumulative, but BCF: bioaccumulative), it also demonstrated the conservatism of the cut-offs used worldwide. Indeed, many chemicals were deemed potentially Bioaccumulative based on log  $K_{ow}$  when a fish bioaccumulation test showed no concern (false positives), therefore, leading to unnecessary use of vertebrate animals. Our analysis shows that the log  $K_{ow}$  cut-off could be increased to 4.5 in all regions for all purposes without leading to a reduced protection of humans and the environment.

## Research article

### **Assessment of perfluorocarboxylic acids in fluorinated high-density polyethylene containers and estimation of potential non-cancer risks associated with anticipated use scenarios**

LeeAnn Racz, Alison Gauthier, Jennifer Bare, Melissa Heintz, ... Julie Panko

高密度ポリエチレン(HDPE)容器は、容器に充填された液体製品の透過を防止するバリア性を付与するためにフッ素化される。フッ素化の過程では、ある種のペルフルオロアルキル物質(PFAS)、特にペルフルオロアルキルカルボン酸(PFCA)が不純物として意図せずに生成される可能性がある。この研究では、フッ素化 HDPE 容器に存在する可能性のある PFCA の量を測定し、これらの容器に保管されている製品に移行する可能性があることを明らかにした。また、これらの容器に保管された製品に含まれる可能性のある PFCA の量を推定するため、水とミネラルスピリットを用いた移行試験も実施した。この移行結果を用いて、6 種類の製品(屋内散布製品、床用製品、手塗り製品、手動散布農薬、ホースエンド散布製品、農業用(工業用)農薬)の使用による PFCA 暴露の可能性を控えめにモデル化した。このような使用により非がんハザードが発生する可能性は、モデル化した暴露を該当するヒト非がん毒性値と環境スクリーニングレベルの両方と比較することで評価した。環境放出はまた、水生および陸上の無影響予測濃度(PNEC)と比較された。これらの分析の結果、フッ素化 HDPE 容器に保管された製品中の PFCA によるヒト、水生種、陸生種への不合理な非がんリスクはないことが示された。

High density polyethylene (HDPE) containers are fluorinated to impart barrier properties that prevent permeation of liquid products filled in the container. The process of fluorination may result in the unintentional formation of certain per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), specifically perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), as impurities. This study measured the amounts of PFCAs that may be present in the fluorinated HDPE containers, which could migrate into products stored in these containers. Migration studies were also conducted using water and mineral spirits to estimate the amount of PFCAs that might be found in the products stored in these containers. The migration results were used to conservatively model potential PFCA exposures from use of six product types: indoor-sprayed products, floor products, hand-applied products, manually-sprayed pesticides, hose-end sprayed products, and agricultural (industrial) pesticides. The potential that such uses could result in a non-cancer hazard was assessed by comparing the modeled exposures to both applicable human non-cancer toxicity values and environmental screening levels. Environmental releases were also compared to aquatic and terrestrial predicted no-effect concentrations (PNECs). The results of these analyses indicated no unreasonable non-cancer risk to humans, aquatic species, and terrestrial species from PFCAs in products stored in fluorinated HDPE containers.

## Research article

### **Prioritization of chemicals in personal care products based on**

## **persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) potential: An Indian perspective**

Abirami Balakrishnan, Varshini Senthilkumar, Sowmiya Rajan Jeyakumaran, Jabez John, ... Balakrishnan Paramasivam

Article 105563

パーソナルケア製品 (PCP) に含まれる数多くの有機成分が、環境に影響を与える可能性の高い下水から検出されている。これらの化合物は、新興汚染物質 (Emerging contaminants: EC) または新興懸念汚染物質 (Contaminants of emerging concern) と呼ばれている。しかし、PCP に含まれる EC の発生源や発生状況に関する情報はごくわずかである。特に、難分解性 (P)、生物蓄積性 (B)、毒性 (T) に関する情報は非常に少ない。したがって、最も重要な化合物を迅速にスクリーニングし、優先順位をつけるためのツールが必要です。Estimation Program Interface (EPI) Suite™ は、米国環境保護庁 (US EPA) によって認可された、スクリーニングを目的としたそのようなツールの 1 つです。本研究では、ボディローション、日焼け止め、保湿剤、染毛剤、ヘアケア製品など、PCP に含まれるいくつかの有機化合物を同定し、その PBT 特性を推定した。調査の結果、PBT 化学物質の出現率は、日焼け止め > 保湿剤 > ボディローション > ヘアケア製品 > 染毛剤の順であった。優先順位付けされた化合物にはランク 1 (最大懸念) からランク 4 (最小懸念) が与えられた。その結果、日焼け止めに含まれるオクトクリレンとボディローションに含まれるブチルフェニルメチルプロピオンがランク 1 に優先された。

