

[Editorial Board](#)

Article 105749

[View PDF](#)

Discussion

[Commentary: Understanding IARC's PFOA and PFOS carcinogenicity assessments](#)

Nicholas L. Drury, Robyn L. Prueitt, Barbara D. Beck

Article 105726

2023 年 11 月、国際がん研究機関(IARC)は、PFOA を「ヒトに対して発がん性がある」(グループ 1)、PFOS を「ヒトに対して発がん性がある可能性がある」(グループ 2B)と分類した。私たちは、疫学、実験動物、および機構論的証拠を考慮して、これらの分類を評価した。IARC 作業部会は、PFOA と PFOS の発がん性に関して入手可能な証拠を過大評価した、というのが我々の見解である。疫学研究では、研究間で関連性が弱く一貫性がないことが示されている。PFOA または PFOS に暴露された実験動物における腫瘍の発生率の増加を報告している研究では、良性腺腫の存在によって統計的に有意な結果が得られている。IARC 作業部会は、発がん物質の主要特性(KCC: 既知のヒト発がん物質の 10 の化学的および/または生物学的特性からなる)アプローチを用いて、PFOA および PFOS の発がん性分類を、疫学および実験動物エビデンスの強さに基づく当初の低い分類から格上げした。しかし、これはエビデンスの質、外部妥当性、関連性を考慮していないため、機序的エビデンスの確実な評価とは言えない。IARC は、KCC を潜在的な発がん機序のチェックリストとして用いるのではなく、厳密な方法を用いて、機序に関する証拠の妥当性とヒトとの関連性を評価すべきである。

In November 2023, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified PFOA as “carcinogenic to humans” (Group 1) and PFOS as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B). We evaluated these classifications, considering the epidemiology, experimental animal, and mechanistic evidence. It is our opinion that the IARC Working Group overstated the available evidence for the carcinogenicity of PFOA and PFOS. Epidemiology studies have shown weak and inconsistent associations across studies. Studies reporting increased incidences of tumors in experimental animals exposed to PFOA or PFOS had statistically significant results that were driven by the presence of benign adenomas. The IARC Working Group used the key characteristics of carcinogens (KCCs, which comprise 10 chemical and/or biological properties of known human carcinogens) approach to upgrade the carcinogenicity classifications for PFOA and PFOS

from initially lower classifications that were based on the strength of the epidemiology and experimental animal evidence. However, this is not a robust assessment of mechanistic evidence, as it fails to consider the quality, external validity, and relevance of the evidence. Rather than use the KCCs as a checklist of potential carcinogenic mechanisms, IARC should use a rigorous method to evaluate the plausibility and human relevance of mechanistic evidence.

Research article

[Analysis of implicit and explicit uncertainties in QSAR prediction of chemical toxicity: A case study of neurotoxicity](#)

Jerry Achar, James W. Firman, Chantelle Tran, Daniella Kim, ... Gunilla Öberg

Article 105716

[View PDF](#)

QSAR 研究の中の文章で表現された不確実性は、定量的な不確実性推定の指針となり得るが、不確実性解析の際には見落とされがちである。本研究では、神経毒性を例として、QSAR モデリング研究における暗黙的・明示的に表現された不確実性の分析を支援する手法を開発した。暗黙的および明示的な不確実性の指標を特定するためにテキスト内容分析を採用し、その後、指標を含む文章内の不確実性を特定し、20 の不確実性ソースに従って体系的に分類した。その結果、ほとんどの不確実性情報源 (13/20) では暗黙的な不確実性の頻度が高く、明示的な不確実性は 3 つの情報源でのみ頻度が高かった。最も多く引用されたソースは、メカニズム的妥当性、モデル関連性、モデル性能であり、これらは最も懸念されるソースであることを示唆している。データバランスのような他の情報源は、広範な QSAR 文献の中で懸念事項として認識されているにもかかわらず、言及されていないという事実は、結論が導き出される前に、ここで実施されたタイプの分析からのアウトプットは、広範な QSAR 文献の文脈で解釈されなければならないことを示している。全体として、ここで確立された手法は、他の QSAR モデリングにも適用することができ、最終的には、特定された不確実性の原因への対処を目標とした取り組みの指針となる。

Although uncertainties expressed in texts within QSAR studies can guide quantitative uncertainty estimations, they are often overlooked during uncertainty analysis. Using neurotoxicity as an example, this study developed a method to support analysis of implicitly and explicitly expressed uncertainties in QSAR modeling studies. Text content analysis was employed to identify implicit and explicit uncertainty indicators, whereafter uncertainties within the indicator-containing sentences were identified and systematically categorized according to 20 uncertainty sources. Our results show that implicit uncertainty was more frequent within most uncertainty sources (13/20), while explicit uncertainty was more frequent in only three sources, indicating that uncertainty

is predominantly expressed implicitly in the field. The most highly cited sources included Mechanistic plausibility, Model relevance and Model performance, suggesting they constitute sources of most concern. The fact that other sources like Data balance were not mentioned, although it is recognized in the broader QSAR literature as an area of concern, demonstrates that the output from the type of analysis conducted here must be interpreted in the context of the broader QSAR literature before conclusions are drawn. Overall, the method established here can be applied in other QSAR modeling contexts and ultimately guide efforts targeted towards addressing the identified uncertainty sources.

Research article

[Selection of solvent and positive control concentration for enhanced Ames test conditions for N-nitrosamine compounds](#)

Chetan K. Kajavadara, Satyam N. Patel, Rushikesh M. Shukla, Darshan T. Valani, ...
Mukul R. Jain
Article 105711

エームス試験は、化学化合物が突然変異を誘発する可能性を評価するために広く用いられている細菌変異原性試験法である。近年、医薬品、食品、その他の消費者製品に含まれる N-ニトロソアミンに対する懸念が高まっている。N-ニトロソアミンは突然変異誘発物質であり、発癌物質である可能性が高い。N-ニトロソアミン、特に N-ニトロソジメチルアミンに対する標準エームス試験の感度低下に対処するため、欧州医薬品庁 (EMA) と米国食品医薬品局 (FDA) は最近、強化エームス試験 (EAT) 条件の推奨を発表した。しかし、N-ニトロソアミン陽性対照濃度、特に 1-シクロペンチル-4-ニトロソピペラジンの濃度の選択や、EAT で使用する溶媒の量に関する明確なガイダンスは不足している。この研究は、適切な量の溶媒、新しい溶媒、および菌株固有の陽性対照濃度を用いて、N-ニトロソアミン化合物に特化した強化エームス試験条件を設定するための包括的なガイドを提供することにより、濃度と量の仕様における現在のギャップを解決することを目的としている。

