

[Editorial Board](#)

Article 105637

[View PDF](#)

Editorial

[Editorial: 2024 - A promising start for regulatory toxicology and pharmacology](#)

Martin van den Berg, Lesa Aylward

Article 105601

Editorial

[Updated WHO Toxic Equivalency Factors \(TEFs\) for dioxin-like compounds: methodology, database, and commentary](#)

Lesla L. Aylward

Article 105600

Discussion

[The 2022 revised WHO TEFs for dioxins and dioxin-like chemicals: The importance of considering the use of species-specific information to determine relative effective potency for human-based risk assessment](#)

David L. Eaton, Ted W. Simon, Norbert E. Kaminski, Gary H. Perdew, Daniel W. Nebert

Article 105599

Review article

[Species differences in specific ligand-binding affinity and activation of AHR: The biological basis for calculation of relative effective potencies and toxic equivalence factors](#)

David L. Eaton, Ted W. Simon, Norbert E. Kaminski, Gary H. Perdew, Daniel W. Nebert

Article 105598

2022 年、世界保健機関 (WHO) は、さまざまな塩素化ダイオキシン類、ジベンゾフラン類、PCB 類[総称して「ダイオキシン様化学物質」と呼ばれる;DLC) は、アリール炭化水素受容体 (AHR) と相互作用する。]の最新の「毒性等価係数」(TEF) を公表した。彼らの更新では、個々の DLC 同族体の「相対有効効力」(REP) 値の推定を報告した何百もの公表された研究の洗練された統計分析を用いた。各研究の評価に用いられた重み付

けスキームは、in vitro 研究よりも in vivo 研究を支持し、主にげっ歯類の研究に基づいていた。本解説では、AHR リガンド活性化に大きな種差があることを実証した多数の公表された研究に焦点を当て、げっ歯類とヒトの間の AHR リガンド親和性の顕著な違いがよく知られているため、DLC 混合物のヒトリスク評価に使用することを意図した WHO 2022 TEF 値は、(ラット、マウス)の非常に誤解を招く過大評価を提供するという我々の立場を支持する証拠を提供する。本解説でレビューしたデータは、複雑な DLC 混合物への曝露が発生した場合、個々の DLC 同族体の REP/TEF 値のヒト組織由来推定値は不確実ではあるが、ヒト AHR 活性化の可能性についてはるかに正確で現実的な推定値を提供するという立場を支持する。

In 2022 the World Health Organization (WHO) published updated ‘Toxic Equivalence Factors’ (TEFs) for a wide variety of chlorinated dioxins, dibenzofurans and PCBs [collectively referred to as ‘dioxin-like chemicals’; DLCs) that interact with the aryl hydrocarbon receptor (AHR)]. Their update used sophisticated statistical analysis of hundreds of published studies that reported estimation of ‘Relative Effective Potency’ (REP) values for individual DLC congeners. The weighting scheme used in their assessment of each study favored in vivo over in vitro studies and was based largely on rodent studies. In this Commentary, we highlight the large body of published studies that demonstrate large species differences in AHR-ligand activation and provide supporting evidence for our position that the WHO 2022 TEF values intended for use in human risk assessment of DLC mixtures will provide highly misleading overestimates of ‘Toxic Equivalent Quotients’ (TEQs), because of well-recognized striking differences in AHR ligand affinities between rodent (rat, mouse) and human. The data reviewed in our Commentary support the position that human tissue-derived estimates of REP/TEF values for individual DLC congeners, although uncertain, will provide much better, more realistic estimates of potential activation of the human AHR, when exposure to complex DLC mixtures occurs.

Review article

[Review of the standards of proof \(of safety\) for FDA regulated consumer products and how the generally recognized as safe criteria could be applied to cosmetics](#)

George A. Burdock

Article 105603

2022 年化粧品規制近代化法「...安全であるという合理的な確信。」は、食品医薬品化粧品法 (FDCA) を改正し、化粧品の安全性証明基準を食品成分と同等の基準である「安全性」の基準に引き上げました。安全性証明基準は、化粧品、栄養補助食品、食品成分、食品そのものなど、FDA が規制する様々な製品カテゴリーによって異なります。本稿では、様々な証明基準、基準間の本質的な違い、特定の基準を達成するために必要

な主要な要素について説明し、基準を「証拠の優位性」や「合理的疑いを超えて」などのより馴染みのある法律用語と比較します。これらの製品カテゴリーの証明基準は、「安全」ステータスを達成するための閾値の増加に従ってランク付けされています。最後に、本稿では、「安全の合理的確実性」(または「害のない合理的確実性」)の高い基準の要件を満たす方法を提案します。

The Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA) amends the Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA), elevating the standard of proof of safety (better known as a “safety standard”) for cosmetics to the standard of a “reasonable certainty ... [of] ... safe.” a standard equal to that of food ingredients. The standards of the proof of safety differ for various classes of FDA-regulated product categories *e.g.*, cosmetics, dietary supplements, food ingredients and food itself. This manuscript describes the various standards of proof, the essential differences between the standards, key elements required to achieve a particular standard and, compares the standards to more familiar legal terms such as “a preponderance of the evidence” or “beyond reasonable doubt.” The standards of proof for these product categories are also ranked according to increasing threshold for achievement of “safe” status. Lastly, this manuscript suggests how the requirements for the high standard of a “reasonable certainty of safe” (or “reasonable certainty of no harm”) might be met.