Numerous organic ingredients present in Personal care products (PCPs) are being detected in sewage which has a high potential to impact the environment. These compounds are called as Emerging contaminants (ECs) or Contaminants of emerging concern. However, the information on the source and occurrence of ECs present in PCPs is very minimal. Specifically, information on the persistence (P), bioaccumulation (B) and toxicity (T) is very scarce. The determination of PBT properties is a complex task given the magnitude of chemicals, thus it is necessary to have a tool to quickly screen and prioritize the most important compounds. Estimation Program Interface (EPI) Suite™ is one such tool authorized by United States Environmental Protection Agency (US EPA) for screening purposes. In the present study, several organic compounds present in the PCPs viz. body lotion, sunscreens, moisturizers, hair dyes, and some hair care products were identified and their PBT property was estimated. The results from the study indicate that the order of increasing occurrence of PBT chemicals is sunscreens > moisturizers > body lotion > hair care products > hair dyes. The prioritized compounds were given rank 1 (maximum concern) to rank 4 (minimum concern). From the results, the compounds octocrylene in sunscreens and butylphenyl methylpropional in body lotions were prioritized as Rank 1.

## Research article

### Comprehensive safety assessment of serendipity berry sweet protein produced from *Komagataella phaffii*

Elaine L. Freeman, Rachel Ward, Mary M. Murphy, Tina Wang, Jason Ryder

Article 105562

[View PDF](#)

セレンディピティベリー植物 (*Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels) は、モネリンと呼ばれる天然の甘いタンパク質の供給源である。Komagataella phaffii (旧 *Pichia pastoris*) で発現させ、精密発酵により製造された単一ポリペプチドモネリン (MON) を含むセレンディピティベリー・スウィート・プロテイン (SBSP) の安全性を、*in vitro* および *in silico* タンパク質消化、*in silico* アレルゲン性、*in vitro* 遺伝毒性 (逆変異および哺乳類小核アッセイ)、ラットを用いた 14 日間および 90 日間の経口 (食餌) 毒性試験を通して総合的に検討した。*in silico* 分析では、SBSP のアレルゲン性は示されなかった。*in vitro* および *in silico* のタンパク質消化性評価の結果から、SBSP は摂取時に消化されるため、消費者に毒素誘発性やアレルゲン誘発性のリスクをもたらす可能性は低いことが示された。SBSP は *in vitro* 試験で非遺伝毒性であり、14 日間および 90 日間の毒性試験では、試験した最高用量まで悪影響は見られませんでした。90 日間の毒性試験では、SBSP の NOAEL は 1954 mg/kg bw/day であり、これは MON の NOAEL 408 mg/kg bw/day に相当する。

Serendipity berry plant (*Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels) is the source of a naturally sweet protein referred to as monellin. The safety of serendipity berry sweet protein (SBSP) containing single polypeptide monellin (MON) expressed in *Komagataella phaffii* (formerly *Pichia pastoris*) and produced via precision fermentation was examined comprehensively through assessments of *in vitro* and *in silico* protein digestion, *in silico* allergenicity, *in vitro* genotoxicity (reverse mutation and mammalian micronucleus assays), and 14-day and 90-day oral (dietary) toxicity studies in rats. There was no indication of allergenicity for SBSP in the *in silico* analyses. Results from both *in vitro* and *in silico* protein digestibility assessments indicated that SBSP is digested upon ingestion and would therefore be unlikely to pose a toxigenic or allergenic risk to consumers. SBSP was non-genotoxic in *in vitro* assays and showed no adverse effects in the 14-day or 90-day toxicity studies up to the highest dose tested. The 90-day toxicity study supports a NOAEL for SBSP of 1954 mg/kg bw/day, which corresponds to a NOAEL for MON of 408 mg/kg bw/day.