The Ames test is a widely used bacterial mutagenicity assay to evaluate the potential of chemical compounds to induce mutations. In recent years, there has been growing concern regarding the presence of N-nitrosamines in pharmaceuticals, food, and other consumer products. N-Nitrosamines are probable mutagens and carcinogens. To address the reduced sensitivity of the standard Ames test for N-nitrosamines, particularly N-nitrosodimethylamine, the European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (FDA) have recently published recommendations for enhanced Ames test (EAT) conditions. However, there is a lack of clear guidance on the selection of N-nitrosamine positive control concentrations, particularly for 1-cyclopentyl-4-

nitrosopiperazine, and the amount of solvent to be used in the EAT. This study aims to address the current gap in concentration and volume specifications by providing a comprehensive guide to set up enhanced Ames test conditions specifically for N-nitrosamine compounds using appropriate amounts of solvent, new solvents, and strain-specific positive control concentrations.

Research article

[An analysis of the use of historical control data in the assessment of regulatory pesticide toxicity studies](#)

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

Article 105724

[View PDF](#)

同時対照群は毒性試験の解釈において最も重要な参考資料である。しかし、独立した試験から得られた対照動物のプール情報、すなわちヒストリカルコントロールデータ(HCD)も結果の解釈に用いられる。現在のところ、規制毒性学における実際の HCD の使用に関する概要は不足している。そこで、2004 年から 2021 年までの FAO/WHO 残留農薬合同会議における HCD の使用状況を評価し、規制ガイドラインや文献の推奨事項と比較した。その結果、HCD は日常的に、また専ら影響の治療関連性に関する誤判定の可能性を回避するために使用されており、そのほとんどは HCD の範囲、すなわち最も極端な値をベンチマークとして使用していることがわかった。HCD は、潜在的な偽陰性の判定を回避するためや、指標研究の品質管理のためには用いられなかった。HCD 使用の中心的な仮定、すなわち、HCD と指標研究の対照群は同じデータ生成過程のサンプルであるため、同じ基本分布に従うという仮定は、HCD にプールされた異なる対照群間の効果のばらつきに潜在的に寄与する多くの要因があるにもかかわらず、調査されなかった。我々は、毒性学的評価の頑健性と透明性を向上させるために、既存のガイドラインを改訂することを推奨する。

The concurrent control group is the most important reference for the interpretation of toxicity studies. However, pooled information on control animals from independent studies, *i.e.*, historical control data (HCD), is also used for the interpretation of results. Currently, an overview on actual HCD use in regulatory toxicology is lacking. Therefore, we evaluated the HCD use of the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues from 2004 to 2021 and compared it with recommendations in regulatory guidelines and in the literature. We found that HCD was used routinely and exclusively to avoid potential false positive decisions regarding the treatment-relatedness of effects, mostly using the HCD range, *i.e.*, the most extreme values, as a benchmark. HCD were not used to avoid potential false negative decisions or for quality control of the index study. The central assumption of the HCD use, namely that the HCD and control group of the index study

follow the same underlying distribution because they are samples of the same data generation process, was not investigated, although numerous factors potentially contribute to effect variation between the different control groups pooled in the HCD. We recommend that the existing guidelines be revised to improve the robustness and transparency of toxicological assessments.

Research article

[In vivo micronucleus assay on sodium molybdate in rats and its impact on the overall assessment of the genotoxicity of molybdenum substances](#)

Sue A. Hubbard, Kevin Klipsch, Michael S. Cockburn, Sandra Carey

Article 105717

[View PDF](#)

本論文では、OECD テストガイドライン 474 および GLP に準拠した、モリブデン酸ナトリウム二水和物に関する *in vivo* 小核試験の方法論と実験の詳細および結果を Sprague Dawley ラットを用いて示す。この研究が実施される以前は、モリブデン物質に関する信頼できる *in vivo* 遺伝毒性データのデータギャップがあった。この新しい研究の発表は、モリブデン物質の遺伝毒性に関する他の入手可能な *in vitro* および *in vivo* データのレビューによって補完され、含有または放出されるモリブデン酸イオン、 MoO_4^{2-} があらゆる毒性学的影響（グループ化／カテゴリー化アプローチ）の責任部位と考えられる物質に焦点を当てている。入手可能なすべてのデータの妥当性と信頼性を検討した結果、*in vitro* および *in vivo* におけるモリブデン酸塩の遺伝毒性の懸念はないと結論づけられた。

In this paper we present methodological and experimental details and results from an OECD Test Guideline 474 and GLP-compliant *in vivo* micronucleus study on sodium molybdate dihydrate in Sprague Dawley rats. Prior to the conduct of this study, there was a data-gap for reliable *in vivo* genotoxicity data for molybdenum substances. The presentation of the new study is complemented by a review of other available *in vitro* and *in vivo* data on the genotoxicity of molybdenum substances, focussing on substances where the contained or released molybdate ion, MoO_4^{2-} , is considered the responsible moiety for any toxicological effect (grouping/category approach). After consideration of the relevance and reliability of all available data, the absence of a concern for genotoxicity of molybdate *in vitro* and *in vivo* is concluded.

Research article

[N-Nitrosamine drug substance related impurities \(NDSRIs\) – A proposal for the addition of subcategories to carcinogenic potency categorization approach](#)

[categories 1 and 2 for NDSRIs with a molecular weight > 200 Da](#)

Joel Bercu, Olivier Dirat, Krista Dobo, Robert Jolly, ... Michael Urquhart

Article 105704

保健当局によって導き出され、調和された発がん性力価分類アプローチ(CPCA)は、N-ニトロソアミン製剤関連不純物(NDSRI)の化学構造を迅速に評価し、関連する生涯許容摂取量(AI)限度を割り当てることを可能にする分子特性を定義し、特定の医薬品における適切な不純物管理戦略に情報を提供するという意味で、重要なマイルストーンであった。しかしながら、データから得られたエビデンスに基づき、CPCAの改良と改善を続けることが重要である。ここでは、主に低分子のN-ニトロソアミン(NA)に基づくNDSRIの既定のCPCA AIに焦点を当てる。分子量200 Daを超えるNA(NDSRIの分子量は通常200-600 Da)の発がん性を考慮し、化合物固有のデータがない場合、NDSRIのようなNAの生涯許容摂取量を10倍以下にすることを提案する(すなわち、150ng/日)とし、ICH M7の毒性学的懸念閾値である1500ng/日(CPCA カテゴリー1 および 2 とされるNDSRIであっても)とすることを提案する。

