

[Editorial Board](#)

Article 105849

[View PDF](#)

Editorial Complimentary access

[The Alarming Consequences of Workforce Reductions at the FDA, EPA, NIH and CDC in the United States](#)

Martin van den Berg, Daniel R. Dietrich, Sonja von Aulock, Anna Bal-Price, ... Matthew C. Wright

Article 105827

[View PDF](#)

Research article

[Prevalence and sample sizes in pre-clinical studies](#)

Jenna K. Felli, Derek J. Leishman, Meredith A. Steeves

Article 105817

本研究は、被験者数が固定された研究において、事象の発生頻度と事象の観察頻度の関係を考察する。任意の研究規模において、特定の事象の発生頻度が高まるほど、その事象の発生回数は増加すると予想される。我々は二項分布を用いて、固定規模の研究において様々な発生頻度値の範囲で、少なくとも 1 回の特定事象を観察する確率を特徴付ける。これに基づき、研究規模の拡大に伴う当該確率への限界的影響を検証する。研究対象者を 1 名追加した際の限界的影響を最大化する発生率の値に関する知見を提示する。続いて、事象観察の実現における発生率と標本サイズの相互作用を明示的に特徴づけ、従来の検出力計算とは対照的に、非検出リスクに基づいて研究計画者が研究を設計するための手法を提供する。

Abstract

This work explores the relationship between event prevalence and event observation in the context of a study with a fixed number of subjects. For any given study size, one expects the number of occurrences of a given event to increase as the prevalence of that event increases. We use the Binomial distribution to characterize the likelihood of observing at least one specified event for a fixed sized study over a range of prevalence values. From this, we explore the marginal impact on that likelihood as the study size

increases. We present findings regarding the value of prevalence that maximizes the marginal impact of adding one additional subject to a study. We then explicitly characterize the interaction of prevalence and sample size in yielding event observation and provide a vehicle by which study planners may design studies based on risk of non-detection as opposed to traditional power calculations.

Research article

[Human health risk assessment for exposures to 1,3-butadiene in the United States with input from an independent science advisory panel](#)

C.R. Kirman, G. Boysen, M.J. DiNovi, R. Roy, ... S.M. Hays

Article 105819

[View PDF](#)

1,3-ブタジエン (BD) の潜在的発がん性および非発がん性影響について、入手可能な最良の科学的知見、データ、手法を用いてヒト健康リスク評価を実施した。定量的評価における主要な判断事項について、独立した専門家パネルが意見と助言を提供した。BD バイオマーカーデータは、種間差異、ヒト間変動の定量化、および喫煙曝露の定量化において重要な役割を果たした。本評価では、労働者曝露の可能性に関する 19 のシナリオ (各シナリオには呼吸用保護具使用の影響特性化を含む) と、曝露経路を横断した BD の総合曝露に関する 7 つのシナリオを検討した。BD 曝露による不確実性・変動リスクおよび危険性の特性化にはモンテカルロ法を用いた。本評価の結果は、以下の 3 つの一般的な結論を支持する: (1) 他の曝露源と比較した場合、大気中の BD は米国人口にとって一般的に重要な曝露源ではない; (2) 米国における BD 曝露は、がんまたは非がん性影響の不合理なリスクをもたらすとは予想されない; (3) 現行の OSHA PEL (1 ppm) は、BD 曝露による潜在的ながんリスクおよび非がん性危害から保護するものとみなされる。

Abstract

A human health risk assessment was conducted for potential cancer and noncancer effects of 1,3-butadiene (BD) using best available science, data, and methodologies. An independent panel of experts was engaged to provide input and guidance on key decisions made in the quantitative assessment. BD biomarker data played an important role in quantifying species differences, human variation, and quantifying smoking exposures. The assessment included consideration of nineteen scenarios for potential worker exposures, each of which include characterization of the impact of respirator use, and seven scenarios for aggregate exposures to BD across pathways. Monte Carlo methods were used to characterize uncertainty and variation risks and hazards from exposures to BD. The results of this assessment support three general conclusions: (1)

ambient air is generally not an important source of BD exposure to the U.S. population when compared to other sources; (2) exposures to BD in the US are not expected to pose an unreasonable risk of cancer or noncancer effects; and (3) the existing OSHA PEL of 1 ppm is considered to be protective of the potential cancer risks and noncancer hazards from BD exposures.

