

[Editorial Board](#)

Article 105782

[View PDF](#)

Research article

[Incorporating Singaporean habits and practices for cosmetics and personal care products into a global consumer aggregate exposure model](#)

Siti Amelia Juraimi, Cesar Scrochi, Jonathan Lok, Anne Marie Api, Benjamin P.C. Smith

Article 105752

化粧品およびパーソナルケア製品(PCP)の消費者習慣と使用実態を理解することは、香料原料などの安全性評価に向けた現実的な製品曝露データを生成する上で不可欠である。文化的規範、季節・気候条件、製品形態の差異により地域間で製品使用法は異なるが、北米・欧州以外の地域における化粧品・PCP 使用に関する公表データは限られている。本研究では、シンガポールにおける化粧品・PCP の使用習慣(使用頻度や使用量など)を報告する。参加者(n=494、21~64歳)は2週間の期間にわたり製品使用を記録し、使用済み製品の重量を測定した。調査対象製品のほとんどについて、シンガポール人口内の人口統計学的グループ間で類似した使用パターンが観察され、予想される使用量も同様であった。さらに、シンガポールのデータセットを Creme-RIFM 総曝露モデルにマッピングし、曝露推定値を評価した。米国および欧州で観察された製品曝露との予備的比較から、シンガポールの曝露量は同等であることが示唆された。本研究の知見は Creme-RIFM モデルに貢献し、その地理的適用範囲を拡大するとともに、香料成分および香料含有製品のグローバルな安全性評価への適用可能性を高めるものである。

Abstract

Understanding consumer habits and practices of cosmetics and personal care products (PCP) is essential to generate realistic product exposure data for the safety assessment of ingredients such as fragrance materials. Product usages can vary across regions due to differences in cultural norms, seasonal and climate conditions, and the availability of different product forms, yet there is limited data published on cosmetics and PCP use outside of North America and Europe. This study reports the habits and practices of cosmetics and PCP (such as frequency and amount of use) in Singapore where participants ( $n = 494$ , aged 21–64 years) recorded their product usages and had their products weighed over a two-week period. Overall, similar use patterns were observed across demographic groups within the Singapore population for most of the products surveyed, as were the expected usage amounts. Additionally, the Singaporean dataset

was mapped onto the Creme-RIFM aggregate exposure model to assess exposure estimates. Preliminary comparisons with product exposures observed in the United States (US) and Europe suggest that exposures in Singapore are comparable. Findings from this study will contribute to the Creme-RIFM model, expanding its geographic scope and applicability for the global safety assessment of fragrance ingredients and fragranced products.

## Research article

### [Ames mutagenicity of 15 aryl, benzyl, and aliphatic ring \*N\*-nitrosamines](#)

Ayako Furuhashi, Kei-ichi Sugiyama, Masamitsu Honma

Article 105763

[View PDF](#)

Ames 変異原性試験は、化合物の発がん性潜在性をスクリーニングする有効な手段である。本研究では、15 種のアリール、ベンジル、および脂肪族環 *N*-ニトロソアミンについて Ames 試験を実施した。次に、Ames 試験結果から算出された変異原性強度の指標である最大特異活性 (MSA: 逆変異コロニー数) と最大増率 (MFI: 増加コロニー数の相対比) を用いて、Ames 変異原性強度と発がん性ポテンシー分類法 (CPCA) ポテンシーカテゴリー (ニトロソアミンの発がん性ポテンシーを構造活性相関に基づいて予測する手法) との関連性を検討した。試験化合物のうち 11 個がエイムズ陽性、4 個が陰性であった。11 個の陽性化合物のうち、3 個は強陽性 (MSA  $\geq 1000$ )、5 個は中陽性 ( $100 \leq \text{MSA} < 1000$ )、3 個は弱陽性 (MSA  $< 100$ ) に分類された。脂肪族環を有する化合物は、変異原性の強さ (すなわち MSA または MFI) と発癌性 (すなわち CPCA カテゴリー) の間に負の相関関係を示したが、 $\alpha$ -メチルアリール *N*-ニトロソアミンはそうではなかった。全体として、MSA および MFI は *N*-ニトロソアミンの発がん性の詳細な指標であり、CPCA 分類を裏付けるために使用できる可能性があることがわかった。

## Abstract

The Ames mutagenicity test is an effective means of screening compounds for their carcinogenic potential. Here, we conducted Ames tests on 15 aryl, benzyl, and aliphatic ring *N*-nitrosamines. Then, by using two indicators of mutagenicity strength calculated from the Ames test results, namely, maximum specific activity (MSA; number of revertant colonies) and maximum fold increase (MFI; relative ratio of increased colonies), we examined the relationship between Ames mutagenicity strength and Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) potency category, which is a structure-activity-relationship-based prediction of the carcinogenic potency of nitrosamines. Eleven of the test compounds were Ames positive and four were negative. Of the 11 positive compounds, three were categorized as strong positive (MSA  $\geq 1000$ ), five as medium positive ( $100 \leq \text{MSA} < 1000$ ), and three as weak positive (MSA  $< 100$ ). The

compounds with an aliphatic ring showed a negative relationship between mutagenicity strength (i.e., MSA or MFI) and carcinogenic potential (i.e., CPCA category), whereas, the alpha-methyl aryl *N*-nitrosamines did not. Overall, MSA and MFI were found to be detailed indicators of the carcinogenic potency of the *N*-nitrosamines and can potentially be used to support CPCA categorization.