The carcinogenicity potency categorization approach (CPCA) derived and harmonized by Health Authorities was a significant milestone, as it defined molecular properties that allowed for the rapid evaluation of the chemical structures of N-nitrosamine drug substance related impurities (NDSRIs) and the assignment of associated lifetime Acceptable Intake (AI) limits to inform on appropriate impurity control strategies in certain drug products. Nonetheless, it is important to continue to refine and improve on the CPCA based upon data-derived evidence. Herein, we focus on the default CPCA AI for NDSRIs, which is largely based on the small molecule N-nitrosamines (NAs). Considering the carcinogenic potency of NAs with a molecular weight >200 Da (NDSRIs molecular weight is typically 200–600 Da), we propose that in the absence of any compound specific data, the lowest lifetime Acceptable Intake for NAs, such as NDSRIs, should be 10x less (i.e., 150 ng/day) than the ICH M7 Threshold of Toxicological Concern of 1500 ng/day, (even for NDSRIs that are considered CPCA Category 1 and 2) which would conservatively result in a theoretical cancer risk of <1 in 100,000.

Research article

[Mutagenicity and genotoxicity evaluation of 15 nitrosamine drug substance-related impurities in human TK6 cells](#)

Xilin Li, Yuan Le, Xiaoqing Guo, Sruthi T. King, ... Nan Mei

Article 105730

ニトロソアミン医薬品関連不純物(NDSRI)は、N-ニトロソアミン医薬品不純物のサブカテゴリーであり、対応する医薬品有効成分と構造的に類似している。NDSRIの変異原性は十分に理解されていない。我々は以前、強化エームス試験(EAT)を用いて一連のNDSRIを試験した。今回の追試では、ヒトTK6細胞を用いて、これら15種類のNDSRIの遺伝毒性と変異原性をさらに検討した。N-ニトロソ-ノルトリプチリン、N-ニトロソ-フルオキシセチン、N-ニトロソ-デスメチル-ジフェンヒドラミン、N-ニトロソ-デュロキシセチン、N-ニトロソ-ロルカセリン、N-ニトロソ-バレニクリン、N-ニトロソ-セルトラリンの7種のEAT陽性NDSRIは、ハムスター肝S9で生物活性化した後、濃度依存的に小核の増加を誘導した。これらのNDSRIはTKおよびHPRT遺伝子変異アッセイにおいても変異原性を示し、EATの陽性結果と一致した。ハムスター肝臓S9の存在下では、EAT陰性の8種類のNDSRIは小核アッセイで陰性であり、突然変異誘発でも陰性であった。単一のヒトシクロームP450(CYP)を内因性に発現するTK6細胞を用いて、CYP2C19、CYP2B6、CYP2A6、およびCYP3A4が、これらのNDSRIの遺伝毒性および変異原性を活性化する重要な酵素であることを見出した。全体として、ハムスターS9を介したTK6細胞の変異原性結果は、EATで観察された結果と一致しており、異なる試験系間でNDSRIによって生じる変異原性反応に一貫性があることを示している。これらのデータは、NDSRIのハザード同定と安全性評価にEATを使用することを支持するものである。

Nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs) are a sub-category of *N*-nitrosamine drug impurities that share structural similarity to the corresponding active pharmaceutical ingredient. The mutagenicity of NDSRIs is poorly understood. We previously tested a series of NDSRIs using the Enhanced Ames Test (EAT). In this follow-up study, we further examined the genotoxicity and mutagenicity of 15 of these NDSRIs in human TK6 cells. Seven EAT-positive NDSRIs, including *N*-nitroso-nortriptyline, *N*-nitroso-fluoxetine, *N*-nitroso-desmethyl-diphenhydramine, *N*-nitroso-duloxetine, *N*-nitroso-lorcaserin, *N*-nitroso-varenicline, and *N*-nitroso-sertraline, induced concentration-dependent increases in micronuclei after bioactivation with hamster liver S9. These NDSRIs were also mutagenic in the *TK* and *HPRT* gene mutation assays, consistent with their positive EAT results. In the presence of hamster liver S9, the eight EAT-negative NDSRIs were negative in the micronucleus assay and negative for mutation induction. Using TK6 cells endogenously expressing a single human cytochrome P450 (CYP), we found that CYP2C19, CYP2B6, CYP2A6, and CYP3A4 are key enzymes activating the genotoxicity and mutagenicity of these NDSRIs. Overall, the hamster S9-mediated TK6 cell mutagenicity results agreed with those observed in the EAT, indicating consistency in the mutagenic responses produced by NDSRIs across different testing systems. These data support the use of EAT for hazard identification and safety assessment of NDSRIs.

Research article

[Preclinical evaluation of abuse potential of the peripherally-restricted kappa opioid receptor agonist HSK21542](#)

Xiaoli Gou, Ying Chen, Qidi Ye, Qingyuan Meng, ... Yansheng Dong

Article 105731

HSK21542 は、疼痛治療薬として開発された末梢性 κ オピオイド受容体 (KOR) 作動薬である。オピオイド受容体の活性化には、身体依存や中毒の可能性といった中枢神経系の薬理学的な懸念があるため、HSK21542 の販売承認に先立って乱用可能性の評価が必要とされた。HSK21542 の前臨床における乱用可能性評価には、以下の試験が含まれた: 1) レミフェンタニルを自己投与するラットにおける相対的強化効果を調べるための静脈内自己投与試験、2) ペンタゾシンを弁別するラットにおける HSK21542 の間受容作用または主観的作用の薬理学的類似性を調べるためのラット薬物弁別試験; 3) 報酬効果を試験するためのラット条件付場所選好 (CPP) パラダイム; 4) HSK21542 を慢性的に投与したラットにおけるラット自然身体依存-自然離脱試験; 5) HSK21542 の身体依存性を評価するための慢性 HSK21542 曝露後のナロキソン沈降離脱アッセイ。その結果、HSK21542 は正の強化効果の行動学的証拠を欠き、ペンタゾシンと同様の識別刺激効果を共有しないことが示された。また、HSK21542 はラットにおいて CPP を生じなかった。さらに、HSK21542 は、慢性投与したラットにおいて、自発的な禁断症状やナロキソン沈殿による禁断症状を生じさせなかった。これらの前臨床所見を総合すると、HSK21542 は動物において乱用の可能性はなく、ヒトにおける乱用の可能性は低いことが示唆される。

