

## [Editorial Board](#)

Article 105823

[View PDF](#)

## Discussion

### [Points to consider for revising the ICH S7A guideline on safety and secondary pharmacology](#)

Jean-Pierre Valentin, Derek Leishman

Article 105795

ICH S7A 安全性薬理学ガイドラインは概ねその目的を達成したものの、残存する有害薬物反応および治験中止の一部は、安全性および二次薬理的評価における不備に起因する可能性がある。科学技術、医薬品開発パラダイム、規制実務の進展に伴い、これらの限界に対処するため ICH S7A の見直しと進化が必要である。2025 年末までに予定される ICH S7B Q&A の完成は、その成果を ICH S7A と統合し、包括的でモダリティに依存せず持続可能な枠組みを構築する機会を提供する。このような統合により、ガイダンスの効率化、利便性の向上、世界的な規制期待の整合化が図られる。本改訂案は、有害事象の定義、ヒト関連 in vitro・in silico モデルの統合、最先端 in vivo プラットフォームの採用など、安全性および二次薬理学の主要側面に対処することを目的とすべきである。さらなる検討事項としては、モデルおよびアッセイの検証に関する原則の策定、統合リスク評価フレームワークの推進、ならびに証拠の重み付けアプローチの組み込みが含まれるべきである。改訂ガイドラインでは、新たなアプローチ手法による動物試験への依存度低減を図りつつ、進化する治療法に適応することで持続可能な実践を強調する。本改訂は、医薬品候補のリスク・ベネフィット評価の強化、臨床モニタリングの精緻化、規制当局の受容促進、医薬品開発の効率化を目指す。この包括的な更新は、医薬品安全性評価の最適化だけでなく、業界の実践を現代の科学的進歩と倫理的配慮に整合させ、治療イノベーションのためのより強固かつ効率的な経路を確保する可能性を秘めている。

## Abstract

Although the ICH S7A guideline on safety pharmacology largely achieved its objective, a proportion of remaining adverse drug reactions and attrition can be attributed in part to gaps in safety and secondary pharmacology assessments. Advances in science, technology, drug development paradigm and regulatory practices necessitate revisiting and evolving ICH S7A to address these limitations. The anticipated completion of the ICH S7B Q&As by end of 2025 provides an opportunity to integrate its outcomes with ICH S7A into a comprehensive, modality-agnostic sustainable over time framework. Such consolidation could streamline guidance, enhance usability, and align regulatory

expectations globally. This proposed revision should aim to address key aspects of safety and secondary pharmacology, including the definition of adversity, the integration of human-relevant *in vitro* and *in silico* models, and the adoption of state-of-the-art *in vivo* platforms. Further considerations should include the development of principles for model and assay validation, the promotion of integrated risk assessment frameworks, and incorporation of weight of evidence approaches. Revised guideline would also emphasize sustainable practices by adapting to evolving therapeutic modalities, while reducing reliance on animal testing through New Approach Methodologies. The revision seeks to enhance the benefit-risk evaluation of drug candidates, refine clinical monitoring, foster regulatory acceptance, and streamline drug development. This comprehensive update has the potential to not only optimize drug safety evaluations but also to align industry practices with modern scientific advancements and ethical considerations, ensuring a more robust and efficient pathway for therapeutic innovation.

## Research article

### [Next generation risk assessment of hair dye HC yellow no. 13: Ensuring protection from liver steatogenic effects](#)

Sara Sepehri, Dinja De Win, Anja Heymans, Freddy Van Goethem, ... Tamara Vanhaecke  
Article 105794

[View PDF](#)

本研究では、動物を用いない次世代リスク評価(NGRA)の原則を採用し、2.5%(w/w)HC イエローNo.13 (HCY13)ヘアカラー剤の反復経皮曝露の安全性を評価した。複数のインシリコツールが一貫して肝毒性の可能性を示唆したことから(これは肝脂質代謝を阻害することが知られているHCY13のトリフルオロメチル基に起因すると考えられる)、評価の主要作用機序として肝脂肪症が選択された。AOPに基づく*in vitro*試験を実施し、ヒト幹細胞由来肝細胞を72時間にわたり様々な濃度のHCY13に曝露した。脂質代謝関連マーカー遺伝子11種(AHR, PPARA, LXRA, APOB, ACOX1, CPT1A, FASN, SCD1, DGAT2, CD36, PPARG)の発現量と、脂肪変性の特徴的表現型であるトリグリセリド蓄積量を測定した。各バイオマーカーの*in vitro*出発点(PoDNAM)はPROASTソフトウェアを用いて算出した。GastroPlus 9.9を用いた生理学的薬物動態(PBPK)モデルにより、HCY13の肝臓内濃度(C<sub>max</sub> liver)は4~20 pMと推定された。全てのPoDNAM値は予測されたC<sub>max</sub>肝値を大幅に上回っており、2.5%(w/w)のHCY13が想定条件下で肝脂肪症を誘発する可能性は低いことを示唆している。本研究は、AOPに基づく*in vitro*試験と計算モデルを統合したNGRAの有用性を実証し、動物実験なしに人間の健康を保護し規制上の意思決定を支援するものである。