## Research article

### [Establishment of a threshold of toxicological concern for pharmaceutical intermediates based on historical repeat-dose data and its application in setting health based exposure limits](#)

Zoe Dunn, Delorice Murudzwa, Kamila Blum

Article 105764

低分子医薬品の製造に使用される医薬品中間体(IM)に関する毒性学データは、入手が限られていることが多い。特に反復投与毒性(RDT)データの不足により、健康に基づく暴露限界値(HBEL)の算出が困難となる。しかし、労働者と患者の安全を確保する職業暴露限界値(OEL)および許容一日暴露量(PDE)を含む HBEL の設定は不可欠である。GSK 社から分離された 103 種類の IM について、従来の 28 日間経口げっ歯類毒性データを解析した。無影響量(NO(A)EL)及び臨界影響を抽出した。NO(A)EL 分布の 5 パーセンタイル値(p05)は 15 mg/kg/日であった。物質固有の HBEL は、NO(A)EL を出発点(PoD)として算定した。102 種類の IMs の 99%に、経口 PDE  $\geq 1000$   $\mu\text{g}/\text{日}$  および OEL  $\geq 100$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$  が割り当てられた。したがって、中間代謝物(IMs)に対してデフォルトの経口 PDE 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$  および OEL 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  が提案される。追加の PoD(基準用量下限値(BMDL))の評価は、デフォルトの HBEL をさらに支持した。このデフォルト経口 PDE は、中間代謝物に対する毒性学的懸念閾値(TTC)としても機能し得る。デフォルト限界値は、新規でデータ不足の中間代謝物に対する HBEL 設定を支援するとともに、将来のリードアクロスによる RDT 免除を支持する。

## Abstract

Availability of toxicological data for pharmaceutical intermediates (IMs) used in the manufacture of small molecules is often limited. Scarcity of data – in particular, repeat-dose toxicity (RDT) – renders the calculation of health-based exposure limits (HBELs) problematic. Establishment of HBELs, including occupational exposure limits (OELs) and permitted daily exposures (PDEs) facilitating worker and patient safety respectively, is however essential. Historic 28-day oral rodent toxicity data was analysed for 103 GSK isolated IMs. No-observed (adverse) effect levels (NO(A)ELs) and critical effects were extracted. The 5th percentile (p05) of the NO(A)EL distribution was 15 mg/kg/day. Substance specific HBELs were calculated, selecting the NO(A)EL as the Point of Departure (PoD); 99% of IMs (n = 102) were assigned an oral PDE  $\geq 1000$   $\mu\text{g}/\text{day}$  and OEL  $\geq 100$   $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . A default oral PDE of 1000  $\mu\text{g}/\text{day}$  and OEL of 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  is thus

proposed for IMs. Evaluation of an additional PoD – benchmark dose lower confidence limit (BMDL) – further supported the default HBELs. The default oral PDE can also serve as a threshold of toxicological concern (TTC) for IMs. Default limits can aid in setting HBELs for novel data-poor IMs, as well as supporting waiving of RDT in the future through read-across.

## Research article

### [Exploring the link: DNA methylation and kidney injury markers in farmers exposed to glyphosate-surfactant herbicides](#)

Supakit Khacha-ananda, Unchisa Intayoung, Kanyapak Kohsuwan, Klintean Wunnapuk

Article 105765

グリホサート系界面活性剤除草剤(GSH)は広く使用されている除草剤であるが、その潜在的な腎毒性作用について懸念が示されている。広範な研究にもかかわらず、GSHの安全性は依然として議論の余地がある。本研究は、GSHへの職業的曝露が、これらの化学物質に定期的に曝露される農業者において、腎損傷バイオマーカー(具体的にはDNAメチル化、KIM-1、TIMP2、IGFBP7)に検出可能な変化を引き起こすかどうかを明らかにすることを目的とした。これらのバイオマーカーを分析するため、作業前(0時間)と作業後(24時間)の尿サンプルを2回採取した。曝露直後の有意な変化は認められず、これは個人用保護具の使用が影響した可能性がある。IGFBP7とKIM-1、およびIGFBP7とTIMP2の間には中程度の正の相関が認められ、早期の腎障害を示唆した。被験者の約50%でバイオマーカー比が1を超え、GSH曝露後にIGFBP7、TIMP2、KIM-1のレベルが上昇していることを示した。これはGSHを定期的に散布する農家が曝露リスクが高く、重大な腎障害を引き起こす可能性を示唆している。グリホサート曝露集団における腎機能モニタリングのためのこれらのバイオマーカーの検証と慢性影響の評価には、さらなる長期研究が必要である。

## Abstract

Glyphosate-surfactant herbicides (GSH), widely used herbicides, have raised concerns about their potential nephrotoxic effects. Despite extensive studies, the safety of GSH remains debatable. This study aimed to determine if occupational exposure to GSH causes detectable changes in renal injury biomarkers—specifically DNA methylation, KIM-1, TIMP2, and IGFBP7—in farmers regularly exposed to these chemicals. Two urine samples, pre-task (0-h) and post-task (24-h), were collected to analyze these biomarkers. No significant immediate changes were observed post-exposure, possibly due to personal protective equipment use. Moderate positive correlations were found between IGFBP7 and KIM-1, and IGFBP7 and TIMP2, suggesting early kidney injury. About 50% of subjects had a biomarker ratio greater than 1, indicating increased levels of IGFBP7, TIMP2, and KIM-1 after GSH exposure. This indicates that farmers who

regularly spray GSH are at high risk of exposure, potentially leading to significant renal injury. Further long-term studies are needed to assess the chronic effects and validate these biomarkers for monitoring renal health in populations exposed to glyphosate.