HSK21542 is a peripherally-restricted kappa opioid receptor (KOR) agonist developed for pain treatment. Because of the CNS pharmacological concern of opioid receptor activation, such as physical dependence and addiction potential, an assessment of abuse potential of HSK21542 was required prior to marketing approval. The preclinical abuse potential assessments for HSK21542 included the following studies: 1) intravenous self-administration study to explore the relative reinforcing efficacy in rats self-administering remifentanyl; 2) rat drug discrimination study to examine the pharmacological similarity of the interoceptive or subjective effects of HSK21542 in rats discriminating pentazocine; 3) rat conditioned place preference (CPP) paradigm to test the rewarding effects; 4) rat natural physical dependence-spontaneous withdrawal study in rats chronically treated with HSK21542; 5) naloxone-precipitated withdrawal assay following chronic HSK21542 exposure to evaluate its physical dependence potential. The results showed that HSK21542 was devoid of behavioral evidence of positive reinforcing effect and did not share similar discriminative stimulus effects with pentazocine. HSK21542 also did not produce CPP in rats. In addition, HSK21542 did not produce spontaneous withdrawal or naloxone-precipitated withdrawal in rats with chronic

treatments. Collectively, these preclinical findings suggest that HSK21542 has no abuse potential in animals, which demonstrate low abuse potential in humans.

Research article

[Experiences and initiatives on pharmacokinetic modeling and simulation data analysis: Perspectives from the Brazilian Health Regulatory Agency \(ANVISA\)](#)

Luiza Novaes Borges, Eduardo Agostinho Freitas Fernandes, Érico Miroro de Oliveira, Victor Gomes Pereira, Andréa Diniz

Article 105728

特に生物薬剤学の観点から、システム思考やモデリングとシミュレーション(M&S)技術の適用が増加しており、医薬品開発と薬事科学の状況は進化している。このような状況の中で、患者中心の品質基準は、Quality by Design(QbD)の原則とM&Sの適用、特に臨床的に関連性のある溶出仕様(CRDS)の定義によって達成することができる。この目的のためには、*in vitro*の結果を*in vivo*での製剤の性能につなげることが不可欠であり、生物薬剤学ツールのトランスレーショナルな能力を探究する必要性が強調される。生理学に基づくM&S解析は、薬物、製剤、および標的生物の生物学的特性を統合し、薬物動態学的反応に関するそれらの相互作用を研究するためのユニークな手段を提供する。したがって、生理学に基づく生物薬剤学モデリング(PBBM)は、医薬品開発や規制当局への申請をサポートするために、世界的に利用が増加しています。ブラジルでは、モデル情報医薬品開発(MIDD)政策と戦略プロジェクトがまだ確立されていないため、M&S技術の適用が制限されている。本稿では、ANVISA-Academia PBBM ワーキンググループ(WG)の経験から、ブラジルにおけるファーマコメトリクス(PMx)の機会と課題を評価し、規制当局の意思決定へのM&S分析の採用を進めるための戦略を提案する。

The landscape of drug product development and **regulatory sciences** is evolving, driven by the increasing application of systems thinking and **modeling and simulation (M&S)** techniques, especially from a **biopharmaceutics** perspective. **Patient-centric quality standards** can be achieved within this context through the application of **quality by design (QbD)** principles and M&S, specifically by defining **clinically relevant dissolution specifications (CRDS)**. To this end, it is essential to bridge *in vitro* results to drug product *in vivo* performance, emphasizing the need to explore the **translational capacity** of biopharmaceutics tools. Physiologically based M&S analyses offer a unique avenue for integrating the drug, drug product, and biological properties of a target organism to study their interactions on the pharmacokinetic response. Accordingly, **Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling (PBBM)** has seen increasing use to support drug development and regulatory applications globally. In Brazil, a **Model-Informed Drug Development (MIDD)** policy and strategic project are not

yet established, limiting applicability of M&S techniques. Drawing from the experience of the ANVISA-Academia PBBM Working Group (WG), this article assesses the opportunities and challenges for pharmacometrics (PMx) in Brazil and proposes strategies to advance the adoption of M&S analyses into regulatory decision-making.

Research article

[Statistical applications of virtual control groups to nonrodent animal toxicity studies: An initial evaluation](#)

Dingzhou Li, Jeonifer Garren, Raja Mangipudy, Matthew Martin, ... Nichole R. Vansell
Article 105733

仮想対照群(VCG)を形成するために過去の対照動物のデータを利用することは、研究における3R(対照動物の使用を減らす、改良する、置き換える)の原則を具現化する革新的なアプローチである。しかし、非齧歯類の安全性評価における同時対照群(CCG)とVCGの統計的性能に関する利用可能な系統的比較は存在しない。また、VCGとCCGの最適な選択基準や組み合わせも不明のままである。本研究では、イヌ及びヒト以外の霊長類(NHP)の全身毒性試験において、体重及び臨床病理学的エンドポイントに対する被験物質の影響を検出するためのVCGの統計的性能をレトロスペクティブに評価した。体重および6つの臨床病理学的エンドポイントを、過去に報告された22の非齧歯類の1ヶ月経口経口投与毒性コホートから得られた試験所見と照らし合わせて、3つの異なるVCGの生成方法を用いて解析した。ベースラインからの倍数変化を用いた場合、VCGはCCGと同等かそれ以上の統計的感度で被験物質の関連性を検出した。単純なランダムサンプリングや固定基準を用いた場合と比較して、BW、年齢、試験開始年による傾向スコアマッチングは、より高い感度をもたらした。我々の解析は、VCGが非齧歯類の毒性試験において実行可能な手段であるという仮説を支持するものである。

Utilization of data from historical control animals to form virtual control groups (VCGs) is an innovative approach to embody the 3Rs (reduce, refine, and replace use of control animals) principle in research. However, there is no available systematic comparison of statistical performance between concurrent control groups (CCGs) and VCGs in nonrodent safety assessment. The optimal selection criteria and combination of VCGs and CCGs also remain unclear. This study retrospectively evaluated VCGs' statistical performance to detect test article effects on body weight and clinical pathology endpoints in dog and nonhuman primate (NHP) systemic toxicity studies. Body weight and six clinical pathology endpoints were analyzed against the reported study findings from a cohort of 22 previously reported nonrodent 1-month oral gavage toxicity using three different methods of generating VCGs. When the fold change from baseline was used, VCGs yielded a similar or higher statistical sensitivity to detect test article relatedness

than CCGs. Compared to simple random sampling or using fixed criteria, the propensity score matching by BW, age, and year of study initiation yielded higher sensitivities. Our analysis supports the hypothesis that VCGs can be a viable instrument in nonrodent toxicity studies.