## Research article

### Can “Hazard-Cost-Effectiveness Analysis” improve the risk

## management of chemicals under REACH?

Jean-Marc Brignon, Jean-Christophe Vergnaud, Sandrine Andres, Enrico Mombelli,  
Tsarafara Rambolarimanana

Article 105561

[View PDF](#)

費用対効果分析(CEA)は、化学物質の政策決定に優先順位をつけるための意思決定の枠組みである。EU の REACH 規則では、化学物質間のハザードプロファイルの違いが CEA に統合されていないため、その妥当性が制限される可能性がある。もう一つの懸念は、REACH では 2 つの異なる経済的意思決定支援手法(規制の観点から PBTs または vPvBs とみなされる化学物質については CEA、それ以外の化学物質については費用便益分析(CBA))が用いられていることである。この状況に対処するため、我々は、CEA の効果指標に、残留性、生物蓄積性、(環境)毒性に基づくハザードスコアを統合することで、「ハザード」CEA を定義する。PBT および非 PBT 化学物質の REACH における過去の社会経済評価を用いて、ハザード CEA のさまざまなデザインとパラメータ化をテストする。ハザードスコアの重み付けと閾値は、Hazard-CEA の結果に大きな影響を与えないが、ハザードスコア付け方法の設計は影響を与える。我々は、リスクの概念に基づく乗法的な定式化により、統合された重み付けなしのスコアリング方法を使用することを提案する。ハザード-CEA は、PBT 化学物質と非 PBT 化学物質の両方に使用することができ、REACH で単一の方法を使用することで、政策決定における一貫性を向上させることができる。また、我々の研究は、Hazard-CEA を使用することで、意思決定が容易になることを示唆している。

Cost-Effectiveness Analysis (CEA) is a decision-making framework to prioritize policy decisions for chemicals. Differences in hazard profiles among chemicals are not integrated in CEA under the EU REACH Regulation, which could limit its relevance. Another concern is that two different economic decision support methods (CEA for chemicals considered as PBTs or vPvBs from a regulatory perspective and Cost Benefit Analysis (CBA) for others) are used under REACH. To address this situation, we define “Hazard” CEA by integrating a hazard score, based on persistence, bioaccumulation and (eco)toxicity, in the effect indicator of CEA. We test different designs and parameterizations of Hazard-CEA on a set of past socio-economic assessments under REACH for PBT and non-PBT chemicals. Weighing and thresholds in hazard scores do not have a significant impact on the outcome of Hazard-CEA but the design of the hazard scoring method does. We suggest using an integrated and unweighted scoring method with a multiplicative formulation based on the notion of risk. Hazard-CEA could be used for both PBT and non-PBT chemicals, to use a single method in REACH and therefore improve consistency in policy decisions. Our work also suggests that using Hazard-CEA could help make decision easier.

## Short communication

### Examining animal testing for risk assessment: A WC-12 workshop report

Yadvinder Bhuller, Agnes Karmaus, Nicole Kleinstreuer, Troy Seidle, ... P. Charukeshi Chandrasekera

Article 105564

[View PDF](#)

毒性学と規制試験において、動物実験法の使用は礎であると同時に激しい議論の対象でもある。この議論を継続するため、さまざまな分野や国の科学者を代表するパネルと聴衆が、第12回生命科学における代替法と動物使用に関する世界会議(WC-12)の期間中に開催されたワークショップに集まった。このワークショップでは、規制試験における新たな動物実験の必要性和責任をめぐる科学的・倫理的考察に焦点が当てられた。主な目的は、新たな動物データの開発とその後の利用を擁護する上で、様々な利害関係者(産業界、規制機関、技術開発者、研究科学者、動物福祉 NGO を含む)の責任と義務について多様な視点を促しながら、パネルメンバーと聴衆の間で開かれた対話を促進することであった。このワークショップの要約報告書は、この重要な対話と集団的内省から得られた重要な要素をとらえたものである。人間の健康と環境を守るために、21世紀の予測毒性学と新しいアプローチ方法論(NAMs)のペースを加速させようとするすべてのセクターにおける、科学の進歩と倫理的責任の交差点について述べている。