Research article

[Reproductive and developmental toxicity screen \(OECD TG 421\) and extended one generation reproductive toxicity study \(OECD TG 443\) of decahydronaphthalene in Sprague Dawley rats](#)

John M. Rogers, Melissa M. Heintz, Laurie C. Haws

Article 105829

[View PDF](#)

工業用溶剤であるデカヒドロナフタレン (DHN) は、Sprague Dawley 系ラットを用いた OECD TG 421 および TG 443 生殖毒性試験で評価された。TG 421 では、経口投与量は 0、100、300、または 1000 mg DHN/kg/日であった。TG 443 では、初期投与量 0、30、100、300 mg/kg/日が試験 30 日目に 0、60、200、600 mg/kg/日に増量された。高用量群の TG 421 雌ラットでは発情周期の乱れが認められ、中・高用量群の母ラットでは着床数および 1 胎仔あたりの仔数減少が観察された。TG 443 の高用量 F0 雌はストレス徴候を示した：体重減少、発情周期障害、副腎重量増加・胸腺重量減少、副腎皮質肥大および胸腺萎縮。これらの影響は中用量群では軽度であった。TG 443 の高・中用量 F0 雌は着床数・1 胎仔数減少および 1 胎仔体重減少も認められた。TG 443 の F1 雌では、F2 仔の数がわずかに少なく、仔の体重も低かった。DHN の生殖への影響は卵巣機能障害を示唆する。TG 443 の中・高用量 F0 雌は明らかなストレス徴候を示し、卵巣はストレスに敏感であることが知られている。したがって、DHN の影響は母体のストレスに起因する二次的なものであり、ヒトには関連性がないと考えられる。

Abstract

Decahydronaphthalene (DHN), an industrial solvent, was evaluated in OECD TG 421 and TG 443 reproductive toxicity studies in Sprague Dawley rats. In the TG 421, oral doses were 0, 100, 300, or 1000 mg DHN/kg/day. In the TG 443, initial doses of 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day were increased to 0, 60, 200, and 600 mg/kg/day on test day 30. High dose TG 421 females exhibited estrous cycle disruption; mid and high dose dams had fewer implantations and pups/litter. High dose F0 females in the TG 443 showed signs of stress: lower body weight, disrupted estrous cycling, higher adrenal and lower thymus weights, adrenocortical hypertrophy and thymic atrophy; these effects were less severe

at the mid dose. High and mid dose TG 443 F0 females also had fewer implantations and pups per litter and lower litter weight. F1 females in the TG 443 had nominally fewer F2 pups and lower litter weight. The reproductive effects of DHN indicate impaired ovarian function. Mid and high dose F0 dams in the TG 443 showed clear signs of stress, to which the ovary is known to be sensitive. Therefore, DHN's effects are considered secondary to maternal stress, and not relevant to humans.

Research article

[Development of internal thresholds of toxicological concern \(iTTC\) for chemicals based on empirical exposures to pharmaceuticals](#)

Toshihide Takeshita, Yuuko Nukada, Shota Nakagawa, Shimpei Terasaka, Masaaki Miyazawa