## Research article

### [Evaluating dermal absorption of perfluorooctanoic acid \(PFOA\) and implications for other per- and polyfluoroalkyl substances \(PFAS\)](#)

Andrew Yeh, Robyn L. Prueitt, Laura E. Kerper, Barbara D. Beck

Article 105766

これまでに、ヒト皮膚におけるパーフルオロオクタン酸(PFOA)の経皮吸収動態を直接測定した研究は4件のみである。報告された動態パラメータは2桁から5桁の範囲にわたり、変動要因の解明と曝露評価に用いる最適な経皮吸収係数の特定が必要であることを示している。我々は、PFOAの分画吸収率、定常状態フラックス( $J_{ss}$ )、および皮膚透過係数( $K_p$ )を測定した研究の信頼性と生理学的妥当性を評価した。報告された動態パラメータが適切な条件下(すなわち、有限投与条件下での分画吸収率、および無限投与条件下での $J_{ss}$ と $K_p$ )で測定されたかどうかを検証した。皮膚の近似pH値、および水系溶媒または関連する消費者製品マトリックス中で測定された以下の値を、PFOA曝露評価における暫定値として使用することを推奨する:有限投与条件下での分画吸収率1.6%、無限投与条件下での $J_{ss}$ および $K_p$ はそれぞれ $0.132 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ および $0.000044 \text{ cm}/\text{h}$ 。推奨される吸収係数を用いて、土壌および水からの経皮および経口経路による小児のPFOA曝露量を推定した。その結果、経口曝露に比べPFOAの経皮吸収は低く、PFOAと類似の物理化学的特性を持つパーフルオロアルキル物質(PFAS)についても、経皮吸収は低いと予想される。

## Abstract

To date, only four studies directly measured dermal absorption kinetics of perfluorooctanoic acid (PFOA) in human skin. Reported kinetic parameters spanned two to five orders of magnitude, demonstrating the need to determine the causes of variability and identify the most appropriate dermal absorption factors for use in exposure assessments. We evaluated the reliability and physiological relevance of studies that measured PFOA fractional absorption, steady-state flux ( $J_{ss}$ ), and dermal permeability coefficient ( $K_p$ ). We verified whether the reported kinetic parameters were measured under appropriate conditions (*i.e.*, fractional absorption under finite dose conditions, and  $J_{ss}$  and  $K_p$  under infinite dose conditions). We recommend the following values measured at the approximate pH of the skin, and in aqueous solvents or relevant consumer product matrices, for use as provisional values in PFOA exposure assessments: 1.6% fractional absorption under finite dose conditions, and  $0.132 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$  and  $0.000044 \text{ cm}/\text{h}$  for  $J_{ss}$  and  $K_p$ , respectively, under infinite dose conditions. Using the recommended absorption factors, we estimated PFOA exposures in children from soil

and water *via* dermal and ingestion routes. Our results indicate low dermal absorption of PFOA relative to ingestion, and low dermal absorption is expected for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with physicochemical properties similar to PFOA.

## Research article

### [The dual endothelin A and angiotensin II type 1 receptor antagonist sparsentan \(FILSPARI®\) exhibits a safe nonclinical male fertility toxicity profile](#)

Patricia W. Bedard, Francesca Pretto, Sima Patel, Celia Jenkinson, ... Donald E. Kohan

Article 105770

[View PDF](#)

市販されているエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)は、ラットおよびイヌにおける慢性毒性試験において、精巣尿管萎縮および雄動物の生殖能力低下と関連している。これらの知見と一致して、臨床現場では精子数の減少が観察されており、ERAの慢性投与に伴う潜在的なクラスリスクと考えられている。対照的に、アンジオテンシンIIタイプ1受容体遮断薬(ARB)治療では、雄動物の生殖能に対するこのような影響は認められていない。スパルセタン(FILSPARI®)は、エンドセリンA受容体とアンジオテンシンIIタイプ1受容体の両方を拮抗する新規の単一分子デュアル拮抗薬である。本二重エンドセリン・アンジオテンシン拮抗薬の生殖毒性プロファイルが、市販のERA群またはARB群のいずれに近似するかを検討した。スパルセタンに対し、反復投与による一般毒性、若齢毒性、発がん性、生殖・発生毒性試験の包括的試験パッケージを実施した。これらの試験結果を詳細に検討した結果、スパルセタンが精子形成や精巣組織病理学に影響を与える証拠は認められなかった。本評価の総合的な結論として、スパルセタンは精巣や精子形成過程に対して毒性を示さず、その男性生殖毒性プロファイルはERAよりもARBに類似している。