## Abstract

This study employs animal-free Next Generation Risk Assessment (NGRA) principles to evaluate the safety of repeated dermal exposure to 2.5% (w/w) HC Yellow No. 13 (HCY13)

hair dye. As multiple *in silico* tools consistently flagged hepatotoxic potential, likely due to HCY13's trifluoromethyl group, which is known to interfere with hepatic lipid metabolism, liver steatosis was chosen as the primary mode of action for evaluation. AOP-guided *in vitro* tests were conducted, exposing human stem cell-derived hepatic cells to varying HCY13 concentrations over 72 h. The expression of 11 lipid metabolism-related marker genes (*AHR*, *PPARA*, *LXRA*, *APOB*, *ACOX1*, *CPT1A*, *FASN*, *SCD1*, *DGAT2*, *CD36*, and *PPARG*) and triglyceride accumulation, a phenotypic hallmark of steatosis, were measured. PROAST software was used to calculate *in vitro* Points of Departure (PoD<sub>NAM</sub>) for each biomarker. Using GastroPlus 9.9, physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models estimated internal liver concentrations (C<sub>max liver</sub>) of HCY13, ranging from 4 to 20 pM. All PoD<sub>NAM</sub> values significantly exceeded the predicted C<sub>max liver</sub>, indicating that HCY13 at 2.5% (w/w) is unlikely to induce liver steatosis under the assumed conditions. This research demonstrates the utility of NGRA, integrating AOP-based *in vitro* assays and computational models to protect human health and support regulatory decision-making without animal testing.

## Research article

### [Interpretable machine learning unveils key predictors and default values in an expanded database of human \*in vitro\* dermal absorption studies with pesticides](#)

D. Sarti, J. Wagner, F. Palma, H. Kalvan, ... M. Le Bras

Article 105801

[View PDF](#)

皮膚は、作業員、労働者、居住者、および傍観者にとって植物保護製品への曝露の主な経路である。農薬曝露を評価するには、経皮吸収の評価が重要である。リスク評価の初期アプローチでは、既定の経皮吸収値を使用するか、異なる製剤の実験結果からのリードアクロスデータを適用する。このため、ブラジルに焦点を当てつつもこれに限定されない非経口農薬リスク評価を支援するため、本プロジェクトでは解釈可能な機械学習技術を用いて、25種類の製剤タイプと248種類の有効成分を複数濃度で網羅する759件のGLP準拠ヒト皮膚経皮吸収試験を評価した。ベイズ加法回帰木(BART)手法により、経皮吸収予測においてLog Powと分子量が最も重要であることが示された。両パラメータは相互に、また水系・有機溶媒系製剤群や試験形態(原液・希釈液)との間で中程度の相互作用不確実性を示した。各製剤グループにおけるデフォルト値は、ブートストラップ法による計算を通じて、指定された分位点に対するノンパラメトリック信頼区間の上限を用いて決定された。提案値は95パーセンタイルに対する95%信頼区間の上限に対応する:濃縮液では有機溶剤系が10%、水性系が4%、固形製剤が3%。希釈剤については、有機溶剤ベース製剤で42%、水ベース製剤で37%、固形製剤で39%である。実験データから得られた有機溶剤ベースの皮膚吸収値は、固体および水ベースの製剤の保守的な代替値として使用できます。特定の製剤タイプの高濃度スプレー希釈液について実験データが利用

できない場合、2～5 倍の濃度差に対する比例補正が提案されますが、これはそれぞれの製剤グループのデフォルト値に制限されます。

## Abstract

The skin is the main route of exposure to plant protection products for operators, workers, residents, and bystanders. Assessing dermal absorption is key for evaluating pesticide exposure. The initial approach to risk assessment involves using default dermal absorption values or applying read-across data from experimental results from different formulations. In this way, to support non-dietary pesticide risk assessment focused but not limited to Brazil, this project evaluated 759 GLP-compliant *in vitro* human skin dermal absorption studies covering 25 formulation types and 248 active substances at multiple concentrations using interpretable machine learning techniques. Bayesian Additive Regression Trees – BART method indicated that Log Pow and molecular weight have the highest importance when predicting dermal absorption; both parameters exhibit moderate interaction uncertainty within each other and with formulation groups water-based and organic-solvent based and with tested form (concentrates or dilutions). The default values for each formulation group were determined using the upper bound of a non-parametric confidence interval for a specified quantile, with calculations conducted via bootstrapping methods; the proposed values correspond to the upper limit of the 95% confidence interval for the 95th percentile: for concentrates, 10% for organic-solvent based, 4% for water-based and 3% for solid formulations. For dilutions, 42% for organic-solvent based, 37% for water-based and 39% for solid formulations. Organic-solvent based dermal absorption values from experimental data can be used as conservative surrogates for solid and water-based formulations. When no experimental data is available for higher spray dilutions of a given formulation type, a pro-rated correction is proposed to a 2 to 5-fold concentration difference, limited to the respective formulation group default value.