Review article

[Biosimilars production in Africa opportunities & challenges](#)

Amany E. Abdel-Maged, Margrit F. Mikhaeil, Ahmed I. Elkordy, Amany M. Gad, Mohamed M. Elshazly
Article 105626

アフリカ諸国の医療システムは、生物学的製剤の輸入と再包装に大きく依存しています。アフリカで消費される医薬品の70%以上は輸入されています。バイオシミラーの現地化は、アフリカ政府の経費を削減し、国民にとって不可欠な医療製品をより入手しやすくすることで、これらの製品の入手可能性とコストにプラスの影響を与える可能性があります。しかし、開発途上国、特にアフリカ諸国は、バイオシミラーの現地化に様々な障害や困難に直面していることは明らかです。これらの課題は、開発、製造、評価、登録のプロセスを含みます。本レビューでは、バイオシミラーの現地化プロセスで直面した重要な障害と成果に焦点を当てます。

The healthcare systems of African nations heavily rely on importing and repackaging biological medicine. More than 70% of the pharmaceutical products consumed in Africa are imported. The localization of biosimilar production can have a positive impact on the availability and cost of these products by reducing the expenses for African governments

and making essential healthcare products more accessible to the population. However, it is evident that the developing countries, particularly African nations, face various obstacles and difficulties in localizing biosimilar production. These challenges encompass development, manufacturing, evaluation, and registration processes. In this review, we will highlight the significant hurdles and achievements encountered during the localization process of biosimilars.

Research article

[GARDskin dose-response assay and its application in conducting Quantitative Risk Assessment \(QRA\) for fragrance materials using a Next Generation Risk Assessment \(NGRA\) framework](#)

Shashikiran Donthamsetty, Andy Forreryd, Paul Sterchele, Xiao Huang, ... Gregory Ladics

Article 105597

[View PDF](#)

皮膚感作性を評価するための定量的リスク評価 (QRA) を実施するために、期待感作誘導レベル (NESIL) 値を提供することができる新しいアプローチ方法論 (NAM) の開発は、香料産業にとって高い優先度です。in vitro GARDskin アッセイは、皮膚感作性物質の有害性同定のために最近 OECD に採用された (TG 442E) 。連続的効力予測は、用量反応測定を組み込んだ修正プロトコルを用いて導出されます。ヒト NESIL 値を予測するために線形回帰モデルが開発されました。本研究の目的は、GARDskin 用量反応 (DR) アッセイからの連続的効力予測の精度と再現性を評価し、次世代リスク評価 (NGRA) フレームワークを用いて香料物質の QRA を実施する際にその適用を評価することでした。結果は、GARDskin 用量反応モデルが公表されている NESIL 値と良好な一致度でヒト NESIL 値を予測し、3 つの別々の実験でも再現性があることを示しました。イソシクロシトラーを例として用いて、NGRA フレームワークを用いて異なる消費者製品タイプにおける安全使用レベルを決定するために QRA を実施しました。本研究は、NGRA フレームワークを用いて香料物質の QRA 評価を実施するための NESIL 値を導出するアッセイの確立に向けた主要なステップです。

Development of New Approach Methodologies (NAMs) capable of providing a No Expected Sensitization Induction Level (NESIL) value remains a high priority for the fragrance industry for conducting a Quantitative Risk Assessment (QRA) to evaluate dermal sensitization. The *in vitro* GARDskin assay was recently adopted by the OECD (TG 442E) for the hazard identification of skin sensitizers. Continuous potency predictions are derived using a modified protocol that incorporates dose-response measurements. Linear regression models have been developed to predict human NESIL values. The aim of the study was to evaluate the precision and reproducibility of the

continuous potency predictions from the GARDskin Dose-Response (DR) assay and its application in conducting QRA for fragrance materials using a Next Generation Risk Assessment (NGRA) framework. Results indicated that the GARDskin Dose-Response model predicted human NESIL values with a good degree of concordance with published NESIL values, which were also reproducible in 3 separate experiments. Using Isocyclocitral as an example, a QRA was conducted to determine its safe use levels in different consumer product types using a NGRA framework. This study represents a major step towards the establishment of the assay to derive NESIL values for conducting QRA evaluations for fragrance materials using a NGRA framework.

Research article

[Taring the scales: Weight-of-evidence framework for biocompatibility evaluations](#)

Stephanie M. Street, Whitney V. Christian

Article 105590

[View PDF](#)

ISO 10993-1:2018 は、リスクに基づくアプローチから医療機器の生体適合性プロファイルを評価することを規定している。この規格は、原材料の組成データ、製造工程、エンドポイント試験など、機器の評価において考慮すべき一連の情報を詳述している。ISO 10993/18562 シリーズでは、評価に最悪ケースの仮定と曝露シナリオを用いることを要求しているが、これは患者の安全性リスクの過大評価につながる可能性がある。現在、生体適合性評価では各データセットを個別に評価しており、過大な入力の個別評価の結果、患者の安全性に関して誤った警告が発せられる可能性がある。これらの安全性に関する懸念を評価するために、ISO 規格では、患者のリスクを推定するために専門家の判断を用いるべきであるとしているが、データの全体的なレビューをリスク評価に組み込むためのガイダンスは示されていない。これらの最悪ケースのデータを証拠の重み (WoE) アプローチで評価するために再調整することで、実際の患者のリスクを判断するためのより現実的なデータセットが得られる可能性がある。この提案された WoE フレームワークは、データの適用可能性を理解することと、最終的な安全性の結論をさらに裏付けることができるデータの強さを測定する方法を組み合わせたものである。WoE フレームワークを用いることで、リスク評価者はデータを文脈化し、患者の安全性を包括的に推定するために利用することができる。

ISO 10993-1:2018 describes evaluating the biocompatibility profile of a medical device from a risk-based approach. This standard details the battery of information that should be considered within the assessment of a device, including raw material composition data, manufacturing processes, and endpoint testing. The ISO 10993/18562 series requires worst-case assumptions and exposure scenarios to be used in the evaluation, which may result in an over-estimation of patient safety risk. Currently, biocompatibility

assessments evaluate each data set independently, and the consequence of this individualized assessment of exaggerated inputs is potential false alarms regarding patient safety. To evaluate these safety concerns, the ISO standards indicate that professional judgement should be used to estimate patient risk but does not provide guidance on incorporating a holistic review of the data into the risk assessment. Recalibrating these worst-case data to evaluate them in a weight-of-evidence (WoE) approach may provide a more realistic data set to determine actual patient risk. This proposed WoE framework combines understanding data applicability with a method for gauging the strength of data that can provide additional support for the final safety conclusion. Using a WoE framework will allow risk assessors to contextualize the data and utilize it to comprehensively estimate patient safety.