## Abstract

Marketed endothelin receptor antagonists (ERAs) have been associated with testicular tubular atrophy and decreases in male animal fertility in chronic toxicity studies in rats and dogs. Consistent with these findings, reduced sperm count has been observed in the clinical setting and is considered a potential class risk with chronic administration of ERAs. In contrast, no such effects on male animal fertility are noted with angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB) treatment. Sparsentan (FILSPARI®) is a novel single molecule dual antagonist that antagonizes both the endothelin type A and angiotensin II type 1 receptors. We explored whether the reproductive toxicology profile of this dual endothelin angiotensin antagonist is more like that of marketed ERAs or ARBs. A full package of repeat dose general toxicity, juvenile toxicity, carcinogenicity, and reproductive and developmental toxicity studies was completed with sparsentan. A thorough review of the results from these studies has shown no evidence of effects of sparsentan on spermatogenesis or testicular histopathology. The overall conclusion of

this assessment is that sparsentan is not toxic to the testes or the spermatogenic process and is more like ARBs than ERAs in its male fertility toxicity profile.

## Research article

### [Unraveling Caco-2 cells through functional and transcriptomic assessments](#)

Ye Eun Jeong, Katherine Shea, Kevin A. Ford

Article 105771

静的な Caco-2 単層細胞は、医薬品開発プロセスにおける低分子化合物の透過性を予測するために広く利用されているモデルである。これらの細胞は分化し、ヒト腸上皮細胞を模倣する重要な機能的・形態学的特徴を発現するものの、ヒト腸管生理学の複雑性を完全に再現するものではない。本研究では、Caco-2 細胞の機能的・形態的側面とトランスクリプトームプロファイルを調査し、特に薬物代謝酵素および薬物輸送体をコードする遺伝子に焦点を当てた。その結果、Caco-2 細胞は強固で生物学的に関連性の高い透過性腸管バリアを形成するだけでなく、重要な酵素や排出輸送体の活性によって裏付けられる腸上皮の機能的成熟と分化を示した。しかし、標的遺伝子発現解析により、Caco-2 細胞とヒト生検サンプル間で mRNA 転写レベルに著しい差異が認められた。これらの知見は、Caco-2 細胞が薬剤の受動輸送評価には有用である一方、能動輸送や小腸内薬物代謝の予測精度については、ヒト腸管組織とのトランスクリプトーム差異によって制約を受けることを強調している。本研究は Caco-2 モデル固有の限界を理解することの重要性を示し、創薬開発や規制判断における適切な応用に関する知見を提供するものである。

## Abstract

The static Caco-2 monolayer is an extensively utilized model for predicting the permeability of small molecules during the drug development process. While these cells can differentiate and develop key functional and morphological features that emulate human enterocytes, they do not fully replicate the complexity of human intestinal physiology. In this study, we investigated functional and morphological aspects of Caco-2 cells, alongside their transcriptomic profiles, with a particular emphasis on genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters. We found that Caco-2 cells not only established a robust and bio-relevant permeable intestinal barrier but also demonstrated functional maturity and differentiation in the intestinal epithelium, substantiated by the activities of important enzymes and an efflux transporter. However, our targeted gene expression analyses revealed that substantial disparities were found in mRNA transcript levels among Caco-2 cells and human biopsy samples. These findings highlight that, although Caco-2 cells are valuable for assessing the passive transport of drugs, their accuracy for predicting active transport or small intestinal drug metabolism is constrained by their transcriptomic divergence from human intestinal tissues. This study highlights the importance of understanding the Caco-2 model's

inherent limitations and provides insights that could inform its appropriate application in drug development and regulatory decision-making.

## Research article

### [Quantifying the effect of human interindividual kinetic differences on the relative potency value for riddelliine N-oxide at low dose levels by a new approach methodology](#)

F. Widjaja-van den Ende, M.A.J.S. van Boekel, C. Davis, S. Wesseling, I.M.C.M. Rietjens

Article 105767

[View PDF](#)

ピロリジジナルカロイド N-オキシド (PA-N-オキシド) は植物やハーブ食品に広く存在し、摂取後にピロリジジナルカロイド (PA) へ変換され、毒性を引き起こす。リデリン N-オキシド (RIDO) およびリデリン (RID) をモデル化合物として、PA-N-オキシドとそれに対応する PA との相対的効力値 (REPPANO/PA) に対する個人間動態差異の影響を調査した。30 の糞便サンプルおよび 25 の肝臓 S9 ドナーサンプルを用いたインキュベーションで測定された *in vitro* 動態データは、個人間で高い変動性を示し、この個人間変動性はベイズ多層回帰分析で捕捉された。影響力のある PBK モデルパラメータの分布を、モンテカルロ (MC) シミュレーションと組み合わせた生理学的動態モデル (PBK) の入力として使用し、REPRIDO/RID 値の確率分布を算出した。低用量レベルでは、用量や使用されたエンドポイントはいずれも影響を与えない一方で、個人間の差異が REPRIDO から RID 値に影響を与える要因であることが示された。REPRIDO から RID への値の分布は、平均値 0.87、95 パーセンタイル値 0.97、下限値 0.71 の範囲であった。本手法により、REPPANO から PA への値を定量化する *in vivo* 実験では得られない低用量レベルにおける個体間 REPPANO から PA への値の決定が可能となる。