In toxicology and regulatory testing, the use of animal methods has been both a cornerstone and a subject of intense debate. To continue this discourse a panel and audience representing scientists from various sectors and countries convened at a workshop held during the 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC-12). The ensuing discussion focused on the scientific and ethical considerations surrounding the necessity and responsibility of defending the creation of new animal data in regulatory testing. The primary aim was to foster an open dialogue between the panel members and the audience while encouraging diverse perspectives on the responsibilities and obligations of various stakeholders (including industry, regulatory bodies, technology developers, research scientists, and animal welfare NGOs) in defending the development and subsequent utilization of new animal data. This workshop summary report captures the key elements from this critical dialogue and collective introspection. It describes the intersection of scientific progress and ethical responsibility as all sectors seek to accelerate the pace of 21st century predictive toxicology and new approach methodologies (NAMs) for the protection of human health and the environment.

## Review article

### **Zinc deficiency induced by the chelating agent DTPA and its regulatory interpretation for developmental toxicity classification**

Josje H.E. Arts, Steffen Bade, Stuart Hindle

Article 105540

[View PDF](#)

DTPA のようなアミノカルボン酸(エチレンジアミン)系キレート剤は、様々な製品や工程で広く使用されている。最近、DTPA は欧州連合(EU)で発達毒性物質 CLP カテゴリー1B に分類された。しかし、CLP 規則 (CLP, 2008)によれば、発達毒性物質として分類するには、化学物質が本質的に特異的な性質を有している必要がある。本論文は、妊娠中のラットに 1000mg DTPA/kgbw/日の高用量を持続投与した場合にのみ見られる発達毒性が、亜鉛欠乏に伴う非特異的な二次的影響をもたらす亜鉛欠乏によって媒介されることを示す圧倒的な証拠を示している。したがって、CLP 規則そのもの、すなわち、特異的で本質的な特性の欠如、妊娠ラットと妊娠女性の亜鉛動態および生理学の有意な差異に裏付けられ、DTPA は発達毒性物質として分類されるべきではない。さらに、亜鉛欠乏に起因し、高用量でのみ観察される発達毒性を分類しても、ヒトの健康保護は向上しない。

Aminocarboxylic acid (ethylenediamine-based) chelating agents such as DTPA are widely used in a variety of products and processes. Recently, DTPA was classified in the European Union as a developmental toxicant CLP Category 1B. However, according to the CLP regulation (CLP, 2008) classification as a developmental toxicant requires a chemical to possess an intrinsic, specific property to do so. This paper provides overwhelming evidence that shows the developmental toxicity only seen at a sustained high dose of 1000 mg DTPA/kg bw/day in rats during pregnancy is mediated by zinc depletion which leads to non-specific secondary effects associated with zinc deficiency. Therefore, based on the CLP regulation itself, viz. the lack of a specific, intrinsic property, supported by significant differences in zinc kinetics and physiology between pregnant rats and pregnant women, DTPA should not be classified as a developmental toxicant. Moreover, classification for developmental toxicity resulting from zinc deficiency, and only observed at high doses, would not increase protection of human health; instead, it will only lead to onerous and disproportionate restrictions being placed on the use of this substance.

## Review article

### **Safety considerations for dietary supplement manufacturers in the**

## United States

Jay Sirois, Sudheer Reddy, Tony Nguyen, Heather Walker, ... Charlene Wang

Article 105544

米国ではダイエタリーサプリメントが大量に使用されているため、製品メーカーは、栄養成分、成分、そして最終的なダイエタリーサプリメント製品を含むすべての成分の安全性を確立するための強固なアプローチを実施することの重要性を理解しなければならない。栄養補助食品成分の安全性を確立し、栄養補助食品として販売することを許可するために、さまざまな規制経路が存在する。個々の栄養成分については、安全性に関する情報は、安全使用の歴史、食品中の成分の存在、および／または非臨床および臨床データなど、様々な情報源から得られる可能性がある。特定の成分、特に植物由来の成分について、安全性に関するデータギャップが特定されることもある。最新の毒物学的手法とモデルは、データギャップを満たすのに有用であり、本レビューで紹介されている。完成した栄養補助食品については、安全性に影響を及ぼす可能性のある問題として、クレーム、製品ラベリング、過剰摂取、汚染物質、残留溶媒、重金属、包装、製品の安定性などを考慮する必要がある。さらに、安全性評価は製品が上市された時点で終了するわけではない。メーカーが法律に従い、製品の使用に関連して報告された有害事象の発生を積極的に監視し、記録することが重要である。ここでは、栄養補助食品の安全性を評価するための考慮事項の包括的な概要を提供する。