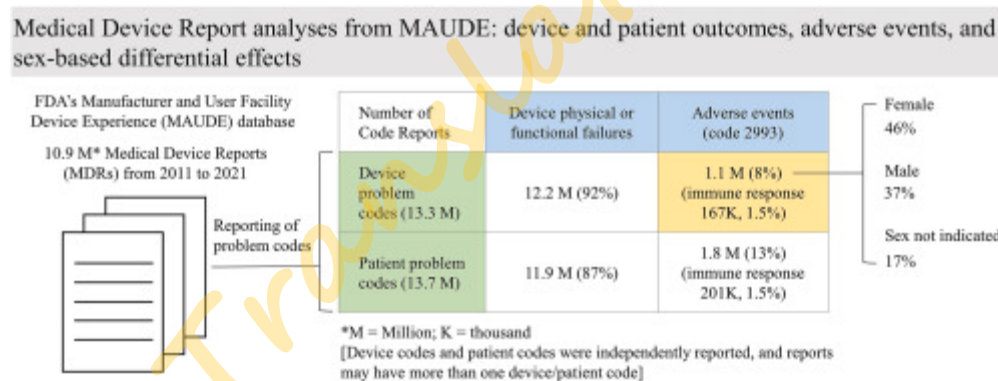
Research article

[Medical device report analyses from MAUDE: Device and patient outcomes, adverse events, and sex-based differential effects](#)

Tsung-Jen Liao, Lynn Crosby, Kevin Cross, Minjun Chen, Rosalie Elespuru

Article 105591

Graphical abstract



Research article

[False positive findings associated with adenoviral vector-based vaccine underscore the regulatory necessity to eliminate abnormal toxicity test](#)

Ryan Meng, Mark van Ooij, Yali Li, Yunhai Zhang, Jianxun Xie

Article 105617

異常毒性試験 (ATT) は、生物学的製剤やワクチンの品質管理バッチ放出試験として適切ではないことを示すエビデンスが蓄積されている。本研究の目的は、アデノウイルスベクターベースのワクチン製剤のための、薬局方で規定されている標準試験条件に従った偽陽性結果を回避するための最適な ATT 実験デザインを探索す

ることであった。ATT は、投与量とウイルス粒子 (VP) の量の影響を評価するために修正して、薬局方の方法に基づいてマウスとモルモットの両方で実施した。その結果、薬局方の試験デザインで要求されているヒトに相当する用量と容量(すなわち VP)での腹腔内 (IP) 投与は、製品の外部汚染物質に関連しない偽陽性所見をもたらすことが示された。多くの遺伝子治療製品が導入遺伝子送達のプラットフォームとしてアデノ随伴ウイルスを使用することを考慮すると、本研究のデータは、ATT が生物学的製剤、ワクチンおよび遺伝子治療製品のバッチ放出試験として不適切であることを示す説得力のある証拠を提供する上で非常に重要である。結論として、ATT は、不必要な動物の使用を必要とし、そうでなければ革新的医薬品研究に費やすことができる資源を奪い合うため、世界中の規制当局によってバッチ放出試験として永久に削除されるべきである。

Accumulating evidence has shown that the abnormal toxicity test (ATT) is not suitable as a quality control batch release test for biologics and vaccines. The purpose of the current study was to explore the optimal ATT experimental design for an adenoviral vector-based vaccine product to avoid false positive results following the standard test conditions stipulated in the Pharmacopoeias. ATT were conducted in both mice and guinea pigs based on methods in Pharmacopoeias, with modifications to assess effects of dose volume and amount of virus particles (VPs). The results showed intraperitoneal (IP) dosing at human relevant dose and volume (i.e., VPs), as required by pharmacopeia study design, resulted in false positive findings not associated with extraneous contaminants of a product. Considering many gene therapy products use adeno associated virus as the platform for transgene delivery, data from this study are highly relevant in providing convincing evidence to show the ATT is inappropriate as batch release test for biologics, vaccine and gene therapy products. In conclusion, ATT, which requires unnecessary animal usage and competes for resources which otherwise can be spent on innovative medicine research, should be deleted permanently as batch release test by regulatory authorities around the world.

Research article

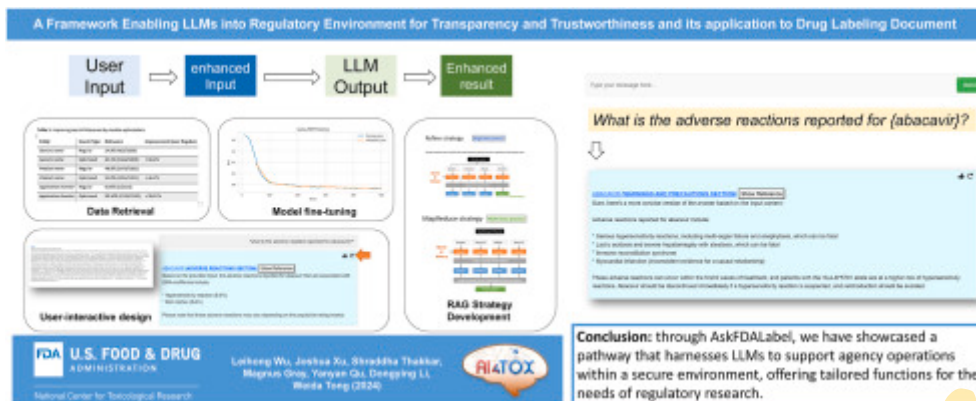
[A framework enabling LLMs into regulatory environment for transparency and trustworthiness and its application to drug labeling document](#)