## Abstract

Pyrrolizidine alkaloid N-oxides (PA-N-oxides) are predominant in plants and herbal foods, and are converted to pyrrolizidine alkaloids (PAs) upon consumption, leading to toxicity. The effect of interindividual kinetic differences on the relative potency values of PA-N-oxides compared to their PAs (REPPANO to PA) was studied, with riddelliine N-oxide (RIDO) and riddelliine (RID) as model compounds. *In vitro* kinetic data measured in incubations with 30 fecal and 25 liver S9 donor samples showed high variation across individuals, where the interindividual variability was captured with Bayesian multilevel regression. The distributions of influential PBK model parameters were used as input for physiologically based kinetic (PBK) modeling combined with Monte Carlo (MC) simulations to calculate the probability distribution of REPRIDO to RID values. At low dose levels, interindividual differences were shown to be a factor that influences the REPRIDO to RID value while neither dose nor endpoint used plays a role. The distribution of the REPRIDO to RID value ranged from 0.71 to 0.97 (95th percentile) with a mean value of 0.87.

The approach described enables determination of interindividual REP<sub>PANO</sub> to PA values at low dose levels, which are not accessible in *in vivo* experiments quantifying the REP<sub>PANO</sub> to PA value.

## Research article

### [Use of alternatives to animal testing for Environmental Safety Assessment \(ESA\): Report from the 2023 EPAA partners' forum](#)

Jose V. Tarazona, Ana Fernandez-Agudo, Ondrej Adamovsky, Marta Baccaro, ... James R. Wheeler

Article 105774

[View PDF](#)

環境安全性評価(ESA)は複数の規制目的で義務付けられており、スチュワードシップ/持続可能性イニシアチブの重要な構成要素である。魚類試験は化学物質の毒性および生物蓄積可能性の評価に用いられる。両生類は一部の管轄区域で対象に含まれており、内分泌かく乱作用の評価に利用が増加している。代替手法は3R原則(動物試験の代替、削減、改善)に沿った形で普及しつつあるが、規制への組み込みは依然限定的である。欧州代替試験法パートナーシップ(EPAA)によるセクター横断的レビューでは、ESAにおける非動物手法の採用加速に向けた現状と優先課題が議論された。「動物試験」の国際的に合意された定義の欠如が課題として認識された。例えば、特定の発生段階までの脊椎動物胚を用いた試験は、一部の管轄区域でのみ適切な改良代替法と認められている。無脊椎動物試験は、脊椎動物試験を最終手段とする段階的アプローチを開発するための改良代替法を提供する。水生環境リスク評価(ESA)は全セクター・規制領域で共通の必要性として認識されている一方、陸上環境リスク評価(ESA)は農薬分野で特に重要である。魚類急性毒性試験及び魚類生物蓄積試験に関するOECD試験ガイドライン(TG)として標準化・検証された代替法の一部は、規制環境において期待された代替効果を未だ生み出していない。代替法として設計された既存のOECD試験ガイドラインの規制利用に対する信頼性を確立するには、適用領域の特定や異なる証拠システムを統合するためのガイダンス/意思決定ツリーの整備など、これらの分野における優先的取り組みが必要である。OECD統合試験・評価アプローチ(IATA)プログラムにおける事例研究は、さらなる世界的な規制導入を促進し得る。魚類慢性毒性試験の代替法はより複雑で、進捗も遅れている。短期的な二重アプローチが提案されており、単独または組み合わせで、さらなる魚類試験が不要な場合を特定できる証拠体系の探索が挙げられる。第二段階では、慢性情報が必要な事例における3R原則の適用に焦点を当てるべきである。関心が高まっている別の分野は内分泌かく乱作用である。これは課題であると同時に、ヒトと環境保護の統合に加え、メカニズムに基づく非動物試験法を導入する機会でもある。技術開発が規制上のニーズに対応できるよう、継続的な対話による段階的アプローチが必要である。本レビューでは、保護目標を明確化し、化学物質規制と環境保護政策の連携を図る新たな環境保護パラダイムの構築が長期的な目標である点でも合意が得られた。

## Abstract

Environmental Safety Assessments (ESA) are mandatory for several regulatory

purposes and are an important component of stewardship/sustainability initiatives. Fish testing is used for assessing chemical toxicity and bioaccumulation potential; amphibians are included in some jurisdictions and their use is increasing to assess endocrine disruption. Alternative methods are becoming more available, covering the principles of the 3Rs (i.e., replacing, reducing and refining animal tests), but their regulatory incorporation is still limited. A cross-sector review by the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA), discussed the status and priorities for accelerating the adoption of non-animal approaches in ESA. The lack of an internationally agreed definition for “animal testing” was recognized as a challenge. For example, testing with vertebrate embryos up to specific developmental stages is a suitable refinement alternative only in some jurisdictions. Invertebrate testing offers refinement alternatives to develop tiered approaches using vertebrate testing as a last resort. Aquatic ESA was identified as a common need by all sectors and regulatory areas, while terrestrial ESA is particularly relevant for agrochemicals. The standardization and validation of some alternative methods as OECD test guidelines (TGs) for fish acute toxicity and fish bioaccumulation have not yet triggered the expected replacement in regulatory settings. Priority actions in these areas are needed to generate confidence in the regulatory use of the available OECD TGs designed as alternatives, including the identification of applicability domains and guidance/decision-trees for integrating different lines of evidence. Case studies under the OECD Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) program could facilitate further global regulatory uptake. Replacement of fish chronic toxicity testing is more complex and less advanced. A dual approach was suggested, in the short-term, exploring lines of evidence that, alone or in combination, could identify when further fish testing is not needed. The second phase should focus on the application of the 3Rs in those cases where chronic information is needed. Another area of increasing interest is endocrine disruption. It represents a challenge but also an opportunity for implementing mechanistic non-animal methods, in addition to integrate human and ESA. This requires a step-by-step approach with continuous dialogue to ensure that technical developments will address regulatory needs. The review also agreed that the long-term aspiration is a new ESA paradigm, mapping the protection goals and providing connectivity between the chemical legislation and environmental protection policies.