## Research article

[No toxic effects or interactions between aflatoxin B<sub>1</sub> and zearalenone in broiler chickens fed diets at China's regulatory limits](#)

Wanjun Zhang, Yongpeng Jin, Ying Liu, Ruiqi Tan, ... Yiqiang Chen

Article 105799

現在、中国など複数の国では、動物飼料中の 6 大マイコトキシンに対する規制値が設定されている。しかし、これらの規制値は主に単一マイコトキシン曝露を想定したものである。複数のマイコトキシンによる同時汚染はますます一般的になっており、同時曝露は相加的な毒性作用を引き起こす可能性がある。本研究では、飼料にマ

イコトキシシ標準物質を添加し、中国規制値におけるアフラトキシシ B1 (AFB1) とゼアラレノン (ZEA) の単独および併用汚染が、ブロイラーの成長性能、酸化ストレス、血清生化学、免疫指標、腸管形態、肝臓および腎臓の組織病理に及ぼす影響を調査することを目的とした。生後 1 日の AA 種雄性ブロイラー 432 羽を無作為に 4 つの処理群に割り当て、各群は 18 羽 × 6 反復で構成した。対照群には基本飼料を与え、実験群には基本飼料に 10  $\mu$ g/kg の AFB1、500  $\mu$ g/kg の ZEA、または両者の混合物を添加した。実験期間は 35 日間であった。結果から、成長成績、酸化損傷マーカー、血清生化学、サイトカインレベル、腸管健康状態、肝臓および腎臓の組織病理学的評価において、群間で有意な差は認められなかった。さらに、2 つのマイコトキシシ間の毒性相互作用も観察されなかった。これらの結果を総合すると、将来の評価では、飼料安全基準の見直しと策定に資するため、より広範なマイコトキシシの複合毒性効果を考慮すべきであることが示唆される。

### Abstract

Currently, several countries such as China have established regulatory limits for six major mycotoxins in animal feed. However, these limits are primarily designed for single mycotoxin exposure. Co-contamination with multiple mycotoxins is increasingly common, and simultaneous exposure may lead to additive toxic effects. This study aimed to investigate the effects of individual and combined contamination of aflatoxin B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) and zearalenone (ZEA) at China's regulatory limits on the growth performance, oxidative stress, serum biochemistry, immunity indicators, intestinal morphology, liver and kidney histopathology of broilers by incorporating mycotoxin standards into the feed. A total of 432 one-day-old male AA broilers were randomly assigned to four treatment groups, each consisting of six replicates of 18 birds. The control group received a basic diet, while the experimental groups were supplemented with 10  $\mu$ g/kg AFB<sub>1</sub>, 500  $\mu$ g/kg ZEA, or a combination of both in the basic diet. The experimental period lasted for 35 days. The results revealed no significant differences among the groups in terms of growth performance, oxidative damage markers, serum biochemistry, cytokine levels, intestinal health, or histopathological assessments of the liver and kidneys. Furthermore, no toxic interactions between the two mycotoxins were observed. Taken together, these results suggest that future assessments should take into account the combined toxicological effects of a wider range of mycotoxins to inform the revision and formulation of feed safety standards.

### Research article

[Current nonclinical testing paradigm to allow clinical entry for pharmaceutical drug candidates](#)

Paul Baldrick

Article 105809

医薬品候補物質の初回ヒト臨床試験実施を支持するためには、非臨床安全性試験（薬理学、ADME および毒性学試験）の実施が必要である。4年間（2020～2023年）にわたり、こうした導入を支援するために使用された32の低分子（非がん領域）分子に関する治験薬概要書（IB）の内容から研究パッケージを検証したところ、分子あたり平均38件の非臨床試験が実施されており、薬理学、ADME試験、毒性試験がそれぞれ37%、39%、24%を占めていた。15の低分子抗がん剤の臨床導入を支援するために使用されたIBを調査したところ、同様の数値が得られ、43試験が実施され、それぞれ37%、42%、21%を占めていた。16のバイオ医薬品に関するIBを調査したところ、分子あたり平均19試験が実施され、薬理学試験、ADME試験、毒性試験がそれぞれ84%、5%、11%を占めていた。全体として、低分子およびバイオ医薬品候補薬の両方において、実施された薬理学試験の数はほぼ同数であったが、バイオ医薬品における試験数が約50%少ないのは、ADME試験および毒性試験が大幅に制限されたためである。本稿では、動物使用を削減するために現在の試験パッケージをどのように改良できるか（3Rアプローチ）について論じる。