Leihong Wu, Joshua Xu, Shraddha Thakkar, Magnus Gray, ... Weida Tong

Article 105613

[View PDF](#)

Graphical abstract



Research article

[Pharmacokinetic models for first-in-human dose selection of immune-activating products in oncology](#)

Haleh Saber, Matthew D. Thompson, John K. Leighton

Article 105616

免疫腫瘍製品の first-in-human (FIH) 用量選択を支援するために、薬物動態 (PK) モデルが FDA に提出されることが増えている。クリアランスを用いた単純な PK モデリング (SPM) が用量推定に受け入れられるかどうかを検討するため、FIH (SPM) 用量を計算し、患者に安全に投与された用量と比較した。SPM アプローチは FIH 用量推定に受け入れられるが、CD3 コンストラクトでは変数を慎重に選択すべきであると結論した。CD3 コンストラクトでは、60 kg BW_h, クリアランス指数 0.75, 適切かつ/または感度の高い活性アッセイに基づく目標血漿中濃度の使用が、FIH 用量選択に受け入れられるアプローチであった。スケーリング係数として 0.85 を使用することは、ある製品 (7%) で AHD に近すぎる FIH 用量をもたらしたため、現時点では疑問である。免疫活性化 mAb は、クリアランス指数 (0.75-0.85) または体重 (60-70 kg) の変化に感受性がなかった。PD-L1/PD-L1 mAb では、モデルで製品の in vitro EC₅₀ を使用すると、FIH 用量は最適以下となり、密接に関連する製品の臨床データが FIH 用量選択の情報となった。スポンサーから提出された PK モデルは、方法、仮定、変数が多様であり、得られた FIH 用量は必ずしも最適ではなかった。

Pharmacokinetic (PK) models are increasingly submitted to the FDA to support first-in-human (FIH) dose selection of immune-oncology products. To examine whether a simple PK modeling (SPM) using clearance for scaling was acceptable for dose estimation, FIH_(SPM) doses were computed and compared to doses that were safely administered to patients. We concluded that the SPM approach is acceptable in FIH dose estimation, but the variables should be carefully selected for CD3 constructs. For CD3 constructs, use of 60 kg BW_h, a clearance exponent of 0.75, and a targeted plasma concentration based on relevant and/or sensitive activity assays was an acceptable approach for FIH dose

selection; use of 0.85 as the scaling factor is questionable at this time as it resulted in a FIH dose that was too close to the AHD for one product (7%). Immune activating mAbs were not sensitive to changes in the clearance exponent (0.75–0.85) or body weight (60–70 kg). For PD-1/PD-L1 mAbs, using products' *in vitro* EC50 in the model resulted in suboptimal FIH doses and clinical data of closely related products informed FIH dose selection. PK models submitted by sponsors were diverse in methods, assumptions, and variables, and the resulting FIH doses were not always optimal.

Research article

[Evaluation of *in silico* model predictions for mammalian acute oral toxicity and regulatory application in pesticide hazard and risk assessment](#)

Patricia L. Bishop, Kamel Mansouri, William P. Eckel, Michael B. Lowit, ... Nicole C. Kleinstreuer

Article 105614

[View PDF](#)

米国環境保護庁 (USEPA) は、*in vivo* ラット急性経口毒性試験の致死量 50% (LD50) 値を、農薬製品の表示上の注意書きおよび環境リスク評価 (RA) に使用している。Collaborative Acute Toxicity Modeling Suite (CATMoS) は、ラット急性経口毒性を予測するための定量的構造活性相関 (QSAR) に基づく *in silico* アプローチであり、新規農薬の工業用有効成分 (TGAI) を登録する際に動物への使用を削減する可能性がある。この分析では、CATMoS によって予測された LD50 値を、177 種類の従来の農薬の TGAI に関する *in vivo* 試験の経験値と比較した。モデル予測の精度と信頼性は、USEPA の急性経口毒性カテゴリーおよび各化学物質の個別の LD50 値に関して、経験データと比較して評価された。CATMoS は、農薬の TGAI を急性毒性カテゴリー III (>500–5000 mg/kg) および IV (>5000 mg/kg) に分類する際に最も信頼性が高く、*in vivo* での経験値が 500 mg/kg 以上であった 165 種類の化学物質について 88% のカテゴリー一致を示した。RA の LD50 を考慮する場合、2000 mg/kg 以上の CATMoS 予測値は、わずかな例外を除いて、限界試験(すなわち、単回高用量試験)の経験値または 2000 mg/kg 以上の確定結果と一致した。

The United States Environmental Protection Agency (USEPA) uses the lethal dose 50% (LD₅₀) value from *in vivo* rat acute oral toxicity studies for pesticide product label precautionary statements and environmental risk assessment (RA). The Collaborative Acute Toxicity Modeling Suite (CATMoS) is a quantitative structure-activity relationship (QSAR)-based *in silico* approach to predict rat acute oral toxicity that has the potential to reduce animal use when registering a new pesticide technical grade active ingredient (TGAI). This analysis compared LD₅₀ values predicted by CATMoS to empirical values from *in vivo* studies for the TGAI of 177 conventional pesticides. The accuracy and

reliability of the model predictions were assessed relative to the empirical data in terms of USEPA acute oral toxicity categories and discrete LD₅₀ values for each chemical. CATMoS was most reliable at placing pesticide TGAs in acute toxicity categories III (>500–5000 mg/kg) and IV (>5000 mg/kg), with 88% categorical concordance for 165 chemicals with empirical *in vivo* LD₅₀ values ≥ 500 mg/kg. When considering an LD₅₀ for RA, CATMoS predictions of 2000 mg/kg and higher were found to agree with empirical values from limit tests (*i.e.*, single, high-dose tests) or definitive results over 2000 mg/kg with few exceptions.