Research article

[Toxicological evaluation of vanadium and derivation of a parenteral tolerable](#)

## [intake value for medical devices](#)

Charlotte E. Laupheimer, Yana Kolianchuk, Rex E. FitzGerald, Martin F. Wilks, Arne Jaksch

Article 105732

[View PDF](#)

バナジウムは合金、電池、触媒に使用され、医療機器や医薬品における既知の不純物である。本稿では、適用規格である ISO 10993-17:2023 に基づき、埋込型医療機器における慢性曝露によるバナジウムの経皮許容摂取量(TI)の算出について述べる。ISO 10993-17 の 2023 年改訂版[1]では、TI 算出のための新たな不確かさ係数(UF)が導入された。このため、親薬物元素不純物に対する許容日暴露量(PDE)に関する ISO ガイダンスと ICH Q3D ガイダンスの間に差異が認められた。更新された ISO ガイダンスに基づき 0.20  $\mu\text{g V/kg/日}$  の TI を、ICH ガイダンスに基づき 0.24  $\mu\text{g V/kg/日}$  の PDE をそれぞれ導出した。後者がより現実的な推定値と考えられる。

### Abstract

Vanadium is used in alloys, batteries as well as catalyst and is a known impurity in medical devices and pharmaceuticals. The present work describes the calculation of a parenteral tolerable intake (TI) for vanadium by chronic exposure in implantable medical devices per ISO 10993–17:2023, the applicable standard. The 2023 update of ISO 10993-17 [1] introduces new uncertainty factors (UFs) for calculating a TI. Therefore, we noted differences between the ISO guidance and the ICH Q3D guidance on Permissible Daily Exposure (PDE) for parental elemental pharmaceutical impurities. We derived a TI of 0.20  $\mu\text{g V/kg/day}$  based on the updated ISO guidance, and a PDE of 0.24  $\mu\text{g V/kg/day}$  based on ICH guidance. The latter is considered a more realistic estimate.

### Research article

[CDSCO alerts: A retrospective dosage form - Wise analysis of quality control alerts issued to pharmaceutical companies from 2018 to 2023](#)

Akanksha Dashawant, Richa Khadke, Amol Shete, Vinod Gaikwad

Article 105775

本研究では、2018 年から 2023 年にかけて中央医薬品基準管理機構 (CDSCO) が発出した医薬品警報を、様々な剤形と関連する品質管理パラメータに焦点を当てて包括的に分析した。警報を分類し個別に集計することで、頻出する品質問題と特定剤形への影響を特定した。錠剤、注射剤、カプセル剤、シロップ剤が最も頻繁に警告対象となったカテゴリーである一方、去痰剤、うがい薬、チンキ剤は警告件数が少なかった。本研究は、医薬品品質維持における厳格な試験プロトコルと継続的な監視の重要性を強調している。提言としては、インドの

製造業者による国際標準品質管理手法の採用が挙げられ、これにより医薬品の安全性と有効性が確保され、最終的に患者と医療システムに利益をもたらすことが期待される。

#### Abstract

This study comprehensively analyses drug alerts issued by the Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) from 2018 to 2023, focusing on various pharmaceutical dosage forms and related quality control parameters. By categorizing alerts and counting them individually, the research identifies prevalent quality issues and their impact on specific dosage forms. Tablets, parenteral formulations, capsules, and syrups were among the most frequently alerted categories, while expectorants, mouthwashes, and tinctures received fewer alerts. The study underscores the importance of rigorous testing protocols and continuous vigilance in maintaining pharmaceutical quality. Recommendations include adopting global standard quality measures by Indian manufacturers to ensure pharmaceutical safety and efficacy, ultimately benefiting patients and healthcare systems.