## Abstract

Nonclinical safety testing (pharmacology, ADME and toxicology studies) needs to occur to support First-In-Human clinical entry for pharmaceutical drug candidates. Examination of the study package from the content of Investigator Brochures (IBs) for 32 small (non-oncology) molecules used to support such entry over a 4-year period (2020–2023) showed that a mean of 38 nonclinical studies were performed per molecule with pharmacology, ADME and toxicology testing contributing 37 %, 39 % and 24 % of the studies, respectively. Examination of IBs used to support clinical entry of 15 small molecule oncology drugs gave similar values of 43 studies contributing 37 %, 42 % and 21 %, respectively. Examination of IBs for 16 biopharmaceuticals showed a mean number of 19 studies per molecule with pharmacology, ADME and toxicology testing contributing 84 %, 5 % and 11 % of the studies, respectively. Overall, for both small molecule and biopharmaceutical drug candidates, similar numbers of pharmacology studies were performed but the approximately 50 % fewer studies for biopharmaceuticals was due to considerably limited ADME and toxicology testing. Comment will be made on how the current study package could be refined (a 3Rs approach) to reduce animal use.

## Research article

### [Ex vivo prediction of the sensitization potential of biocides](#)

Mélanie Mourot-Bousquenaud, Samuel Muller, Amélie Coiscaud, Julianne Mathiot, ...

Fabrice Battais

Article 105812

[View PDF](#)

殺生物剤は職場、特に産業分野や医療分野で広く使用されている。人体への潜在的な危険性から、欧州市場ではその使用が規制されている。特に、曝露回避や被曝従業員の保護を最大化する対策を実施するためには、これらの物質の感作可能性を特定する必要がある。本研究の目的は、職場で使用される24種類の殺生物剤の感作可能性を予測することである。この目的のため、物質に曝露されたマウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) において、2つの共刺激マーカーと4つのケモカインの発現をフローサイトメトリーにより解析した。22物質が濃度依存的に細胞活性化を誘導し、感作物質と特定された。BMDCモデルに基づき、これら物質は4つの効力カテゴリーに分類された: 極度の感作物質6種、強い感作物質12種、中程度の感作物質2種、弱い感作物質2種。極度感作物質に分類されたものを除く全ての殺生物剤は、BMDCにおけるケモカイン分泌の上昇を誘導した。結論として、試験した殺生物剤の大半は潜在的な感作物質として同定された。これらのデータは、予防的な職業環境において、こうした物質を慎重に取り扱う必要性を強調している。

### Abstract

Biocides are widely used in the workplace, mainly in the industrial and healthcare sectors. Because of their potential hazard for human health, their use is regulated on the European market. In particular, the sensitization potential of these substances must be identified in order to implement avoidance of exposure or measures maximizing protection of exposed employees. The objective of this study was to predict the sensitization potential of 24 biocides used in the workplace. For this purpose, the expression of two co-stimulatory markers and four chemokines was analyzed by flow cytometry in murine bone marrow-derived dendritic cells (BMDCs) exposed to the substances. Twenty-two substances induced cell activation with a concentration effect and were identified as sensitizers. Based on the BMDC model, these substances were classified into four potency categories: six extreme sensitizers, twelve strong sensitizers, two moderate and two weak sensitizers. All these biocides, except the ones classified as extreme, induced an upregulation of chemokines secretion in BMDCs. To conclude, the majority of the biocides tested were identified as potential sensitizers. These data underline the need to handle such substances with care in a preventive occupational context.

### Research article

[Reproductive and developmental toxicity assessment of HSK21542, a novel peripherally-restricted kappa opioid receptor agonist in rats and rabbits](#)

Xiaoli Gou, Qidi Ye, Bo Chen, Yu Zheng, ... Ju Wang

Article 105811

HSK21542 は、強力な末梢限定型カッパオピオイド受容体 (KOR) アゴニストであり、現在術後疼痛および掻痒症の治療薬として開発中である。従来のオピオイド (MOR アゴニスト) が生殖系および胚発生に対する毒性作

用で広く知られていることを踏まえ、HSK21542の影響を評価した。結果、HSK21542はラットの雄雌の生殖能および初期胚発生に影響を及ぼさなかった。また、ラットにおいて出生前・出生後の発生毒性の有意な兆候も認められなかった。胚・胎児発生研究では、4 mg/kg/日投与群において胸椎椎体の骨化不全を呈する胎児の発生率が3.5%増加したものの、ラットにおけるHSK21542の血漿中曝露量は無有害影響量(NOAEL)において、ヒト曝露量(1 μg/kg)の82.3倍であった。一方、ウサギの妊娠期間中のHSK21542曝露では、胎児の骨化に軽微な影響を与えるのみで、催奇形性リスクは認められなかった。結論として、HSK21542は胚・胎児の発育結果に軽微な影響のみを与える良好な安全性プロファイルを有している。