Research article

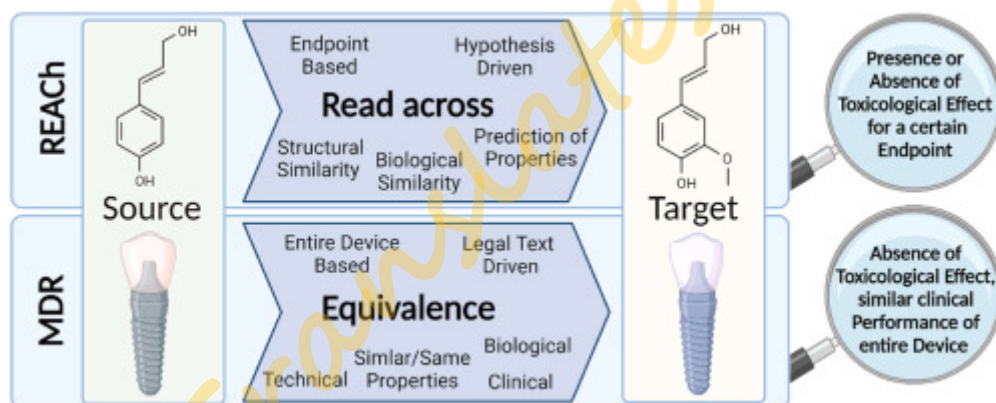
[Is read-across for chemicals comparable to medical device equivalence and where to use it for conformity assessment?](#)

Jan Sündermann, Annette Bitsch, Rupert Kellner, Theodor Doll

Article 105622

[View PDF](#)

Graphical abstract



Research article

[How the *Xenopus* eleutheroembryonic thyroid assay compares to the amphibian metamorphosis assay for detecting thyroid active chemicals](#)

David Du Pasquier, Benoît Salinier, Katherine K. Coady, Alan Jones, ... Laurent Lagadic

Article 105619

[View PDF](#)

アフリカツメガエル Eleutheroembryonic Thyroid Assay (XETA) は甲状腺軸に作用する化学物質を検出するための OECD テストガイドラインとして最近公表された。しかしながら、OECD の検証は XETA によって検出される可能性のある全てのメカニズムをカバーしていなかった。そのため、本研究は、甲状腺ホルモン受容体

(THR) 作動、ヨウ化ナトリウム共輸送体 (NIS) 阻害、チロペルオキシダーゼ (TPO) 阻害、脱ヨード酵素 (DIO) 阻害、グルココルチコイド受容体 (GR) 作動、およびウリジン 5' -ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDPGT) 誘導に関する XETA の適用領域を調査し、統合するために開始された。両生類変態試験 (AMAs) で甲状腺活性または不活性と同定された合計 22 の化学物質を XETA OECD テストガイドラインを用いて試験した。比較は、両試験が THR 作動、DIO 阻害、および GR 作動に関連する作用機序を有する化学物質の同定において高度に一致することを示した。また、UDPGT 誘導物質を甲状腺不活性として一貫して同定した。過塩素酸ナトリウムを用いて検討した NIS 阻害は、XETA では検出されなかった。TPO 阻害は、試験した参照化学物質が XETA と AMA で相反する反応方向を示したため、さらなる機構研究が必要である。本研究は、XETA の適用領域の精緻化に貢献し、それによって、XETA が AMA の倫理的代替として使用できる条件を明らかにするのに役立つ。

The *Xenopus* Eleutheroembryonic Thyroid Assay (XETA) was recently published as an OECD Test Guideline for detecting chemicals acting on the thyroid axis. However, the OECD validation did not cover all mechanisms that can potentially be detected by the XETA. This study was therefore initiated to investigate and consolidate the applicability domain of the XETA regarding the following mechanisms: thyroid hormone receptor (THR) agonism, sodium-iodide symporter (NIS) inhibition, thyroperoxidase (TPO) inhibition, deiodinase (DIO) inhibition, glucocorticoid receptor (GR) agonism, and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UDPGT) induction. In total, 22 chemicals identified as thyroid-active or -inactive in Amphibian Metamorphosis Assays (AMAs) were tested using the XETA OECD Test Guideline. The comparison showed that both assays are highly concordant in identifying chemicals with mechanisms of action related to THR agonism, DIO inhibition, and GR agonism. They also consistently identified the UDPGT inducers as thyroid inactive. NIS inhibition, investigated using sodium perchlorate, was not detected in the XETA. TPO inhibition requires further mechanistic investigations as the reference chemicals tested resulted in opposing response directions in the XETA and AMA. This study contributes refining the applicability domain of the XETA, thereby helping to clarify the conditions where it can be used as an ethical alternative to the AMA.