#### Research article

##### [PBT/PMT assessment of active pharmaceutical ingredients](#)

Gemma Janer, Joanne Elmoznino, Andreas Häner, Irene Bramke

Article 105772

[View PDF](#)

欧州委員会が提案する新たな EU 医薬品規制では、医薬品の PBT(残留性・生物蓄積性・毒性)および PMT (残留性・移動性・毒性)基準が検討されている。現行の環境リスク評価ガイドラインでは、予測環境濃度に関わらず PBT 評価が義務付けられている。しかし医薬品の消費量は EMA による販売承認に依存するため予測可能であり、その毒性学的な作用強度は規制承認前に確立されている。医薬品の消費量と毒性作用は桁違いに大きく、強力なリスク決定因子である。したがって、環境懸念が高まる医薬品を特定する手段として、残留性・移動性・生物蓄積性の危険性を評価するための日常的なデータ生成は、その付加価値が疑問視される。曝露予測と毒性学的効力データを用いて、PBT および/または PMT スクリーニングのための行動トリガーを導出する選択肢を提示する。シミュレーションにより、暴露ベースの行動限界値を PMT 評価のトリガーとして設定可能であることが示された。一方、PBT 評価には暴露レベルと哺乳類毒性を組み合わせたトリガーを提案する。本手法は保守的に設計され、a) 二次中毒(PBT 物質の主たる懸念事項)および b) 地下水/飲料水への影響(PMT 物質の主たる懸念事項)の潜在リスクを有する化合物が完全評価の対象となることを保証する。

#### Abstract

The EU Commission proposal for a new EU pharmaceutical legislation considers PBT (persistence-bioaccumulation-toxicity) and PMT (persistence-mobility-toxicity) criteria for pharmaceuticals. Under current environmental risk assessment guidance, a PBT

assessment is required regardless of the predicted environmental concentrations. However, consumption volumes of pharmaceuticals are contingent on marketing approval by EMA and are therefore predictable and their toxicological potency is established prior to any regulatory approval. Consumption volume and toxicological potency of pharmaceuticals span many orders of magnitude and are strong risk determinants. Routine data generation to evaluate persistence, mobility and bioaccumulation hazards as a means of pinpointing pharmaceuticals of increased environmental concern is therefore of questionable added value.

We present options to derive action triggers for PBT and/or PMT screening using exposure predictions and toxicological potency data. Our simulations demonstrate that an exposure-based action limit can be established as a trigger for PMT assessment, while a combined trigger based on exposure levels and mammalian toxicity is proposed for PBT assessment. The proposed approach is conservatively designed to ensure that compounds with any potential risks a) of secondary poisoning (main concern for PBT substances) and b) to groundwater/drinking water (main concern for PMT substances) are targeted for full evaluation.

## Review article

### [Control of N-nitrosamine impurities in drug products: Progressing the current CPCA framework and supporting the derivation of robust compound specific acceptable intakes](#)

David J. Ponting, Andreas Czich, Susan P. Felter, Susanne Glowienke, ... Robert Thomas

Article 105762

[View PDF](#)

発がん性ポテンシー分類法(CPCA)は、最近保健当局によって導入された。このモデルでは、最近の文献、業界提案、および保健当局による分析から得られた構造的特徴に基づき、ニトロソアミン不純物の潜在的な許容摂取量(AI)を迅速に評価する。他のスクリーニング規制値(ICH M7 毒性学的懸念閾値など)と同様に、CPCA は保守的であり、最小限のリスク管理枠組みと見なすことができる。ニトロソアミン原薬関連不純物(NDSRI)が CPCA 限界値未満で存在する場合、この枠組みは毒性学的観点からの解決策を提供する(すなわち、追加の毒性学研究は不要)。NDSRI が CPCA 限界値を超える場合、本枠組みは追加活動の開始を規定する(すなわち、CPCA が唯一の限界値ではない)。リードアクロス手法は CPCA 及び M7 ガイダンス双方に記載されており、一般モデルよりも適用範囲が限定された限界値を提供し得る。利用可能な実験データ(in vitro または in vivo)の使用は、より具体的な限界値を提供するために有用である。CPCA は枠組みを提供するものの、データは初期構造評価に基づく AI を、増加するデータに基づいて変更し、最終的に AI の精度を高めることを可能にすべきである。

## Abstract

The carcinogenic potency categorisation approach (CPCA) has recently been introduced by health authorities. In this model, structural features from recent literature, industry proposals, and analyses performed by health authorities, provide a rapid assessment of the potential acceptable intake (AI) for a nitrosamine impurity. As with other screening regulatory values (such as the ICH M7 Threshold of Toxicological Concern), the CPCA is conservative and can be considered a *de minimis* risk management framework. In cases where a nitrosamine drug substance-related impurity (NDSRI) is present below the CPCA limit, the framework provides resolution from a toxicological perspective (i.e., no further toxicology studies are required). Where an NDSRI is above the CPCA limit, the framework provides for the initiation of additional activities (i.e., the CPCA is not the only possible limit). Read-across approaches are described in both the CPCA and M7 guidance and can provide a limit with more specific applicability than the general model. The use of available experimental data (*in vitro* or *in vivo*), is valuable in order to provide an even more specific limit. The CPCA provides a framework; however, data should permit changing the AI from initial structural assessment, based on increasing data, to ultimately increase precision of the AI.