### Abstract

HSK21542, a potent and peripherally-restricted kappa opioid receptor (KOR) agonist, is currently being developed to treat postoperative pain and pruritus. Given that conventional opioids (MOR agonists) are widely recognized for their toxicological impacts on the reproductive system and embryonic development, we evaluated the effects of HSK21542 accordingly. The results showed that HSK21542 did not influence male and female fertility or early embryonic development in rats. HSK21542 also did not show significant manifestations of pre- and post-natal development toxicity in rats. In the embryo-fetal developmental study, even though there was a 3.5 % increase in incidence of fetuses with incomplete ossification of thoracic vertebral centrum in the 4 mg/kg/day group, the plasma exposure of HSK21542 in rats at the no observed adverse effect level (NOAEL) was 82.3 times higher than that of human exposure at 1 μg/kg. On the other hand, exposure to HSK21542 during pregnancy in rabbits did not show any teratogenic risk, only causing a minor impact on bone ossification in fetuses. In conclusion, HSK21542 has a favorable safety profile with only minor effects on the embryo-fetal developmental outcomes.

### Research article

#### [In vitro hazard characterization of contaminants migrating from recycled paper food contact materials](#)

Athanasios Kourkopoulos, Dick T.H.M. Sijm, Anastasiya Mircheva, Victoria Claudino Bastos, Misha F. Vrolijk

Article 105816

[View PDF](#)

紙製食品接触材料(FCM)の安全性は公衆衛生にとって極めて重要であり、正確な毒性評価が不可欠である。本研究では、紙製食品接触材料の in vitro 毒性評価において、試料調製法(移行法と抽出法)、肝臓代謝酵素、内因性リガンド、および各種細胞株が及ぼす影響を調査した。毒性学的評価項目には、変異原性、遺伝毒性、潜在的なエストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、芳香族炭化水素受容体活性、ならびに HepG2

および Caco-2 細胞株を用いた肝細胞および結腸腸管上皮バリアに対する細胞毒性が含まれる。2つの調製法を採用した: 欧州委員会規則 (EU) No 10/2011 に基づく移行法と、徹底的なソックスレー抽出法である。抽出法は移行法と比較して異なる毒性学的プロファイルを示し、より多くのエンドポイントで毒性を発現した。これは、化学的同一性や濃度に影響を与える異なるサンプル条件による可能性がある。肝臓代謝酵素の添加はエストロゲン様およびアンドロゲン様活性を変化させた一方、内因性リガンドはエストロゲン性およびアンドロゲン性試験における効力に影響を及ぼした。抽出・移行法と生理学的関連モデルを統合することで、紙製食品接触材料 (FCM) の危険性評価が向上する。具体的には、エストロゲン受容体  $\alpha$  およびアンドロゲン活性試験において、肝臓や腸管上皮などの標的組織を模倣する細胞株を代謝酵素や内因性リガンドと共に組み込むことで、食品接触材料の危険性を包括的に評価する戦略を提供する。

### Abstract

The safety of paper food contact materials (FCMs) is critical for public health, necessitating precise toxicity assessments. This study investigates the impact of sample preparation methods (migration and extraction), liver metabolic enzymes, endogenous ligands, and various cell lines on the in vitro toxicity of paper FCMs. Toxicological endpoints include mutagenicity, genotoxicity, potential estrogenicity, androgenicity, aryl hydrocarbon receptor activity, and cytotoxicity to hepatocytes and the colon intestinal epithelial barrier, using HepG2 and Caco-2 cell lines. Two preparation methods were employed: migration per Commission Regulation (EU) No 10/2011 and exhaustive Soxhlet extraction. Extraction revealed distinct toxicological profiles compared to migration, exhibiting toxicity in more endpoints, potentially due to different sample conditions affecting chemical identity and concentration. The addition of liver metabolic enzymes altered estrogenic and androgenic activity, while endogenous ligands influenced potency in estrogenicity and androgenicity tests. Integrating extraction and migration methods with physiologically relevant models enhances the evaluation of hazards from paper FCMs. This involves incorporating cell lines that mimic target tissues, such as liver and intestinal epithelium, alongside metabolic enzymes and endogenous ligands in estrogen receptor alpha and androgen activity testing, providing a strategy for the comprehensive assessment of hazards in food contact materials.

### Research article

#### [Ethical principles for regulatory risk decision-making](#)

Yadvinder Bhuller, Marc Avey, Raywat Deonandan, Thomas Hartung, ... Daniel Krewski  
Article 105813

[View PDF](#)