Research article

[Ambient air concentrations of plant protection products: Data collection for the combined air concentration database and associated risk assessment](#)

Anne-Kim Vinck, Edgars Felkers, Michel Urtizberea, Nicola J. Hewitt, ... Alistair Morriss

Article 105627

[View PDF](#)

CropLife Europe は、植物防疫製品 (PPP) 適用地域に隣接していない農村地域に居住するヒトが吸入する可能性のある PPP の空气中濃度を測定したモニタリング研究から文献値を収集した。得られた Combined Air Concentration Database (CACD) を用いて、フランスの「食品・環境・労働安全衛生庁」(ANSES) が報告した PPP の空气中濃度が、ヒトへの暴露値の信頼性を高めるために他の測定値と一致しているかどうかを調べた。結果はリスク評価の文脈に置かれた。結果は、試料の 25-90% が測定可能な PPP 濃度を含まないことを示している。呼吸性画分の測定値は、欧州食品安全機関による居住者暴露のリスク評価に使用される EU のデフォルト空气中濃度を下回っていた。CACD で測定されたすべての暴露も、報告された最高平均濃度と非常に控えめな吸入率を考慮しても、確立された毒性学的エンドポイントを下回っていた。記録された最高空气中濃度はプロスルフオカルブ (48 時間測定で $0.696 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であり、低揮発性物質に対する EFSA のデフォルト限界である $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っている。結論として、CACD に基づくと、PPP の測定空气中濃度は EFSA のデフォルト限界および関連する毒性学的参照値より有意に低い。

CropLife Europe collected literature values from monitoring studies measuring air concentrations of Plant Protection Products (PPPs) that may be inhaled by humans located in rural areas but not immediately adjacent to PPP applications. The resulting “Combined Air Concentration Database” (CACD) was used to determine whether air concentrations of PPPs reported by the French “Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety” (ANSES) are consistent with those measured by others to increase confidence in values of exposure to humans. The results were put into risk assessment context. Results show that 25–90% of samples do not contain measurable PPP concentrations. Measured respirable fractions were below EU default air concentrations used for risk assessment for resident exposure by the European Food Safety Authority. All measured exposures in the CACD were also below established toxicological endpoints, even when considering the highest maximum average reported concentrations and very conservative inhalation rates. The highest recorded air concentration was for prosulfocarb ($0.696 \mu\text{g}/\text{m}^3$ measured over 48 h) which is below the EFSA default limit of $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for low volatility substances. In conclusion, based on the CACD, measured air concentrations of PPPs are significantly lower than EFSA default limits and relevant toxicological reference values.

Research article

[Benchmarking of BMDC assay and related QSAR study for identifying sensitizing chemicals](#)

Lisa Chedik, Shamkhal Baybekov, Gilles Marcou, Frédéric Cosnier, ... Fabrice Battais

骨髓由来樹状細胞 (BMDC) 試験は、3R (置換、削減、リファイン)原則に基づいて感作性化学物質を同定するための有望なアッセイである。

本研究では、共通の物質データセットを用いて、皮膚感作経路における異なるキーイベント (KE) を標的とする様々な *in vitro*, *in chemico*, *in silico* 試験に BMDC ベンチマークを拡張した。さらに、感作性または非感作性化学物質に対する BMDC 試験結果を予測するために、定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを開発した。モデリングワークフローには、ISIDA (In Silico Design and Data Analysis) 分子フラグメント記述子と SVM (Support Vector Machine) 機械学習法が含まれた。

BMDC モデルの性能は、検討した KE に関係なく、少なくともすべての ECBAM 検証モデルと同等であった。樹状細胞活性化に関連する KE3 を標的とする他の試験と比較して、BMDC アッセイは、局所リンパ節アッセイ (LLNA) とヒト標識の両方に関して、よりバランスのとれた精度と感度を有することが示され、その信頼性のさらなる証拠を提供した。コンセンサス QSAR モデルは、観察された感作可能性とよく相関する有望な結果を示した。公的に利用可能なウェブサービスに統合された BMDC ベースの QSAR モデルは、感作可能性、化合物の優先順位付け、最適化およびリスク評価のための予備スクリーニングを提供し、ラボ実験の費用対効果の高い迅速な代替として役立つ可能性がある。

The Bone-Marrow derived Dendritic Cell (BMDC) test is a promising assay for identifying sensitizing chemicals based on the 3Rs (Replace, Reduce, Refine) principle. This study expanded the BMDC benchmarking to various *in vitro*, *in chemico*, and *in silico* assays targeting different key events (KE) in the skin sensitization pathway, using common substances datasets. Additionally, a Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) model was developed to predict the BMDC test outcomes for sensitizing or non-sensitizing chemicals. The modeling workflow involved ISIDA (*In Silico* Design and Data Analysis) molecular fragment descriptors and the SVM (Support Vector Machine) machine-learning method.

The BMDC model's performance was at least comparable to that of all ECVAM-validated models regardless of the KE considered. Compared with other tests targeting KE3, related to dendritic cell activation, BMDC assay was shown to have higher balanced accuracy and sensitivity concerning both the Local Lymph Node Assay (LLNA) and human labels, providing additional evidence for its reliability. The consensus QSAR model exhibits promising results, correlating well with observed sensitization potential. Integrated into a publicly available web service, the BMDC-based QSAR model may serve as a cost-effective and rapid alternative to lab experiments, providing preliminary screening for sensitization potential, compound prioritization, optimization and risk assessment.

Research article

[Safety assessment of *Paeonia lactiflora* root extract for a cosmetic ingredient employing the threshold of toxicological concern \(TTC\) approach](#)

Soha Jeon, Eun-Young Lee, Sang-Jip Nam, Kyung-Min Lim

Article 105620

化粧品に広く使用されている植物エキスは、その複雑な組成のため安全性評価に課題がある。化粧品成分の安全な曝露レベルを提供する毒性懸念閾値 (TTC) アプローチは、低曝露レベルの化粧品成分の安全性を確保するための有望な解決策であることが証明されている。我々は、TTC を用いて、スキンコンディショニング製品に一般的に使用されている *Paeonia lactiflora* 根エキス (PLR) の安全性を評価した。USDA データベースおよび文献調査から PLR エキスの 50 の成分を同定した。PLR エキスの各成分の濃度は、USDA 文献、文献および実験分析からの情報を用いて決定した。PLR およびその成分の遺伝毒性は、それぞれ *in vitro* および *in silico* で評価した。PLR エキスの成分の Cramer クラスは、ChemTunes®を用いた Toxtree 3.1 拡張決定木により決定した。1%濃度の PLR を含むリーフオンタイプの化粧品からの各成分の全身曝露量を推定し、それぞれの TTC 閾値と比較した。TTC 閾値を超える二つの成分について、さらに *in silico* ツールを用いて経皮吸収を分析し、化粧品中の PLR エキスの安全性を確認した。まとめると、TTC は化粧品中の植物エキスの安全性を評価するための有用なツールであることを示した。