## Review article

### [Rodent estrous cycle pattern: Harmonizing the cycle evaluation and interpretation](#)

Shivakumar Holalagoudar, Susan Kisielewski, Austin Martini, Kamin Johnson, ... Sonja Brosel

Article 105768

発情周期は内分泌かく乱物質の観点から敏感なエンドポイントであり、げっ歯類の生殖毒性試験に含まれる。本稿では、発情周期のタイミング測定法と、試験機関が発情周期の日数を評価するために採用する異なるアプローチについて検討した。4日周期の発情周期を数える方法に大きな差異は認められない。しかし、発情期(E)段階が長期化するケースでは、試験機関間で周期の計数方法が異なり、結果の誤解釈や不正確な結論につながる可能性がある。発情周期内に2~3日の長期発情期が複数回出現する現象については説明が必要である。したがって、以下の提案を行う: 1) 通常の4/5日周期についてはOECDガイダンス文書に従う、2) 現行文書では前発情期(P)で終了しその後発情期(E)が1回以上続く5日周期について不明確であるため、OECD文書の更新を推奨する、3) 5日間周期におけるP後の2回のE発現、および3回連続するE発現は異常とみなすべきである、4) 初回周期の初回E発現前段階、または最終周期の最終E発現後(5日間周期の最終P)の段階は完全な周期とはみなすべきでない。さらに、周期カウント手法の調和に向けた協働を呼びかける。

## Abstract

The estrous cycle is a sensitive endpoint from an endocrine disruptor perspective and is included in rodent reproductive toxicity studies. In this paper, the methods for estrous cycle timing and different approaches followed by testing laboratories for evaluating the days of the estrous cycle were reviewed. No major differences are identified for counting 4-day estrous cycle. However, when extended episodes of estrus (E) stages occur, the cycle counting differs between testing laboratories potentially resulting in misinterpretation and inaccurate outcome. Appearance of extended episodes of two to three E in an estrous cycle need explanation. Therefore, the following are proposed, 1) follow OECD guidance document for normal 4/5 day cycles, 2) recommends an update of the OECD document as in the current one it is unclear for a 5-day cycle ending with Proestrus(P) followed by episode(s) of estrus(E), 3) two episodes of E after P in a 5-day cycle and three consecutive episodes of E should be considered abnormal, and 4) stages prior to first E of the first cycle or after last E (last P of a 5-day) of last cycle should not be assumed a complete cycle. Additionally, call for collaboration is made to harmonize the cycle counting approach.

## Review article

### [Global regulatory considerations and practices for tumorigenicity evaluation of cell-based therapy](#)

Dehu Dou, Jing Lu, Jinhui Dou, Yan Huo, ... Xijing Chen

Article 105769

[View PDF](#)

細胞ベースの治療法は「生きた薬」として、固有の複雑性と不均一性を有する。腫瘍形成能の評価は、細胞ベース治療の安全性評価において極めて重要な側面である。hESC や hiPSC などの幹細胞ベース治療では、最終製品に残存未分化細胞が含まれる可能性があり、これらは高い増殖・分化能を有するため、生体内での腫瘍形成リスクをもたらす。さらに、細胞の腫瘍形成リスクには、細胞の由来、表現型、分化状態、増殖能、ex vivo 培養条件、ex vivo 処理方法、投与部位、投与経路も影響を及ぼす。腫瘍形成能評価では、設計の複雑性と多因子的な影響を考慮する必要がある。一部既存の市販製品および開発中の製品を分析・要約し、実務経験と組み合わせた結果、細胞の腫瘍形成性に関する要件や実践は世界的に多くの相違点があることが判明している。規制要件も地域によって異なり、申請者の申告要件に関するガイダンスや支援は、製品特性や規制上の考慮事項と併せて検討する必要がある。本稿では主要規制当局の腫瘍形成性に関する要件を包括的にまとめる。現在、技術的実施ガイドラインに関する世界的な規制上の合意はなく、評価システムのための定量化や標準化の手段も確立されていない。しかし、規制要件と業界慣行の要約に基づき、文献調査および代表的な市販製品の腫瘍形成性戦略の分析を通じて、腫瘍形成性評価の基本的な焦点と評価戦略が概ね明らかになっており、様々な細胞ベース治療製品の腫瘍形成性設計の参考となる。

## Abstract

Cell-based therapy, as a “living drug”, possesses inherent complexity and heterogeneity. Tumorigenicity evaluation is a crucial aspect of safety assessment for cell-based therapies. Stem cell-based therapies such as hESCs and hiPSCs, may contain residual undifferentiated cells in final product, which have a high potential for proliferation and differentiation, posing a risk of tumor formation in vivo. Additionally, the source, phenotype, differentiation status, proliferative capacity, ex vivo culture conditions, ex vivo processing methods, injection site, and route of administration also influence the tumorigenicity risk of the cells. Tumorigenicity evaluation needs to consider the complexity of design and multifactorial influences. Through the analysis and summary of partial existing marketed and under-development products, combined with practical experience, it is found that there are many differences in requirements and practices related to cell tumorigenicity globally. Regulatory requirements also vary, and guidance and support for applicants' declaration requirements in different regions need to be considered in conjunction with product characteristics and regulatory considerations. This article comprehensively summarizes the requirements of tumorigenicity from main regulatory agencies. Currently, there is no unified global regulatory consensus on technical implementation guide, measures for quantitation or standardization have not been established for evaluation systems. However, based on regulatory requirements and industry practice summaries, through literature research and analysis of tumorigenicity strategy of representative marketed products, the basic focus, and evaluation strategies for tumorigenicity assessment have been preliminarily clarified, providing a reference for the tumorigenicity design of variety of cell-based therapy products.