

[Editorial Board](#)

Article 105790

[View PDF](#)

Research article

[Control performance of Amphibian Metamorphosis Assays with *Xenopus laevis*](#)

James R. Wheeler, Raechel Puglisi, Adriana C. Bejarano, Zhenglei Gao, ... Michelle R.

Embry

Article 105773

[View PDF](#)

両生類変態試験(AMA)は、化学物質と両生類甲状腺系との潜在的相互作用を評価する生体内スクリーニング法である。オタマジャクシを21日間曝露後、7日目および試験終了時に発生・成長を評価する。本論文は、米国環境保護庁(EPA)内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムの試験指示を満たすために実施された研究データを示す。データ評価記録を用いて、異なる研究所で実施されたAMAにおける対照群の変動性と生物学的エンドポイントの性能を比較し、最近の研究で補足した。7つの異なる研究所による52件の研究を対象に、AMAエンドポイント解析の統計的検出力と、歴史的対照データ(HCD)がエンドポイントの根拠に基づく解釈を支援できるかを検証した。HCDは検証後のアッセイ性能理解に活用可能である。本分析では、試験ガイドラインの性能基準解釈における柔軟性の必要性が明らかになった。これには分析変動性の許容範囲や後期段階動物の統計解析が含まれる。さらに、飼料管理法や試験開始用動物群の選定基準に関する追加ガイダンスが提案される。データ解釈を改善し、AMA実施における脊椎動物使用数を削減する可能性のあるガイドライン改良案を特定し議論する。

The amphibian metamorphosis assay (AMA) is an *in vivo* screen to assess potential interactions of chemicals with the amphibian thyroid system. Tadpoles are exposed for 21-days, then assessed for development and growth after 7 days and at test termination. This paper presents data from studies performed to satisfy test orders from the US EPA's Endocrine Disruptor Screening Program. Data Evaluation Records were used to collate the control variability and performance of biological endpoints in AMAs conducted in different laboratories, then supplemented with recent studies. We examine the statistical power of AMA endpoint analysis and assess whether historical control data (HCD) can assist evidence-based interpretation of the endpoints, with 52 studies from 7 different laboratories. HCD can be used to understand assay performance post validation.

The analysis identifies some need for flexibility in the interpretation of the Test Guidelines' performance criteria, including latitude with analytical variability and statistical analysis of late-stage animals. Additionally, more guidance is suggested for feed regiments and the selection criteria for batches of animals to initiate the assay. Potential Guideline refinements that improve interpretation of the data and have potential to reduce the number of vertebrate animals used in the conduct of AMAs are identified and discussed.

Research article

[Comprehensive extractables and leachables sensitization analysis and practical application of a risk-based approach to sensitization assessment for parenteral drug products](#)

Patricia Parris, Geraldine Whelan, Martyn L. Chilton, Claire Beaumont, ... Lee Nagao
Article 105776

[View PDF](#)

抽出物・溶出物安全性情報交換(ELSIE)コンソーシアムは、製品品質研究所(PQRI)の抽出物・溶出物データセット(Johnson et al., 2024; Product Quality Research Institute, 2021)を追加することで、Parris et al. (2023) の感作性ポテンシー分析を拡充した。この包括的な E&L データセットの分析では、化学物質の 5% (407 中 20) が実験結果により示された、または強力な(強いもしくは極度の)感作剤であると予測された。これは、強力な感作剤は低頻度で発生し、医薬品中の溶出物として日常的に観察されないという従来の結論を支持するものである。E&L データセット全体における感作性の発生率を考慮することで、潜在的な溶出物質が ICH M7 の生涯未満曝露閾値(1~10 年>曝露:10 μ g/日、1~12 カ月>曝露:20 μ g/日、1 カ月<曝露:120 μ g/日)および非変異原性 ELSIE 閾値(それぞれ 10 年以上~生涯、1~10 年、1 年以下のヒト曝露に対する 35、110、180 μ g/日)(Masuda-Herrera et al., 2022)を超える可能性の確率が検討された。M7 および ELSIE の閾値は、感作誘導の $\geq 95\%$ をカバーすることが予想され、安全懸念閾値(SCT)の設定にこれらの閾値を使用することを支持している。