Research article

[Endocrine-disrupting chemicals – pesticide regulatory issues from the EU perspective](#)

Monika Liszewska, Katarzyna Czaja, Wojciech Korcz, Radosław Lewiński, Paweł Struciński

Article 105735

[View PDF](#)

植物保護製品 (PPP) に使用される物質を含む内分泌かく乱化学物質 (EDC) は、EU 社会にとって継続的な懸念の種である。EC 規則 1107/2009 に基づき、PPP に使用される活性物質、安全剤、相乗剤の内分泌かく乱 (ED) 特性を調査しなければならない。規則 (EU) 2018/605 で定められた科学的基準と欧州化学物質庁 (ECHA)/欧州食品安全機関 (EFSA) の共同ガイダンスがこの評価の基礎となる。最近、欧州委員会規則 (EU) 2024/1487 において、安全剤と相乗剤の承認に関するデータ要件が公表され、これらの物質の一貫した評価が可能になった。コフォーミュラントの危険性を評価するアプローチは、現在 EU 全体で議論されている。REACH や化粧品成分の SCCS 申請など、農業以外の EU 規制の枠組みからの情報や評価データを考慮する必要性が概説されている。本稿では、a) 農業の内分泌かく乱作用の特定に適用されている現在の EU のアプローチ、b) 植物防護製品の安全な使用に間接的な影響を及ぼす可能性のある欧州の規制に関する問題点、c) 社会における PPP の使用に関連する EDC への暴露を制限することを目的とした欧州委員会の活動の分析について概説する。

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs), including substances used in plant protection products (PPPs), are a source of ongoing concern for the EU society. Under the EC Regulation 1107/2009, the endocrine-disrupting (ED) properties of active substances, safeners, and synergists used in PPPs shall be investigated. The scientific criteria established by the Regulation (EU) 2018/605 and the joint guidance of the European Chemicals Agency (ECHA)/European Food Safety Authority (EFSA) provide the basis for this assessment. Data requirements for the approval of safeners and synergists have been recently published in Commission Regulation (EU) 2024/1487, allowing a consistent assessment of these substances. The approach to assessing co-formulant hazards is currently a subject of EU-wide discussion. It outlines the necessity to take into account information or evaluation data from other than pesticides' EU regulatory

frameworks, such as REACH or SCCS applications for cosmetic ingredients. This paper outlines: a) current EU approach applied for identification of endocrine disrupting properties of pesticides; b) issues related to European regulations that may have an indirect impact on the safe use of plant protection products and c) an analysis of the European Commission's activities aimed to limit exposure to EDCs associated with use of PPPs in the society.

Research article

[The analytical evaluation threshold for inorganic metal extractables and leachables analysis of medical devices](#)

Chad P. Satori, Catherine D. Christensen, Stephanie M. Street, Mikaelle Giffin, ... Whitney V. Christian

Article 105725

[View PDF](#)

医療機器の化学的特性評価では、報告可能な有機抽出物を決定するために分析評価閾値(AET)を使用する。これは、これらの化学物質が毒性学的に懸念される可能性があり、毒性学的リスクアセスメントによって対処されるべきであるからである。投与量に基づく閾値(DBT)値を導出するために使用されるデータセットから無機物に関する毒性データが除外されているため、AETは金属抽出物には適用されない。このため、金属抽出物の報告に関するガイダンスは最小限となっている。ここでは、個々の金属抽出物の報告閾値として、金属のAET(mAET)を提案する。mAETは、患者の安全リスクをもたらす可能性のある量の金属が報告されることを保証することができる。これにより、化学的特性評価報告書で報告される金属の数を減らすことができ、不要な労力とリソースの時間を省くことで生体適合性評価全体の効率を向上させることができる。逆に、毒性学的に関連するレベルのすべての金属を報告する分析法の能力は、分析法の感度をmAET値と比較することで確認できる。70の金属についてDBTが開発され、mAET値を決定することが可能になった。これらのmAET値を、さまざまな抽出設計と分析法を用いた、過去に実施された13の化学的特性評価研究の金属報告限界値と比較し、mAETの影響を判断した。

Chemical characterization of medical devices uses the analytical evaluation threshold (AET) to determine reportable organic extractables, as these chemicals may be of toxicological concern and should be addressed via toxicological risk assessment. The AET is not applicable to metal extractables due to the exclusion of toxicity data on inorganics from the dataset used to derive dose-based threshold (DBT) values. This results in minimal guidance for reporting metal extractables. Herein, an AET for metals, or mAET, is proposed as a reporting threshold for individual metal extractables. The mAET can ensure metals are reported that are at quantities that may present a patient safety risk.

This may reduce the number of metals reported in a chemical characterization report, improving the efficiency of the overall biocompatibility evaluation by removing unneeded effort and resource time. Conversely, an analytical method's ability to report all metals at toxicologically relevant levels can be confirmed by comparing method sensitivity to mAET values. DBTs were developed for 70 metals, permitting mAET values to be determined. These mAET values were then compared to metal reporting limits from 13 previously conducted chemical characterization studies, which used varying extraction designs and analytical methods, to determine the impact of the mAET.