Botanical extracts, widely used in cosmetics, pose a challenge to safety assessment due to their complex compositions. The threshold of toxicological concern (TTC) approach, offering a safe exposure level for cosmetic ingredients, proves to be a promising solution for ensuring the safety of cosmetic ingredients with low exposure level. We assessed the safety of *Paeonia lactiflora* root extract (PLR), commonly used in skin conditioning products, with the TTC. We identified 50 constituents of PLR extract from the USDA database and literature exploration. Concentration of each constituent of PLR extract was determined with the information from USDA references, literature, and experimental analysis. The genotoxicity of PLR and its constituents was assessed *in vitro* and *in silico* respectively. Cramer class of the constituents of the PLR extract was determined with Toxtree 3.1 extended decision tree using ChemTunes®. Systemic exposure of each constituent from leave-on type cosmetic products containing PLR at a 1% concentration was estimated and compared with respective TTC threshold. Two constituents exceeding TTC threshold were further analyzed for dermal absorption using *in silico* tools, which confirmed the safety of PLR extract in cosmetics. Collectively, we demonstrated that the TTC is a useful tool for assessing botanical extract safety in cosmetics.

Research article

[Safety evaluation of 8 drug degradants present in over-the-counter cough and cold medications](#)

Amy L. Mihalchik, Neepta Y. Choksi, Amy L. Roe, Michael Wisser, ... Daniele S. Wikoff

Article 105621

米国食品医薬品局 (FDA) は処方薬の分解物の管理に関するガイダンスを提供しているが、FDA OTC 医薬品モノグラフの分解物規格をどのように設定するかについてのガイダンスは少ない。元の OTC 医薬品モノグラフでは広範な不純物試験が安全性パラダイムの一部ではなかったことから、OTC 分解物を適格とするための証拠の重み (WOE) アプローチを提案する。このアプローチは、安全性を決定するために、標準的な毒性試験とともに *in silico* ツールおよびリードアクロスアプローチを利用する。本研究では、21 CFR 341 の下で市販されているいくつかの医薬品をケーススタディとして用い、データが豊富な分解物と少ない分解物を横断して WOE アプローチの有用性を示した。各ケーススタディ薬の最大 1 日投与量の 1 から 4% までの分解物濃度と各患者群の体重の 10 番目のパーセンタイル値に基づいて、小児は成人と比較して体重当たりの曝露の可能性が最も高いと認識された。利用可能なデータおよび親原薬との関係に応じて、各分解物の安全域 (MOS) または曝露域を算出した。これらの知見は安全な使用を支持し、この最新の WOE アプローチが OTC 分解物の評価に利用できることを示した。このアプローチは OTC 分解物の規格を設定するのに有用である。

Although the United States Food & Drug Administration (FDA) has provided guidance on the control of drug degradants for prescription drugs, there is less guidance on how to set degradant specifications for FDA OTC monograph drugs. Given that extensive impurity testing was not part of the safety paradigm in original OTC monographs, a weight of evidence (WOE) approach to qualify OTC degradants is proposed. This approach relies on *in silico* tools and read-across approaches alongside standard toxicity testing to determine safety. Using several drugs marketed under 21 CFR 341 as case studies, this research demonstrates the utility of a WOE approach across data-rich and data-poor degradants. Based on degradant levels ranging from 1 to 4% of the maximum daily doses of each case study drug and 10th percentile body weight data for each patient group, children were recognized as having the highest potential exposure relative to adults per body mass. Depending on data availability and relationship to the parent API, margins of safety (MOS) or exposure margins were calculated for each degradant. The findings supported safe use, and indicated that this contemporary WOE approach could be utilized to assess OTC degradants. This approach is valuable to establish specifications for degradants in OTCs.

Short communication

[New Approach Methodologies \(NAMs\) for ad hoc human health risk assessment of food and non-food products - Proceedings of a workshop](#)

Lianne de Wit, Hester Hendriks, Jacqueline van Engelen, Harm Heusinkveld, ...
Suzanne Jeurissen

Article 105615

[View PDF](#)

RIVM は、食品および非食品製品のアドホックなヒト健康リスク評価のための新しいアプローチ方法論 (NAM) の使用に関するワークショップを開催した。ワークショップの中心となったのは、潜在的な健康上の懸念を伴う市販製品に関する 2 つの事例研究であった。1 つは、精神的またはスピリチュアルな洞察を促進するため、または薬物依存症を (違法に) 治療するために使用され、心毒性と関連する植物性のタバネルナンテ・イボガであり、もう 1 つは、閉経期の女性が医学的監督なしに更年期症状を軽減するために使用することを意図した女性ホルモン含有の皮膚用クリームである。ワークショップの参加者は、NAM アプローチから得られたデータは、これらの製品のアドホックなリスク評価に有用な情報を追加するが、利用可能なアプローチは健康に基づくガイダンス値を導出するには不十分であることを認識した。規制上のリスク評価における NAM アプローチをさらに強化し、実施する方法について、科学的小および技術的側面と利害関係者の関与の側面の両方を特定した勧告が提供された。

RIVM convened a workshop on the use of New Approach Methodologies (NAMs) for the ad hoc human health risk assessment of food and non-food products. Central to the workshop were two case studies of marketed products with a potential health concern: the botanical *Tabernanthe iboga* which is used to facilitate mental or spiritual insight or to (illegally) treat drug addiction and is associated with cardiotoxicity, and dermal creams containing female sex hormones, intended for use by perimenopausal women to reduce menopause symptoms without medical supervision. The workshop participants recognized that data from NAM approaches added valuable information for the ad hoc risk assessment of these products, although the available approaches were inadequate to derive health-based guidance values. Recommendations were provided on how to further enhance and implement NAM approaches in regulatory risk assessment, specifying both scientific and technical aspects as well as stakeholder engagement aspects.