Due to significant dietary supplement use in the US, product manufacturers must understand the importance of implementing a robust approach to establishing safety for all ingredients, including dietary ingredients, components, and finished dietary supplement products. Different regulatory pathways exist by which the safety of dietary ingredients can be established, and thus allowed to be marketed in a dietary supplement. For individual dietary ingredients, safety information may come from a variety of sources including history of safe use, presence of the ingredient in foods, and/or non-clinical and clinical data. On occasion safety data gaps are identified for a specific ingredient, particularly those of botanical origin. Modern toxicological methods and models can prove helpful in satisfying data gaps and are presented in this review. For finished dietary supplement products, issues potentially impacting safety to consider include claims, product labeling, overages, contaminants, residual solvents, heavy metals, packaging, and product stability. In addition, a safety assessment does not end once a product is marketed. It is important that manufacturers actively monitor and record the occurrence of adverse events reported in association with the use of their products, in accordance with the law. Herein, we provide a comprehensive overview of considerations for assessing dietary supplement safety.

## Review article

### The last resort requirement under REACH: From principle to practice

Donna S. Macmillan, Anders Bergqvist, Eleanor Burgess-Allen, Ian Callan, ... Xiaoling Zhang

Article 105557

[View PDF](#)

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: 化学物質の登録、評価、認可、制限)は、化学物質がもたらすリスクから人の健康と環境を守ることを目的とした欧州連合の規制である。第 25 条には次のように明記されている:「動物実験を避けるため、本規則の目的である脊椎動物を用いた試験は、最後の手段としてのみ実施するものとする。しかし実際には、REACH の標準的な情報要件は、依然として主に動物実験によって満たされている。

本稿では、動物実験が必ずしも最後の手段としてのみ実施されるわけではないことを示す事例を紹介する。(1) 既存の動物または非動物データの非受容、(2)リード・アクロスの非受容、(3)柔軟性に欠ける管理プロセス、(4)試験の冗長性、(5)動物福祉への懸念にもかかわらず試験、(6)化粧品成分のみの試験。

我々は、化学物質安全性評価における非動物的アプローチの世界的な採用を加速させるために協働している、動物実験によらない安全性評価 (AFSA) コラボレーションのメンバーであり、ここに、欧州委員会、欧州化学物質庁、および登録者が、不必要な動物実験を回避しながら、ヒトの健康と環境を保護することを支援することを目的としたいくつかの勧告を提案する。

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) is a European Union regulation that aims to protect human health and the environment from the risks posed by chemicals. Article 25 clearly states that: “[i]n order to avoid animal testing, testing on vertebrate animals for the purposes of this Regulation shall be undertaken only as a last resort.” In practice, however, the standard information requirements under REACH are still primarily filled using animal studies.

This paper presents examples illustrating that animal testing is not always undertaken only as a last resort. Six over-arching issues have been identified which contribute to this: (1) non-acceptance of existing animal or non-animal data, (2) non-acceptance of read-across, (3) inflexible administrative processes, (4) redundancy of testing, (5) testing despite animal welfare concerns and (6) testing for cosmetic-only ingredients.

We, members of the Animal-Free Safety Assessment (AFSA) Collaboration, who work together to accelerate the global adoption of non-animal approaches for chemical safety assessment, herein propose several recommendations intended to aid the European Commission, the European Chemicals Agency and registrants to protect human health and the environment while avoiding unnecessary animal tests - truly upholding the last

resort requirement in REACH.