Research article

[Importance of tailored non-clinical safety testing of novel antimalarial drugs: Industry best-practice](#)

Philip Hewitt, Andreas Hartmann, Belen Tornesi, Sandrine Ferry-Martin, ... Carine Kolly

Article 105736

[View PDF](#)

マラリアは急性の衰弱性寄生虫疾患である。2022 年には世界で 2 億 4,900 万人のマラリア患者が発生し、60 万 8,000 人が死亡した。この疾患特有の性質（再治療につながる再発、影響を受ける多数の臓器系）、特異的な臨床治療レジメン、コンプライアンスの低さ、罹患集団の多様性（主に小児科、妊娠可能な女性、妊娠中および授乳中の女性）により、標準的な検査アプローチが不十分な場合が多く、オーダーメイドの安全性評価がより適切である。

本書では、抗マラリア薬の非臨床安全性評価について、企業の経験に基づいたベストプラクティスの提言を行う。新薬の治療レジメンは通常、コンプライアンスを向上させるために短い治療期間（すなわち 1 日）を予見し、有効性を向上させ、潜在的な耐性を制限するために化合物を組み合わせているため、組み合わせ毒性評価を含む反復投与毒性試験における特定の試験に関する考察に焦点を当てます。対象集団の関係上、生殖毒性、発生毒性、幼若毒性試験の実施時期は、他の低分子医薬品の一般的な試験ロードマップよりも早まる可能性がある。

結論として、臨床試験参加者と患者を保護しつつ、より効果的かつ効率的な開発経路を可能にする主な推奨事項が提示された。

Malaria is an acute, debilitating parasitic illness. There were 249 million cases of malaria in 2022, resulting in 608,000 deaths globally, 76% of which were children ≤ 5 years. The unique nature of this disease (recurrences leading to re-treatments and numerous organ systems affected), specific clinical treatment regimens, poor compliance, and diversity of affected populations (predominantly pediatrics, women of childbearing

potential, pregnant and lactating women), often makes standard testing approaches inadequate, and tailor-made safety assessments are more appropriate.

We provide best practice recommendations based on company experience for the non-clinical safety assessment of antimalarial drugs, with a focus on small molecules since they represent the majority of drug candidates for this illness. We focus on specific testing considerations for repeat dose toxicity studies, including combination toxicity assessments, since new drug treatment regimens typically foresee short treatment durations to improve compliance (i.e., 1 day) with combinations of compounds to improve efficacy and limit potential resistance. Due to the target population, the timing of reproductive, developmental, and juvenile toxicity studies may be earlier than general testing roadmaps for other small molecule drugs.

In conclusion, key recommendations presented should enable a more effective and efficient development path whilst protecting clinical trial participants and patients.

Research article

[Opportunities and challenges for use of minipigs in nonclinical pharmaceutical development: Results of a follow-up IQ DruSafe survey](#)

David O. Clarke, Kaushik Datta, Kevin French, Michael W. Leach, ... Thierry Flandre
Article 105729

[View PDF](#)

ミニブタは、イヌや非ヒト霊長類(NHP)と比較して、医薬品の研究開発(R&D)に利用される頻度が低い有効な非齧歯動物種である。2022年のIQ DruSafeの調査では、製薬企業によるミニブタの利用が2014年の調査と比較して、主に経口低分子化合物や非経口タンパク質分子の開発において緩やかに増加していることが明らかになった。NHPの不足やNHPや犬を使用することに対する地域の倫理的懸念から、ミニピグをより頻繁に使用することを検討する企業もあった。しかし、ほとんどの製薬企業にとって、ミニブタはまだ非齧歯動物使用の5%以下である。ミニブタをより広く採用する上で、企業が指摘した主な課題は、必要な被験物質が多いこと、過去の対照データが限られていること、関連する試薬やアッセイが不足していることであった。さらに、一部の企業は医薬品開発業務受託機関(CRO)の能力と経験について不確実性を表明したが、これは回答したCROが共有していない認識であった。これらの最新の調査結果は、2014年に確認された多くの懸念が依然として存在することを示している。ミニピグの利用が拡大している分野と、より広範な採用を妨げている課題を説明するために、いくつかのケーススタディを掲載している。特定された、あるいは認識された課題に対処するための、継続的、集中的、業界全体的な取り組みが、医薬品の研究開発における試験種としてのミニブタの頻繁な、あるいは日常的な検討につながるかもしれない。

Minipigs are valid nonrodent species infrequently utilized for pharmaceutical research

and development (R&D) compared with dogs or nonhuman primates (NHPs). A 2022 IQ DruSafe survey revealed a modest increase in minipig use by pharmaceutical companies compared with a prior 2014 survey, primarily in the development of oral small molecules and parenteral protein molecules. Some companies considered using minipigs more often due to NHP shortages and regional ethical concerns with using NHPs and dogs. However, for most pharmaceutical companies, minipigs still represent $\leq 5\%$ of their nonrodent animal use. Key challenges noted by companies to wider adoption of minipigs were high test article requirement, limited historical control data, and lack of relevant reagents or assays. Additionally, some companies expressed uncertainties about contract research organization (CRO) capabilities and experience, a perception not shared by respondent CROs. These latest survey results indicate persistence of many concerns previously identified in 2014. Several case studies are included to illustrate areas of expanded minipig use as well as the challenges that hinder broader adoption. Ongoing, focused, and industry-wide initiatives to address the identified or perceived challenges may lead to more frequent or routine consideration of minipigs as a test species in pharmaceutical R&D.

Research article

[A framework for categorizing sources of uncertainty in *in silico* toxicology methods: Considerations for chemical toxicity predictions](#)

Jerry Achar, James W. Firman, Mark T.D. Cronin, Gunilla Öberg

Article 105737

[View PDF](#)

化学物質のリスク評価における *in silico* 毒性学的手法の信頼性と受容性を向上させるためには、関連する不確実性を評価する必要がある。そのため、手法とその予測に関連する不確実性の原因を特定し、体系的に分類する必要がある。本研究では、一般的に適用されている *in silico* 毒性学的手法の不確実性の原因を明らかにした研究を分析した。その結果、これらの研究が対象としている不確実性要因の種類と数にばらつきがあることが明らかになった。さらに、これらの研究では、類似した不確実性の原因を説明するために異なる用語が使用されており、その結果、不確実性の原因の大部分はかなり重複している。既存の枠組みを基に、分析した研究で記述されたさまざまな不確実性源を体系的に統合し、分類する新たな不確実性分類の枠組みを開発した。そして、開発したフレームワークの重要性を、5つの化合物の毒性のQSAR予測に関するケーススタディを通じて説明し、QSARアセスメントフレームワーク(QAF)と比較する。このフレームワークは、*in silico* 毒性モデルやモデル予測のどこに不確実性が存在するかを構造的に(潜在的により透明性をもって)理解し、不確実性に対処するための適切な戦略に関する批判的考察を促進することができる。

Improving regulatory confidence and acceptance of *in silico* toxicology methods for chemical risk assessment requires assessment of associated uncertainties. Therefore, there is a need to identify and systematically categorize sources of uncertainty relevant to the methods and their predictions. In the present study, we analyzed studies that have characterized sources of uncertainty across commonly applied *in silico* toxicology methods. Our study reveals variations in the kind and number of uncertainty sources these studies cover. Additionally, the studies use different terminologies to describe similar sources of uncertainty; consequently, a majority of the sources considerably overlap. Building on an existing framework, we developed a new uncertainty categorization framework that systematically consolidates and categorizes the different uncertainty sources described in the analyzed studies. We then illustrate the importance of the developed framework through a case study involving QSAR prediction of the toxicity of five compounds, as well as compare it with the QSAR Assessment Framework (QAF). The framework can provide a structured (and potentially more transparent) understanding of where the uncertainties reside within *in silico* toxicology models and model predictions, thus promoting critical reflection on appropriate strategies to address the uncertainties.