Discussion

[Selectively addressing total risk avoidance for certain chemicals while](#)

[overlooking others: The case of per-and-poly-fluoroalkyls](#)

Alberto Boretto

Discussions

[Commentary: Value of information case study strongly supports use of the Threshold of Toxicological Concern \(TTC\)](#)

Ted W. Simon, Jessica Ryman, Richard A. Becker

Article 105594

[View PDF](#)

情報価値 (VOI) 分析は、新しいアプローチ方法論 (NAM) を採用するための意思決定において重要な役割を果たすことができる。EPA が最近開発した VOI フレームワークを毒性懸念閾値 (TTC) に適用した。毒性データが限られた物質の毒性参照値 (TRV) として使用するために TTC 値を取得/導出することは、実験動物を用いた従来のヒト健康評価 (THHA) 慢性毒性試験または 5 日間 *in vivo* EPA トランスクリプトーム評価製品 (ETAP) のいずれかから導出した TRV と比較して、同等またはより大きな健康保護、大きな投資収益率 (ROI)、より大きな純便益、および実質的に低い遅延コスト (CoD) を提供することが示された。検討した 9 つの曝露シナリオすべてにおいて、TTC は ETAP または THHA よりも CoD および ROI の点で経済的であった。期待純便益は TTC と ETAP で同様であり、どちらも THHA より経済的であった。TTC の ROI は THHA の ROI および ETAP の ROI (平均 10 万倍) よりも非常に大きかった (平均 500 万倍)。これらの結果は、ETAP または THHA のいずれかの *in vivo* 試験を実施する前の最初のスクリーニングステップとして、少なくとも特定の *in vivo* 試験を必要とする適用範囲内の物質に対して TTC を使用することを支持する。

A Value of Information (VOI) analysis can play a key role in decision-making for adopting new approach methodologies (NAMs). We applied EPA's recently developed VOI framework to the Threshold of Toxicological Concern (TTC). Obtaining/deriving a TTC value for use as a toxicity reference value (TRV) for substances with limited toxicity data was shown to provide equivalent or greater health protection, immense return on investment (ROI), greater net benefit, and substantially lower costs of delay (CoD) compared with TRVs derived from either traditional human health assessment (THHA) chronic toxicity testing in lab animals or the 5-day *in vivo* EPA Transcriptomic Assessment Product (ETAP). For all nine exposure scenarios examined, the TTC was more economical terms of CoD and ROI than the ETAP or the THHA; expected net benefit was similar for the TTC and ETAP with both of these more economical than the THHA The TTC ROI was immensely greater (5,000,000-fold on average) than the ROI for THHA and the ETAP ROI (100,000-fold on average). These results support the use of the TTC for substances within its domain of applicability to waive requiring certain *in*

vivo tests, or at a minimum, as an initial screening step before conducting either the ETAP or THHA *in vivo* studies.

Discussion

[Implications of variability on medical device chemical equivalence assessment](#)

David M. Saylor, Joshua A. Young

Article 105612

化学的同等性試験は、医療機器の材料や製造方法の変更が生体適合性に及ぼす影響を評価するために用いられる。この試験は、変更によって毒性学的な懸念が生じるかどうかを評価するための比較的容易な手段となる。しかし、化学的同等性データの解釈における主要な課題の1つは、2つの抽出データが実質的に同等であるかどうかを判断するための基準が確立されていないことである。このギャップに対処するために、比較的単純な統計モデルに基づく2つのアプローチを提案する。第1に、ベースライン装置と比較して比較対照装置内の特定のアナライトが増加していると誤って認識される偽陽性の結論の確率は、観察された平均値の比に対する適切な判定基準を設定することによって、所定のレベルまで低下させることができる。第2に、特定のアナライトの実際の増加が試験結果から識別できない偽陰性の結論の確率は、アナライトの安全限界 (MoS) に基づいて適用限界値を指定することによって最小限に抑えることができる。このアプローチは、化学的特性評価に一般的に関連する比較的高い固有の変動性と少ない反復数にもかかわらず、化学的同等性データを解釈するための定量的で統計的に動機づけられた方法を提供する。

Chemical equivalence testing can be used to assess the biocompatibility implications of a materials or manufacturing change for a medical device. This testing can provide a relatively facile means to evaluate whether the change may result in additional or different toxicological concerns. However, one of the major challenges in the interpretation of chemical equivalence data is the lack established criteria for determining if two sets of extractables data are effectively equivalent. To address this gap, we propose a two-part approach based upon a relatively simple statistical model. First, the probability of a false positive conclusion, wherein there is an incorrectly perceived increase for a given analyte in the comparator relative to the baseline device, can be reduced to a prescribed level by establishing an appropriate acceptance criterion for the ratio of the observed means. Second, the probability of a false negative conclusion, where an actual increase in a given analyte cannot be discerned from the test results, can be minimized by specifying a limiting value of applicability based on the margin of safety (MoS) of the analyte. This approach provides a quantitative, statistically motivated method to interpret chemical equivalence data, despite the relatively high intrinsic variability and small number of replicates typically associated with a chemical

characterization evaluation.

Correspondence

[Letter to the Editors regarding “Using historical control data in bioassays for regulatory toxicology” by Kluxen et al. \(2021\)](#)

Jürg A. Zarn, H. Christoph Geiser, Sebastian L.B. König, Holly V. Shaw, Ursina A. Zürcher

Article 105624

Mirai Translated AEIC Trial