## Review article

### Apparent Khat chewers exposure to DDT in Ethiopia and its potential toxic effects: A scoping review

Shimels Ayalew Ali, Addisu Getachew Destaye

Article 105555

ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) は、1970 年代に禁止されるまで世界中で広く使用されていたダーティーダースの残留性有機汚染物質の一つである殺虫剤である。DDT はエチオピアではマラリア対策にのみ使用されている。しかし、農民は DDT を悪用し、Khat (*Catha edulis*) の栽培に使用している。そこで本総説では、DDT とその代謝物であるジクロロジフェニルジクロロエタン (DDD)、ジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE) の、Khat の噛む部分における現在の傾向、適用、発生、運命、影響に関する利用可能な文献データを分析した。一般に、DDTs と呼ばれる DDT、DDD、DDE の濃度レベルは、エチオピアのさまざまな農地で検出されている。検出された DDTs 濃度のいくつかは非常に高く (141.2-973  $\mu\text{g/kg}$  (Gelemso)、194.4-999  $\mu\text{g/kg}$  (Aseno)、6253-8413.3  $\mu\text{g/kg}$  (Gurage))、これらの濃度は Khat の葉への DDT の最近の監視されていない施用が増えていることを示している可能性がある。文献から検出された DDT 濃度の中には、FAO/WHO (100  $\mu\text{g/kg}$ ) および欧州委員会が定めた残留基準値 (MRL) を超えるものもあり、野菜では 10  $\mu\text{g/kg}$ 、穀類では 50  $\mu\text{g/kg}$  であった。Khat を噛む人の DDT 暴露は、Khat の葉の DDT 濃度と Khat の消費量に関連している。DDT は、慢性毒性、生物蓄積性、難分解性、内分泌かく乱作用があるため、噛む人に健康リスクをもたらす可能性がある。

Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) is an insecticide, a member of dirty dozen persistent organic pollutants, used widely in the world until it was banned in the 1970s. The banning of DDT was strengthened by the Stockholm Convention in 2001. DDT is allowed only for malaria control in Ethiopia. However, farmers are misusing DDT and applying it to Khat (*Catha edulis*) farming. So, this review analyzes available data in the literature on the current trend, application, occurrence, fate and effects of DDT and its metabolites, dichlorodiphenyldichloroethane (DDD), dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), in the chewable parts of Khat. Generally, the concentration level of DDT, DDD, and DDE, designated as DDTs, is detected in different farmlands of Ethiopia. Some of the DDTs concentrations detected are very high (141.2–973  $\mu\text{g/kg}$  (Gelemso), 194.4–999  $\mu\text{g/kg}$  (Aseno) and 6253–8413.3  $\mu\text{g/kg}$  (Gurage), and these concentrations may indicate increasing recent unmonitored application of DDT on Khat leaves. Some of the detected concentrations of DDT in the literature were above the maximum residue limit (MRL) set by FAO/WHO (100  $\mu\text{g/kg}$ ) and the European Commission 10  $\mu\text{g/kg}$  in

vegetables and 50 µg/kg in cereals. DDT exposure of Khat chewers linked to the concentration of DDT on Khat leaves and the amount of Khat consumed. DDT might pose health risks to chewers due to chronic toxicity, bioaccumulation, persistent and endocrine disruption properties.

## Review article

### **Identification of true chemical respiratory allergens: Current status, limitations and recommendations**

Mark A. Pemberton, Josje HE. Arts, Ian Kimber

Article 105568

[View PDF](#)

職場における喘息は、重要な労働衛生問題である。職業性喘息(OA;アレルギー性喘息と刺激誘発性喘息の両方)と作業増悪型喘息(WEA)という様々なサブタイプがある。OAの管理に関する現行の規制パラダイムは、目的に適合していない。したがって、効果的なヒトの健康保護と適切かつ比例した規制の両方の目的のために、作業関連喘息のサブタイプを正確に同定・分類し、アレルギー性喘息を引き起こす化学呼吸器アレルゲンを効能に応じて区別することが、満たされていない重要なニーズとなっている。この論文では、職場における喘息の診断と特徴づけのために現在利用可能な戦略について述べ、批判的に評価する。これらには、ヒト健康調査、臨床調査、実験的アプローチ(構造活性相関、化学反応性の評価、動物実験、*in vitro*法)が含まれる。OAとWEAの明確な識別、アレルゲン誘発性喘息と刺激性喘息の識別を行う上で、これらのアプローチにはそれぞれ限界がある。このような背景から、より適切な規制の観点から、作業関連喘息の特徴を改善する必要性について議論する。