Article 105832

毒性学的懸念閾値 (TTC) は、毒性学的情報が不十分な化学物質について、統計情報から導出された許容低レベル曝露値を用いるリスク評価手法である。従来、全身毒性に対する TTC は、動物実験における各投与経路の外部投与量の毒性学的エンドポイントから導出されていた。内部 TTC (iTTC) は、TTC の概念を外部投与量から内部投与量へ拡張し、異なる経路による曝露を標準化することで適用範囲を広げる。治療に使用される医薬品の血中曝露に関する情報は、ヒトが耐容できる化学物質レベルを決定するのに役立つ。医薬品の耐容血漿/血清中濃度を毒性学的出発点として、無影響濃度に対する新たな iTTC 値として 0.6 nM が提案された (保守的なリスク評価ではさらなる安全マージンを考慮)。これは累積経験分布を近似する正規分布の 5 パーセンタイル値と、治療用量を無影響用量に変換するための不確かさ係数に基づいている。ヒトが曝露される化学物質の血中濃度を予測し、適切な注意を払って iTTC と比較することは、動物実験に依存しない全身毒性リスク評価の手法として活用できる。

Abstract

The threshold of toxicological concern (TTC) is an approach to risk assessment that uses acceptable low-level exposure values derived from statistical information for chemicals for which insufficient toxicological information exists. Previously, the TTC for systemic toxicity was derived from the toxicological endpoints of the external dose for each administration route in animal studies. Internal TTC (iTTC), which extends the TTC concept from external to internal dosages, expands the scope of application by standardizing exposure via different routes. Information about blood exposure to pharmaceuticals used in treatment can help determine the chemical levels tolerated in humans. Using the tolerated plasma/serum blood drug concentration of the

pharmaceutical as the toxicological point of departure, a new iTTC of 0.6 nM for the no effect concentration were proposed (a conservative risk assessment considers further safety margins). It is based on the 5th percentile values of the normal distribution, which approximates the cumulative empirical distribution, and an uncertainty coefficient to convert the treatment dose to the no-effect dose. Predicting blood concentrations of chemicals to which humans are exposed and comparing them to iTTC with appropriate caution can be used as an approach to risk assessment of systemic toxicity without animal-based testing.

Research article

[A pragmatic workflow for human relevance assessment of toxicological pathways and associated new approach methodologies](#)

Christina H.J. Veltman, Leo T.M. van der Ven, Elena Menegola, Mirjam Luijten

Article 105828

[View PDF](#)

現在、化学物質の安全性評価は主に動物データに基づいている。新たなアプローチ法 (NAMs) に基づく代替試験戦略の採用を求める複数の要因が存在する。しかし、これらの試験戦略の人間への関連性は通常不確実である。このため、規制目的での適用可能性を評価するための調和された受け入れ可能なワークフローが必要となる。本報告書は、毒性経路の人間への関連性および経路の異なる構成要素に関連する NAMs の関連性を評価するために適用可能な、そのようなワークフローを提案する。本ワークフローは、確立された毒性経路を起点とする。当該経路は、有害な結果がヒト健康リスク評価に関連し、かつ十分な証拠の重みを有していることが前提である。ヒト関連性は、経路の異なる構成要素 (ステップ)、類似の有害結果を有するヒト症候群の病態、および定量的側面に関連する 3 つの主要な問いを通じて評価される。後者は種間差と *in vitro-in vivo* 差の両方を包含する。統合された証拠は専門家の判断に基づき、ヒト関連性の支持度として「強い」「中程度」「弱い」に分類される。開発されたワークフローは、子宮内トリアゾール曝露後の頭蓋顔面奇形を説明する AOP への適用を通じた事例研究で検証された。3 つの主要な疑問のうち 2 つについて収集された証拠に基づき、本事例研究は AOP の様々な構成要素と関連する NAMs の両方について、ヒト関連性に対する中程度から強い支持を提供した。さらに、このワークフローは毒性学的経路と関連する NAMs の人間への関連性をより透明性高く科学的に評価する有望な手法であることを実証した。したがって、改善の余地はあるものの、本ワークフローは AOPs および関連 NAMs をヒト健康リスク評価に応用する上で重要な前進であると考えられる。