Research article

[Target organ toxicity in Sprague Dawley rats following oral exposure to complex groundwater mixture: Assessment of dose-response relationships using histopathological and biochemical alterations](#)

B. Boamah, S. Siciliano, N. Hogan, M. Hecker, ... L.P. Weber

Article 105744

[View PDF](#)

産業遺構からの汚染物質混合物への曝露は、影響指向型毒性評価などの新しいアプローチを必要とするユニークな課題を提示している。本研究では、低影響(10%v/v)地下水、高影響(0.01%v/v、0.1%v/v、1%v/v、10%v/v)地下水、または水道水(対照)に60日間暴露した雌雄のSprague Dawleyラットを用いて、レガシー汚染農薬工場からの地下水の標的臓器毒性を特徴付けた。高影響(1%および10%)および低影響(10%)の混合地下水に暴露したラットは、対照と比較して肝臓の壊死性炎症が統計的に有意に増加した。対照と比較して、曝露ラットの血漿アルブミン(0.01%の高影響を除く)および $\alpha 2$ マクログロブリン(すべて曝露)で統計的に有意な減少が観察された。すべての地下水曝露ラットで糸球体障害がみられたが、急性尿細管壊死には性差がみられた。精巣では、曝露ラットで生殖細胞の空胞化、壊死、精細上皮高度の低下、セルトリ症候群がみられ、血漿テストステロンの低下と精巣マロンジアルデヒドの増加を伴っていた。以上のことから、汚染された工業用地の地下水への亜慢性経口曝露は、用量依存的な肝毒性と精巣毒性を引き起こし、腎毒性は性差

および用量依存的であった。この研究は、複雑な混合物のリスク評価において、影響に基づいたアプローチを用いることの重要性を支持するものである。

Exposure to contaminant mixtures from industrial legacy sites presents unique challenges that require novel approaches such as effects-directed toxicity assessment. This study characterized the target organ toxicity of groundwater from a legacy contaminated pesticide plant in male and female Sprague Dawley rats exposed to low impact (10% v/v) groundwater, high impact (0.01% v/v, 0.1% v/v, 1% v/v, and 10% v/v) groundwater or tap water (control) for 60 days. Rats exposed to high impact (1% and 10%) and 10% low impact groundwater mixture showed statistically significant increases in liver necro-inflammation relative to control. A statistically significant reduction was observed in plasma albumin of exposed rats (except 0.01% high impact) and alpha 2 macroglobulin (all exposed) when compared to the control. All groundwater-exposed rats showed glomerulopathy, but there were sex-specific differences in acute tubular necrosis. Testes showed germinal cell vacuolation, necrosis, reduced seminiferous epithelial height, and Sertoli syndrome in exposed rats, accompanied by reduced plasma testosterone and increased testicular malondialdehyde. Taken together, this sub-chronic oral exposure to groundwater from a contaminated industrial site caused dose-dependent hepatic and testicular toxicity, while nephrotoxicity was both sex-dependent and dose-dependent. This study provides support for the essentiality of using effects-driven approaches in the risk assessment of complex mixtures.

Review article

[Data collection initiatives of the crop protection industry – A mission to improve non-dietary risk assessment in Europe](#)

Neil Morgan, Sarah Adham, Edgars Felkers, Felix M. Kluxen, ... Christiane Wiemann

Article 105727

[View PDF](#)

植物防護製品 (PPP) は厳格な安全性評価を受けている。ヨーロッパでは、作業者、労働者、傍観者、住民に対する非食事リスクアセスメントは非常に保守的である。クロップライフ・ヨーロッパ (CLE) の各社は、非食事暴露に関する欧州食品安全機関 (EFSA) のガイダンス (2022 年) で規定されたアプローチを改良するために、新しいデータを作成し、既存のデータをプールするために協力してきた。

この論文では、農業事業者暴露モデル (AOEM) の開発から始まり、傍観者・常駐・再入場労働者評価への現在のアプローチを改良するプロジェクト (傍観者・常駐果樹園・ブドウ園 (BROV) プロジェクト、スプレードリフトのための傍観者・常駐暴露評価モデル (BREAM) の改良、改良された蒸気吸入評価の提案、飛散性葉面残留物

(DFR)データのメタ分析など)について、主要な活動を要約する。また、閉鎖型移送システムを使用することの利点を定量化した研究、現在のリスク評価パラダイムに内在する複合的保守性の評価、SeedTROPEX タスクフォースによる新しい種子処理モデルの開発についても紹介する。

これらの業界主導の活動は、PPP の登録プロセスにおける非食餌性暴露の重要な役割を強調するものであり、安全性を確保しつつ効果的な作物保護ソリューションを農家に提供するという継続的なコミットメントを反映したものである。

Plant protection products (PPPs) undergo rigorous safety assessments. In Europe, non-dietary risk assessments for operators, workers, bystanders and residents are highly conservative as this area of exposure science has historically been data poor. CropLife Europe (CLE) companies have collaborated to generate new data and pool existing data to refine the approaches prescribed by the European Food Safety Authority (EFSA) guidance on non-dietary exposure (2022).

This article summarises key activities, beginning with the development of the Agricultural Operator Exposure Model (AOEM) and covers projects which refine current approaches to bystander, resident and re-entry worker assessment, including the Bystander Resident Orchards Vineyards (BROV) project, improvements to the Bystander and Resident Exposure Assessment Model for spray drift (BREEM), proposals for refined vapour inhalation assessments, and a meta-analysis of Dislodgeable Foliar Residue (DFR) data. A study quantifying the benefits of using closed transfer systems, an appraisal of the inherent compounded conservatism in current risk assessment paradigms and the development of a new seed treatment model by the SeedTROPEX taskforce are also introduced.