Asthma in the workplace is an important occupational health issue. It comprises various subtypes: occupational asthma (OA; both allergic asthma and irritant-induced asthma) and work-exacerbated asthma (WEA). Current regulatory paradigms for the management of OA are not fit for purpose. There is therefore an important unmet need, for the purposes of both effective human health protection and appropriate and proportionate regulation, that sub-types of work-related asthma can be accurately identified and classified, and that chemical respiratory allergens that drive allergic asthma can be differentiated according to potency. In this article presently available strategies for the diagnosis and characterisation of asthma in the workplace are described and critically evaluated. These include human health studies, clinical investigations and experimental approaches (structure-activity relationships, assessments of chemical reactivity, experimental animal studies and *in vitro* methods). Each of these approaches has limitations with respect to providing a clear discrimination

between OA and WEA, and between allergen-induced and irritant-induced asthma. Against this background the needs for improved characterisation of work-related asthma, in the context of more appropriate regulation is discussed.

## Research article

### **Systematic update to the mammalian relative potency estimate database and development of best estimate toxic equivalency factors for dioxin-like compounds**

S. Fitch, A. Blanchette, L.C. Haws, K. Franke, ... D.S. Wikoff

Article 105571

世界保健機関(WHO)は、毒性等価係数(TEFs)を用いてダイオキシン様化合物の潜在的な健康リスクを評価している。本研究では、2005年のWHO TEFsの基礎となる相対的効力(REP)データベースを系統的に更新し、研究の質と用量反応を定量的に統合する高度な手法を適用した。51の論文から得られたデータは、以前のREPデータベース(約1300データセット)の2倍以上の規模であった。これらのデータのREPの質と関連性は、コンセンサスに基づく重み付けの枠組みを適用して評価した。ベイズ用量反応モデリングを用いて、利用可能なデータをモデル化し、標準化された用量/濃度反応 Hill 曲線を作成した。研究の質とREPデータは、ベイズメタ解析により統合され、用量/濃度反応データ、著者が算出したREP、ベンチマーク比が統合された。出力は、モデル予測TEF不確実性分布、すなわち「最良推定TEF」(BE-TEF)として、各成分とその参照との間の最も可能性の高い関係の予測である。結果として得られた重み付けBE-TEFは2005年のTEFと同様であったが、TEF値の選択に必要な情報を提供するだけでなく、リスク評価者や管理者にTEF値周辺の不確実性を定量的に特徴付けるために必要な情報を提供する。これらの努力の結果、最新のREPデータベースと、利用可能なすべてのデータに基づくTEF値の開発を支援する客観的で再現可能なアプローチが得られた。

The World Health Organization (WHO) assesses potential health risks of dioxin-like compounds using Toxic Equivalency Factors (TEFs). This study systematically updated the relative potency (REP) database underlying the 2005 WHO TEFs and applied advanced methods for quantitative integration of study quality and dose-response. Data obtained from fifty-one publications more than doubled the size of the previous REP database (~1300 datasets). REP quality and relevance for these data was assessed via application of a consensus-based weighting framework. Using Bayesian dose-response modeling, available data were modeled to produce standardized dose/concentration-response Hill curves. Study quality and REP data were synthesized via Bayesian meta-analysis to integrate dose/concentration-response data, author-calculated REPs and benchmark ratios. The output is a prediction of the most likely relationship between each congener and its reference as model-predicted TEF uncertainty distributions, or the 'best

estimate TEF" (BE-TEF). The resulting weighted BE-TEFs were similar to the 2005 TEFs, though provide more information to inform selection of TEF values as well as to provide risk assessors and managers with information needed to quantitatively characterize uncertainty around TEF values. Collectively, these efforts produce an updated REP database and an objective, reproducible approach to support development of TEF values based on all available data.

### **In Memoriam: Michael "Mike" Steven Denison 1954–2022**

Martin van den Berg

Article 105566

[View PDF](#)

### **Erratum**

**Corrigendum to “Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 72 3 (2015) 673-68]**

B. Safford, A.M. Api, C. Barratt, D. Comiskey, ... S. Tozer

Article 105545

[View PDF](#)