リスク評価者、管理者、意思決定者は、多様な人間、環境、動物の健康リスクを評価する責任を負っている。リスク評価と管理の重要な要素は国内外の文書で十分に記述されているものの、リスク意思決定に伴う倫理的問題はこれまで比較的注目されてこなかった。この側面に対処するため、本稿では公正で均衡の取れた公平なリスクベースの意思決定実践を支えるための基本的倫理原則を詳述する。リスク科学・分析、規制科学、公衆衛生の交差点における実践的知見を共有するため、リスク・健康・規制・動物科学分野の専門家及び国際的思考者が招集された。参加型かつ知識移転アプローチを通じ、倫理原則と考慮事項を組み込んだ統合的リスク意思決定モデルが構築され、多様な現代的リスク意思決定・規制文脈に適用された。10の原則—自律性、危害最小化、尊重と信頼の維持、適応性、格差縮小、全体性、公平性と正義、透明性と公開性、ステークホルダー参画、ワンヘルス視点—は、公共部門の価値観と道徳的規範(すなわち倫理)がリスク意思決定に如何に関連するか示すものである。また、これらの原則と考察がさらなる議論や討論を喚起し、健康リスクの特定・評価・管理における倫理適用への認識を高めることを期待する。

### Abstract

Risk assessors, managers, and decision-makers are responsible for evaluating diverse human, environmental, and animal health risks. Although the critical elements of risk assessment and management are well-described in national and international documents, the ethical issues involved in risk decision-making have received comparatively little attention to date. To address this aspect, this article elaborates fundamental ethical principles designed to support fair, balanced, and equitable risk-based decision-making practices. Experts and global thinkers in risk, health, regulatory, and animal sciences were convened to share their lived experiences in relation to the intersection between risk science and analysis, regulatory science, and public health. Through a participatory and knowledge translation approach, an integrated risk decision-making model, with ethical principles and considerations, was developed and applied using diverse, contemporary risk decision-making and regulatory contexts. The ten principles - autonomy, minimize harm, maintain respect and trust, adaptability, reduce disparities, holistic, fair and just, open and transparent, stakeholder engagement, and One Health lens - demonstrate how public sector values and moral norms (i.e., ethics) are relevant to risk decision-making. We also hope these principles and considerations stimulate further discussion, debate, and an increased awareness of the application of ethics in identifying, assessing, and managing health risks.

### Research article

[Cross-taxa extrapolation: Is there a role for thyroid hormone conjugating liver enzymes during amphibian metamorphosis?](#)

Christel R. Schopfer, Franziska Grözinger, Barbara Birk, Nicola J. Hewitt, ... Maike Habekost

化学物質の安全性評価には、ヒトおよび野生生物における内分泌系への攪乱可能性の評価が含まれる。甲状腺ホルモン系は脊椎動物全体で保存された高度な複雑性を示し、規制上重要な分類群(哺乳類および両生類)間の生物学的リードアクロスを可能とする。水生脊椎動物における甲状腺機能障害の可能性は、通常、活性アッセイ(両生類変態アッセイ(AMA)、アフリカツメガエル遊泳胚甲状腺アッセイ)によって調査される。いずれのアッセイも詳細な機序情報を提供するように設計されていないため、作用機序解析は脊椎動物全体での保存性を前提に、哺乳類データに依存することが多い。本稿では、全体的な保存性にもかかわらず、哺乳類と両生類間の生物学的リードアクロスを正当化するためには、変態する両生類におけるTモダリティを詳細に理解する必要性が不可欠であることを詳述する。この目的のために、両生類の発育生理学に関するAMAと、脊椎動物間における機序的保存性に関するTモダリティを再検討する。リードアクロスにおける機序的理解の重要性は、少なくとも1つの代表的な肝酵素誘導物質群に対してAMAが明らかな感受性を示さない事実に基づいて示されている。規制の観点からは、試験戦略の設計や研究結果の解釈における科学的根拠を強化するだけでなく、データギャップを特定し、それによって脊椎動物を用いた試験を最小化する新たなアプローチ法(NAMs)を開発するためにも、より深い機序的理解が必要である。

### Abstract

Chemical safety assessment includes evaluating the potential to disrupt the endocrine system in humans and wildlife. The thyroid hormone system shows high complexity which is conserved across vertebrates, allowing biological read-across between regulatory important taxa, namely mammals and amphibians. Potential thyroid disruption in aquatic vertebrates is typically investigated by activity assays (*Amphibian Metamorphosis Assay (AMA)*, *Xenopus Eleutheroembryo Thyroid Assay*). Since neither assay is designed to provide detailed mechanistic information, mode of action analyses often rely on mammalian data, assuming overall cross-vertebrate conservation. This manuscript elaborates on the imperative that, despite overall conservation, the T-modality in metamorphosing amphibians needs to be understood in detail to justify biological read-across between mammals and amphibians. To this end, we revisit the AMA regarding amphibian developmental physiology, and the T-modality regarding mechanistic cross-vertebrate conservation. The importance of a mechanistic understanding for read-across is showcased based on the AMA's apparent insensitivity to at least one category of prototypical liver enzyme inducers. From a regulatory perspective, deeper mechanistic understanding is needed, not only to strengthen the scientific basis for designing testing strategies and interpreting study results, but also to allow the identification of data gaps and thus development of New Approach Methodologies (NAMs) to minimize vertebrate testing.