Abstract

Currently, safety assessments of chemical substances are predominantly based on animal data. Multiple considerations call for the use of alternative testing strategies that are based on new approach methodologies (NAMs). However, the human relevance of these testing strategies is usually uncertain. This necessitates a harmonized and accepted workflow for assessing their applicability for regulatory purposes. This report proposes such a workflow, applicable for assessing the human relevance of a toxicological pathway and the relevance of NAMs related to the different components of the pathway. The workflow starts with an established toxicological pathway, of which the adverse outcome is relevant for human health risk assessment and that has sufficient weight of evidence. Human relevance is assessed through three main questions, related to the different components (steps) of the pathway, the pathology of human syndromes that have a similar adverse outcome, and quantitative aspects. The latter comprise both interspecies differences and *in vitro* – *in vivo* differences. The combined evidence is scored as ‘strong’, ‘moderate’ or ‘weak’ support of human relevance, based on expert judgement. The workflow developed was tested in a case study, through application to an AOP describing craniofacial malformations after *in utero* exposure to triazoles. Based on evidence collected for two of the three main questions, the case study provided moderate to strong support for human relevance of both the various components of the AOP and its associated NAMs. Furthermore, it demonstrated that the workflow is a promising approach that allows for a more transparent scientific evaluation of human relevance of toxicological pathways and associated NAMs. Therefore, despite some areas for improvement, we consider the workflow an important step forward for application of AOPs and related NAMs in human health risk assessment.

Research article

[Mode of action analysis for rat thyroid gland follicular cell tumor formation by MGK-264 and human relevance](#)

Junji Yano, Kensuke Kawamoto, Yukako Shimotsuma, Kohei Matsunaga, ... Hiroyuki Asano

Article 105834

[View PDF](#)

MGK-264 (N-(2-エチルヘキシル)-5-ノルボレン-2,3-ジカルボキシイミド、または N-オクチルピシクロヘプテンジカルボキシイミド) は、殺虫剤の相乗剤であり、発がん性試験において雄の Sprague-Dawley (SD) ラットに甲状腺濾胞細胞 (TFC) 腫瘍を発生させた。本研究の目的は、MGK-264 による TFC 腫瘍誘導の作用機序 (MoA) の可能性とヒトへ

の関連性を評価することである。短期生体内試験において、雄 SD ラットへの MGK-264 投与は、以下の作用を誘導した：- 基質としてチロキシシン (T₄) に対する肝臓 UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 活性の誘導 (UGT 活性) 血清 T₄ レベルの低下、血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルの増加、ならびに発がん性試験で TFC 腫瘍が認められた MGK-264 投与量レベルにおける TFC 肥大を引き起こした。遺伝毒性、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害、ナトリウム/ヨウ化物シンポーター阻害などの他の可能性のある作用機序は除外された。したがって、MGK-264 はフェノバルビタールなどの他の肝臓異物酵素誘導物質と同様に、肝臓 UGT 活性の誘導を経て視床下部-下垂体-甲状腺軸の攪乱を引き起こすことにより、TFC に対して細胞増殖促進作用を有すると結論付けるのが合理的である。文献データは、肝臓異物代謝酵素誘導剤が甲状腺ホルモンおよび甲状腺に及ぼす影響において、ラットとヒトの間に顕著な種間差が存在することを示している。総合的に、MGK-264 によるラット TFC 腫瘍形成の提唱された作用機序は、ヒトにおいて定量的に妥当ではないと考えられる。