The Extractables and Leachables Safety Information Exchange (ELSIE) Consortium added to the sensitization potency analysis of Parris et al. (2023) by including the Product Quality Research Institute (PQRI) extractable and leachable dataset (Johnson et al., 2024; Product Quality Research Institute, 2021). This analysis of the comprehensive E&L dataset showed 5% of chemicals (20/407) had experimental results demonstrating or were predicted to be potent (strong or extreme) sensitizers, supporting the previous conclusion, that potent sensitizers are of low prevalence and are not routinely observed as leachables in pharmaceutical products. By accounting for

prevalence of sensitization in the overall E&L dataset, the probability of any potential leachable being more potent than the less than lifetime ICH M7 (10, 20, and 120 µg/day for human exposure of >1–10 years, >1–12 months, and <1 month respectively) and non-mutagenic ELSIE threshold values (35, 110, and 180 µg/day for human exposures of >10 years to lifetime, >1–10 years, and ≤1 year respectively) (Masuda-Herrera et al., 2022) was considered. The M7 and ELSIE thresholds are anticipated to provide ≥95% coverage of induction of sensitization, supporting the use of these thresholds to set the Safety Concern Threshold (SCT).

Research article

[Comparison of carbonyls and tobacco-specific nitrosamines in aerosols of heated tobacco products and conventional cigarette smoke using both targeted and untargeted analytical methods](#)

Hsiang-Tsui Wang, Ping-Huai Wang, Chun-Yu Chen, Tsung-Yun Liu, Han-Hsing Tsou
Article 105786

たばこの煙(CS)は有害物質に曝露させ、慢性肺疾患の原因となる。加熱式たばこ製品(HTP)は、燃焼ではなく加熱による有毒物質の排出量が少ないため、より安全な代替品として販売されている。しかし、HTPはCSには存在しない特有の有害物質を生成する可能性がある。液体クロマトグラフィー/イオン移動度-四重極飛行時間型質量分析計(UPLC-MS/MS)を用いた標的分析と、UPLC-QToF および Progenesis® QI ソフトウェアを用いた非標的分析により、カルボニル化合物およびタバコ特異的ニトロソアミン(TSNA)の排出量を比較した。標的分析により、HTP エアロゾル排出物はCSと比較して有害化合物の含有量が有意に低く、11種のカルボニル化合物で8.7%~91.6%、4種のTSNAで85.7%~95.4%の低減が確認された。非標的分析では、HTPと従来型たばこの双方に25種のカルボニル化合物と7種のニトロソアミンが同定され、アセトイン、ジメチルベンズアルデヒド、フルフラール、ジイソプロパノールニトロソアミン(DIPN)がHTPで比較的高い濃度で検出された。非標的方法には不確実性が伴うものの、これらの知見はHTPと従来型たばこの化学的差異を明確に示している。HTP使用の健康影響を完全に理解するには、長期研究が不可欠である。

Cigarette smoke (CS) exposes users to harmful substances, contributing to chronic lung diseases. Heated tobacco products (HTPs) are marketed as safer alternatives due to their lower toxicant emissions from heating rather than burning tobacco. However, HTPs may produce unique toxicants that are not found in CS. The emissions of carbonyls and tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) were compared using targeted analysis using liquid chromatography/ion mobility-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and untargeted analysis with UPLC-QToF and Progenesis® QI software. Targeted analysis revealed that HTP aerosol emissions contain significantly lower levels

of harmful compounds compared to CS, with reductions of 8.7%–91.6% in 11 carbonyls and 85.7%–95.4% in four TSNAs) Untargeted analysis identified 25 carbonyls and seven nitrosamines in both HTPs and conventional cigarettes, with acetoin, dimethylbenzaldehyde, furfural, and diisopropanolnitrosamine (DIPN) found at relatively high levels in HTPs. While untargeted methods introduce some uncertainty, these findings underscore distinct chemical differences between HTPs and conventional cigarettes. Long-term studies are essential to fully understand the health implications of HTP use.

Research article

[Applicability of the *in vitro* skin irritation methods \(EpiSkin™, EpiDerm™ SIT\) to organosilicon-based substances](#)

Carole Forlini, Farah Koraichi-Emeriau, Barbara G. Schmitt, Wendy Koch, ... Dorothea Eigler

Article 105778

[View PDF](#)