## Research article

### [Preclinical safety studies of a SEDDS formulation of the vasorelaxing methanol extract from \*Crataegus rosei\* eggl. Leaves](#)

Diana López-Fitz, Moustapha Bah, Carlos Tomás Quirino-Barreda, Ericka de los Ríos-Arellano, ... Rebeca Rodríguez-Martínez

Article 105815

本研究では、*Crataegus rosei* の葉から得られたメタノール抽出物を自己乳化型薬物送達システム (Cr-SEDDS) として使用する際の安全性を、急性および亜急性毒性試験を通じて評価することを目的とした。急性毒性試験では、雌ラットに単回 300 および 2000 mg/kg 体重 (bw) の経口投与を行い、その後 14 日間の観察期間を設けた。亜急性毒性試験では、雌雄ラットに 300、500、1000 mg/kg bw の経口投与を 28 日間継続した。摂食量、体重、明らかな毒性徴候、死亡例の減少は認められなかった。主要臓器の肉眼的・組織学的剖検、血液化学検査、脂質パラメータ測定、生体測定を実施した。投与群と対照群の臓器において、肝臓・腎臓バイオマーカー値、赤血球・白血球数、構造的変化に有意差は認められなかった。したがって、これらの研究結果は、Cr-SEDDS が体重 1kg 当たり 1000mg までの反復投与において非毒性であることを示した。これらのデータにより、心血管疾患治療のための植物性医薬品の開発に向けた本 SEDDS の生体内薬理学研究を継続するために必要な安全な投与量レベルの確立が可能となる。

#### Abstract

The present study aimed to assess, via acute and subacute toxicity studies, the safety of the use of the methanol extract obtained from *Crataegus rosei* leaves as a self-emulsifying drug delivery system (Cr-SEDDS). For the acute toxicity test, female rats were intragastrically administered single 300 and 2000 mg/kg body weight (bw) doses and followed by an observation period of 14 days. For the subacute toxicity study, female and male rats received a daily 300, 500, and 1000 mg/kg bw dose for 28 days. No decrease in food consumption, body weight, signs of apparent toxicity, or deaths were observed. Macro and microscopic necropsies were performed on the main organs, as were blood chemistry, lipidic parameters, and biometry studies. No significant differences in the levels of liver and kidney biomarkers, the levels of red and white blood cells, or structural alterations were observed in the organs of both the treated and control groups. Therefore, the results of these studies demonstrated that the Cr-SEDDS is non-toxic at repeated doses of up to 1000 mg/kg bw. These data enable the establishment of safe dose levels necessary to continue with *in vivo* pharmacological studies of this SEDDS for the subsequent development of a phytomedicine for the treatment of cardiovascular diseases.

## Short communication

### [Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing \(EPAA\) “New Approach Methodologies \(NAMs\) User Forum Kick-Off Workshop”](#)

Mark T.D. Cronin, Maria T. Baltazar, Tara S. Barton-Maclaren, Ofelia Bercaru, ...

Tomasz Sobanski

Article 105796

[View PDF](#)

欧州動物試験代替法パートナーシップ(EPAA)は、2023年12月7日から8日にかけて、フィンランド・ヘルシンキの欧州化学物質庁(ECHA)において「新手法(NAMs)ユーザーフォーラム キックオフワークショップ」を開催した。本ユーザーフォーラムの目的は、化学物質安全性評価における次世代リスク評価(NGRA)に特に焦点を当て、NAMsの規制利用に関する知見を得ることでした。この目的達成のため、過去のEPAA皮膚感作性ユーザーフォーラムおよび欧州委員会消費者安全科学委員会(SCCS)の知見・経験をまとめた発表が行われました。NAMsの活用事例を示す5件のケーススタディ結果がまとめられた。発表と続く議論を通じて、NAMsの活用に関する全ステークホルダーからの知見と洞察が収集された。NGRAにおけるNAMsの規制利用に関する提言がなされた。具体的には、曝露評価、危険性特定、段階的・標的型試験戦略の採用、NAMデータを用いたリスク評価の実施、NAMsの実践的導入、オミクス技術の利用、能力構築と研修の必要性である。EPAAユーザーフォーラムは、安全性評価担当者が知見と経験を共有する開かれた場を提供した。今後のEPAAユーザーフォーラムの形式とテーマに関する提言も行われた。

#### Abstract

The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) held the “New Approach Methodologies (NAMs) User Forum Kick-Off Workshop”, at the European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland on 7–8 December 2023. The aim of the User Forum was to gain insight into the regulatory use of NAMs, with a particular reference to Next Generation Risk Assessment (NGRA), for chemical safety assessment. To achieve this, presentations summarised the learnings and experiences of previous EPAA Skin Sensitisation User Forums as well as that of the European Commission's Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). The findings of five case studies were summarised that illustrated the use of NAMs. The presentations and subsequent discussions allowed for learnings and insights to be compiled from all stakeholders with regard to the use of NAMs. Recommendations for the regulatory use of NAMs in NGRA were made, namely for exposure assessment; hazard identification; using tiered and targeted testing strategies; performing risk assessment using NAM data; the practical implementation of NAMs; the use of -omics technologies; and the needs for capacity building and training. The EPAA User Forum provided an open platform for safety assessors to share learnings and experiences. Recommendations for the format and

topics of future EPAA User Forums were also made.