Abstract

MGK-264 (N-(2-ethylhexyl)-5-norborene-2,3-dicarboximide or N-octyl bicycloheptene dicarboximide), an insecticidal synergist, produced thyroid gland follicular cell (TFC) tumors in male Sprague-Dawley (SD) rats in a carcinogenicity study. The purpose of this study was to evaluate the possible mode of action (MoA) for TFC tumor induction by MGK-264 and its relevance to humans. In short-term *in vivo* studies, the treatment of male SD rats with MGK-264 resulted in induction of hepatic UDPglucuronosyltransferase (UGT) activity towards thyroxine (T₄) as substrate (UGT activity), a decrease in serum T₄ levels, an increase in serum thyroid stimulating hormone levels, and TFC hypertrophy at MGK-264 dose levels where TFC tumors were noted in the carcinogenicity study. Other possible MoAs such as genotoxicity, thyroperoxidase inhibition, and sodium/iodide symporter inhibition were excluded. Therefore, it is reasonable to conclude that MGK-264 has mitogenic activity on TFCs via induction of hepatic UGT activity followed by perturbation of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, similar to other hepatic xenobiotic enzyme inducers like phenobarbital. Literature data demonstrates that there are marked species differences between rats and humans in the effects of hepatic xenobiotic enzyme inducers on thyroid hormones and the thyroid gland. Overall, the proposed MoA for MGK-264-induced rat TFC tumor formation is considered quantitatively not plausible for humans.

Review article

[Contributions of the joint FAO/WHO expert committee on food additives to](#)

[international food safety: celebrating the 100th meeting of the committee](#)

Diane Benford, Alan Boobis, Richard Cantrill, Peter Cressey, ... Susan Barlow

Article 105833

食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会 (JECFA) は、食品に添加されることを意図された物質、または食品中に存在する可能性のある物質について安全性およびリスク評価を行う国際的な科学委員会である。同委員会はコーデックス委員会ならびに国際連合食糧農業機関 (FAO) および世界保健機関 (WHO) の加盟国に対して助言を行う。2025 年、JECFA は第 100 回会合を開催する。本稿は 1956 年の設立以来の JECFA の活動を概観する。同委員会はこれまでに 660 種以上の食品添加物、105 種の酵素、2500 種の香料、11 グループの天然毒性物質、12 種の金属、25 グループの合成化学汚染物質、および 115 種の動物用医薬品の残留物を評価してきた。委員会は、食品中の化学物質に対する健康基準値の設定、食品中の遺伝毒性・発がん性汚染物質の評価、基準用量分析、体内蓄積量比較の利用、食事曝露評価へのグローバルアプローチなど、食品安全のためのリスク評価手法において国際的に重要な貢献を果たしてきた。JECFA の助言は独立しており、科学的知見に基づく客観的な証拠評価に基づいています。その助言と評価は自由に利用可能なオンラインリソースであり、消費者健康の保護を確保し、安全な食品の国際貿易を可能にする上で極めて重要な役割を果たしています。

Abstract

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) is an international scientific committee that carries out safety and risk assessments on substances that are intended to be added to food or may be present in food. It advises the Codex Alimentarius Commission and the member countries of the Food and Agricultural Organization and the World Health Organization. In 2025, JECFA has its 100th meeting. This paper reviews the work of JECFA since its inception in 1956. The Committee has evaluated over 660 food additives, 105 enzymes, 2500 flavourings, 11 groups of natural toxicants, 12 metals, 25 groups of synthetic chemical contaminants, and residues of 115 veterinary drugs. The Committee has made major contributions internationally on risk assessment methodology for food safety, including the setting of health-based guidance values for chemicals in food, the evaluation of genotoxic and carcinogenic contaminants in food, benchmark dose analysis, use of body burden comparisons, and global approaches to dietary exposure assessment. JECFA advice is independent and based on objective, state-of-the-science assessment of the evidence. Its advice and evaluations are a freely available online resource and play a pivotal role in ensuring the protection of consumer health and enabling the international trade of safe food.

ErratumFree access

[Corrigendum to “The analytical evaluation threshold for inorganic metal extractables and leachables analysis of medical devices” \[Regulat. Toxicol. Pharmacol. 154 \(2024\), 105725\]](#)

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

Article 105831

[View PDF](#)

DeepL translation / AEIC trial