These industry-led activities underscore the critical role of non-dietary exposure in the registration process for PPPs and reflect an ongoing commitment to provide farmers with effective crop protection solutions while ensuring safety.

Review article

[Updated assessment of the genotoxic potential of titanium dioxide based on reviews of *in vitro* comet, mode of action and cellular uptake studies, and recent publications](#)

David Kirkland, Arne Burzlaff, Andreas Czich, Shareen H. Doak, ... Leon F. Stankowski
Article 105734

[View PDF](#)

2021 年、欧州食品安全機関(EFSA)は、「E 171 に含まれる可能性のある二酸化チタン粒子の遺伝毒性の懸念は否定できない」と結論づけた。その後、二酸化チタン(TiO₂)の遺伝毒性に関する詳細なレビューが、Kirkland ら(2022)によって、試験系とエンドポイントに異なる関連性のレベルを割り当てる包括的な証拠の重み付け(WoE)アプローチを用いて発表された。その時点では、遺伝毒性の評価において最も関連性が高いという信頼性と質の基準を満たした論文は 34 件のみであり、これらに基づいて、既存の証拠は TiO₂ の直接的な DNA 損傷メカニズムを支持しないと結論づけられた。最近、多くの規制意見が発表され、その中で、Kirkland ら(2022)では議論されなかった *in vitro* での DNA 損傷(主にコメット)、作用機序、細胞内取り込み研究についての論文が引用された。さらに、最近発表された論文や、検索基準を拡張した結果、規制意見から特定された論文も多数ある。Kirkland ら(2022)でレビューされていない合計 70 の出版物をここでレビューし、TiO₂ の遺伝毒性に関する発表データは一貫性がなく、しばしば質が低く、場合によっては解釈が困難であることを再度示した。細胞内取り込み研究では、特に *in vitro* で処理した細胞では細胞質内取り込みの証拠がいくつかあるが、核内取り込みについては説得力のある証拠はない。遺伝毒性に関しては、既存の証拠は二酸化チタン(ナノ形態を含む)の直接的な DNA 損傷メカニズムを支持せず、二酸化チタンの遺伝毒性につながる主なメカニズムは、活性酸素種(ROS)の生成による DNA への間接的損傷である可能性が高いという Kirkland ら(2022)の結論は、依然として有効である。

In 2021 the European Food Safety Authority (EFSA) concluded that “A concern for genotoxicity of TiO₂ particles that may be present in E 171 could therefore not be ruled out.”. A detailed review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂) was subsequently published by Kirkland et al. (2022) using a comprehensive weight of evidence (WoE) approach in which test systems and endpoints were allocated different levels of relevance. At that time only 34 publications met the reliability and quality criteria for being most relevant in the evaluation of genotoxicity, and based on these it was concluded that the existing evidence did not support a direct DNA damaging mechanism for TiO₂. Recently a number of regulatory opinions have been published, in which papers were cited that described *in vitro* DNA damage (mainly comet), mode of action, and cellular uptake studies that were not discussed in Kirkland et al. (2022). Furthermore, a number of additional papers have been published recently or have been identified from the regulatory opinions as a result of using extended search criteria. A total of 70 publications not previously reviewed in Kirkland et al. (2022) have been reviewed here, and again show that the published data on the genotoxicity of TiO₂ are inconsistent, often of poor quality, and in some cases difficult to interpret. The cellular uptake studies show some evidence of cytoplasmic uptake, particularly in cells treated *in vitro*, but there is no convincing evidence of nuclear uptake. In terms of genotoxicity, the conclusions of Kirkland et al. (2022) that existing evidence does not support a direct DNA damaging mechanism for titanium dioxide (including nano forms), and that the main mechanism

leading to TiO₂ genotoxicity is most likely indirect damage to DNA through generation of reactive oxygen species (ROS), are still valid.

Review article

[Mode of action Criteria for selection of the critical effect and safe dose range for PFOA by the Alliance for risk assessment](#)

Harvey Clewell

Article 105738

PFOA のリスク評価値が異なる機関や国によってばらつきがある現状を受け、科学的に裏付けされた安全推定量の範囲を明らかにするため、リスク評価アライアンス (ARA) が推進する国際的な取り組みが最近実施された。この評価 (Burgoon et al., 2023) では、まず PFOA の毒性に関する潜在的な作用機序 (MOA) に関する証拠の評価を行い、潜在的な重要作用と試験に関するその後の決定に利用できるようにした。このレビューでは、ARA の一環として実施された MOA 評価で検討された証拠について説明する。この評価の全体的な結論は、利用可能なメカニズムデータは、報告されている PFOA の血中濃度が 10 ng/mL と低いことと、さまざまな健康影響との疫学的関連について、因果関係があるとみなすべきという結論を支持しないというものである。報告された関連は、むしろ逆の因果関係/薬物動態学的交絡を反映している可能性が高い。これらの結論は、世界保健機関 (WHO、2022 年) の見解と一致している。

In response to the current disparity in risk assessment values for PFOA from different agencies and countries, an international effort facilitated by the Alliance for Risk Assessment (ARA) was recently undertaken to characterize the range of scientifically supportable safe dose estimates. In this assessment (Burgoon et al., 2023), an evaluation of the evidence regarding the potential modes of action (MOA) for PFOA toxicity was performed first, so that it could be used to inform subsequent decisions regarding potential critical effects and studies. This review describes the evidence considered in the MOA evaluations that were performed as part of the ARA effort. The overall conclusions of this evaluation are that the available mechanistic data do not support any conclusion that reported epidemiological associations of blood concentrations of PFOA as low as 10 ng/mL with various health effects should be considered causal. It is more likely that the reported associations may instead reflect reverse causality/pharmacokinetic confounding. These conclusions are consistent with the opinions of the World Health Organization (WHO, 2022).

Correspondence

[Response to Letter to Editors submitted by PE Rasmussen, P Huntsman, TM](#)

[Singer, MN Jacobs, and CC Trevithick-Sutton \(Aug 2024\)](#)

Adriana Oller, João Barroso, Pilar Prieto, Violaine Verougstraete, ... Rayetta Henderson

Article 105740

DeepL translation / AEIC trial