#### Review article

### [Propylene oxide derived glycol ethers: A review of the alkyl glycol ethers potential to cause endocrine disruption](#)

Jeffrey R. Kelsey, Shawn Seidel

Article 105442

[View PDF](#)

「プロピレングリコールエーテル(PGEs)」は、プロピレンオキシド(PO)とモノアルコールの反応によって生成される化学溶媒および機能性流体のグループである。PGEs は異なる構造異性体を形成し、分子内の PO 単位数が増えるほど可能な組み合わせが増加する。主要な異性体は二次ヒドロキシル基のみを有し、生殖毒性に関連する酸構造へ代謝されることはできない。グリコールエーテルがヒトの内分泌かく乱物質であるとする主張が公表されている。本レビューでは、内分泌かく乱物質の特定に関する EFSA/ECHA 2018 年ガイダンスに基づくアプローチを用い、プロピレングリコールエーテル物質群全体について入手可能な関連する *in vitro* および *in vivo* データを体系的に評価した。結論として、PGEs が内分泌器官を標的とする、あるいは内分泌経路を攪乱する証拠は認められない。

#### Abstract

The 'propylene glycol ethers' (PGEs) are a group of chemical solvents and functional fluids produced through the reaction of propylene oxide (PO) and a monoalcohol. PGEs form different structural isomers, with possible permutations increasing with the number of PO units in the molecule. The dominant isomers have only secondary hydroxyl groups and are not able to be metabolized to the acid structures that are associated with reproductive toxicity. There have been published claims that glycol ethers are human endocrine disruptors. This review systematically evaluates all the available and relevant *in vitro* and *in vivo* data across the propylene glycol ether family of substances using an approach based around the EFSA/ECHA 2018 guidance for the identification of endocrine disruptors. The conclusion reached is that there is no evidence to show that PGEs target any endocrine organs or perturb endocrine pathways.

#### Review article

### [Enhanced pre- and postnatal developmental toxicity \(ePPND\) study in non-human primates: Necessity, strategic approaches, and critical considerations](#)

Jing Lu, Dehu Dou, Yawen Wang, Jiaao Shu, ... Xinjiang Gong

Article 105814

非臨床開発毒性および生殖毒性(DART)試験は、生殖および発育リスクを特定し、妊婦や妊娠可能性のある女性(WOCBP)などの集団における薬剤の安全性を確保するため、新規医薬品開発において極めて重要な要素である。化学物質のDART評価には、非臨床試験でげっ歯類やウサギが一般的に用いられる。しかし、ほとんどの抗体ベースのバイオ医薬品では、非ヒト霊長類(NHP)が薬理学的に関連性のある唯一の種であり、DART試験にNHPの使用が不可欠である。これらの試験は、厳格な設計要件、複雑なプロトコル、長期にわたるスケジュール、高コストにより、重大な課題をもたらす。試験物質を妊娠20日目から分娩時まで投与する単一の適切に設計されたNHP試験(強化前・出生後発達試験:ePPND試験)は、胚・胎児発達試験(EFD試験)と前・出生後発達試験(PPND試験)を別々に実施するよりも望ましい。本レビューでは、主要規制当局が義務付けるNHPベースのePPND試験の科学的根拠を強調し、先進的手法、主要課題(エンドポイント選定、実験設計の最適化、事例を伴うデータ解釈を含む)、ならびに抗体治療薬全般におけるePPND試験設計の指針について論じる。

## Abstract

Nonclinical developmental and reproductive toxicity (DART) studies are crucial components of novel drug development, as they identify reproductive and developmental risks and ensure drug safety in populations such as pregnant women and women of childbearing potential (WOCBP). Rodents or rabbits are commonly used in nonclinical studies to evaluate DART for chemical compounds. However, for most antibody-based biopharmaceuticals, non-human primates (NHPs) are the only pharmacologically relevant species, necessitating the use of NHPs in DART studies. These studies pose significant challenges due to stringent design requirements, complex protocols, prolonged timelines, and high costs. A single well-designed NHP study, in which the test substance is administered from gestational day 20 until delivery (enhanced Pre- and Postnatal Developmental study, ePPND study), is preferable to conducting separate Embryo-Fetal Developmental (EFD) and Pre- and Postnatal Developmental (PPND) studies. This review highlights the scientific rationale for NHP-based ePPND studies as mandated by major regulatory agencies, discusses advanced methodologies, key challenges (including endpoint selection, experimental design optimization, and data interpretation with case examples), and offers guidance for ePPND design across antibody-based therapeutics.