現在、再構築ヒト表皮モデル(OECD TG 439)が、皮膚刺激性を正確に予測する手段として、生体ウサギ試験(OECD TG 404)の単独代替法として使用可能であることが広く認められている。多くの法規制では、第一段階として *in vitro* 法を使用することが法的要件として導入されている。本ガイドラインの検証過程では、これらの方法が有機ケイ素系物質に適用可能かどうかは評価されなかった。したがって、本研究の目的は、EpiSkin™および EpiDerm™ SIT *in vitro* 法が有機ケイ素系物質に適用可能かどうかを評価することである。10 物質を評価し、結果を既存のウサギデータと比較した。データは、両試験法とも *in vivo* 皮膚刺激性ポテンシャルを正確に予測できず、予測能力が試験ガイドラインの最低要件を下回っていることを示した。両モデルが一致した結果を示したのは、わずか 60%の症例であった。この高い不一致率を説明するための複数の仮説を検討したが、成功しなかった。EpiDerm™ SIT が 100%の感度を示したことから、有機ケイ素化合物に対して新たな段階的試験戦略を提案する。具体的には、EpiDerm™ SIT から開始し、陽性結果の場合に EpiSkin™を続行する。この適応戦略は保護性を維持しつつ、不要な動物試験を回避するものである。

It is now widely accepted that the reconstructed human epidermis models (OECD TG 439) can be used as a standalone replacement of the *in vivo* rabbit assay (OECD TG 404) to accurately predict skin irritancy. Many legislations have now introduced the legal requirement to use *in vitro* methods as the first step. The applicability of these methods to organosilicon-based substances was not evaluated during the validation of this guideline. Therefore, the aim of the current work was to assess the applicability of EpiSkin™ and EpiDerm™ SIT *in vitro* methods for organosilicons. Ten substances were

evaluated, and results were compared with existing rabbit data. The data showed that both test methods failed to accurately predict the *in vivo* skin irritation potential, with predictive capacities below the minimum test guideline requirements. The two models delivered consistent results in only 60% of the cases. Several hypotheses were explored to explain this high rate of discordance without success. As EpiDerm™ SIT showed 100% sensitivity, a new stepwise testing strategy is proposed for organosilicons consisting of starting with EpiDerm™ SIT, following by EpiSkin™ in case of positive outcome. While keeping protective, this adapted strategy avoids unnecessary animal testing.

Review article

[Accurate regulatory classification of chemical respiratory allergens: The case for robust characterisation of causation](#)

Mark A. Pemberton, Ian Kimber

Article 105785

[View PDF](#)

職業健康基準、労働者の安全、効果的な規制分類は、職業性喘息の特徴付け、アレルギー性喘息・刺激誘発性喘息・作業悪化性喘息の鑑別、ならびに呼吸器系化学アレルギーの正確な同定に依存する。化学的呼吸器アレルギーを正確に同定し、規制分類の確固たる根拠を提供できる *in silico*, *in vitro*, *in vivo* の実験手法は、単独でも組み合わせでも存在しない。IgE 抗体測定や皮膚プリックテストはタンパク質に対するアレルギーを特徴づけられるが、化学的呼吸器アレルギーに対するアレルギーは特定できない。したがって、原因の特定と職業性喘息の正確な規制分類は、臨床歴と職場歴の特性評価、および現行ガイドラインとベストプラクティスに準拠した特定の吸入負荷試験に依存する。本稿は、職業性喘息症例における因果関係の正確な特徴付けが、正確な分類と強固な規制を確保し、臨床・実験研究の健全な基盤を促進する上で重要であることを検討する。因果関係の帰属を混乱させる主要な問題を浮き彫りにする、選定された臨床症例研究に関する解説を提供する。より強固な規制実践の基盤となり得る職業性喘息の臨床調査の設計、実施、解釈に関する具体的な提言を行い、化学的呼吸器アレルギーのより信頼性の高い同定を可能とする。

Occupational health standards, worker safety and effective regulatory classification relies upon characterisation of occupational asthma and discrimination between allergic asthma, irritant-induced asthma, and work-exacerbated asthma, and the accurate identification of chemical allergens of the respiratory tract.

No *in silico*, *in vitro* or *in vivo* experimental method can, either alone or in combination, accurately identify chemical respiratory allergens and provide a sound basis for regulatory classification. Measurement of IgE antibody and skin prick testing can

characterise allergy to proteins, but not to chemical respiratory allergens.

Therefore, characterisation of causation and accurate regulatory classification of work-related asthma relies upon characterisation of clinical and workplace histories and specific inhalation challenge tests conforming to current guidelines and best practice.

This manuscript reviews the importance of accurate characterisation of causation in cases of work-related asthma to ensure accurate classification and robust regulation, and to promote a sound basis for clinical and experimental research. Commentaries on selected clinical case studies are provided that highlight key issues that confound attribution of causation. Specific recommendations are made regarding the design, conduct and interpretation of clinical investigations of work-related asthma that could provide a basis of more robust regulatory practice, and the more reliable identification of chemical respiratory allergens.

DeepL translation / AEO Trial