

[Editorial Board](#)

Article 105877

[View PDF](#)

Discussion

[Considerations for use of humanized IgG1/4 Göttingen minipigs in safety assessment of antibody-based therapeutics](#)

Anna Engstrom, Tine Dahlbaek Hannibal, Jerome Egli, Beatrice Gauthier, ... Pramila Singh

Article 105855

2024年5月22日から24日にかけてオランダ・アムステルダムで開催された第16回ミニピッグ研究フォーラム（MRF）において、治療用抗体の安全性評価におけるヒト化IgG1/4 ゲッティンゲンミニピッグ（hGMP）の有用性と限界に関する見解を議論する分科会が開催された。本セッションには、新規バイオ治療薬に適した研究モデルに関心を共有する製薬・バイオテクノロジー企業、CRO（受託研究機関）、学術機関の代表者が参加した。hGMPは、可溶性免疫グロブリン重鎖 $\gamma 1 \cdot \gamma 4$ および免疫グロブリン軽鎖 κ をコードするヒト遺伝子のミニレパートリーを保持するよう遺伝子改変されている。IgG1/4系抗体治療薬の毒性試験におけるhGMPの初期特性評価は2022年に発表され、これらの動物が4種類の治療用抗体のヒト臨床免疫原性を反映することが判明。これにより、非ヒト霊長類に代わる抗体安全性評価の潜在的代替モデルとなり得る可能性が示唆された。しかしながら、hGMPを抗体治療薬の毒性試験に統合する方法を理解するには、追加の背景データと幅広い治療薬に関する経験が必要である。本論評は、分科会における主要な議論点を強調することを目的としており、データギャップの特定、進行中の特性評価の取り組み、抗体ベース治療薬の安全性評価におけるhGMP使用に関する考慮事項などを含む。

Abstract

At the 16th Minipig Research Forum (MRF) held on May 22–24th, 2024 in Amsterdam, The Netherlands, a breakout session was organized to discuss perspectives on the utility and limitations of humanized IgG1/4 Göttingen Minipigs (hGMPs) for safety assessment of therapeutic antibodies. The session was attended by representatives from pharmaceutical and biotech companies, contract research organizations and academia with shared interest in research models suitable for use with novel biotherapeutics.

hGMPs have been genetically modified to carry a mini repertoire of human genes encoding the soluble forms of immunoglobulin heavy chains $\gamma 1$ and $\gamma 4$ and immunoglobulin light chain κ . An initial characterization of hGMPs for the toxicological testing of IgG1/4-based antibody therapeutics was published in 2022 and found that these animals reflected human clinical immunogenicity of four therapeutic antibodies, suggesting they could be a potential alternative to non-human primates for safety assessment of such antibodies. However, additional background data and experience with a broader range of therapeutics is needed to understand how hGMPs can be integrated into the toxicological testing of antibody therapeutics. This commentary aims to highlight key discussion points from the breakout session, including identification of data gaps, ongoing characterization efforts, and considerations for the use of hGMPs for the safety assessment of antibody-based therapeutics.

Research article

[Ninety-day repeated oral toxicity and genetic toxicity studies of powdered *Aurantii Fructus Immaturus*](#)

Soyoung An, Songyeon Kim, Si-Whan Song, Hye-Seon Heo, ... Wan-Seob Cho

Article 105837

未熟橙果 (AFI) は健康増進や様々な疾患の治療に広く生薬として用いられてきたが、その毒性に関する情報はほとんどない。本研究では、粉末状の AFI について一般毒性試験および遺伝毒性試験を実施した。スプルーグ・ドーリー (SD) ラットにおける AFI 粉末の致死量 50% (LD50) は、雌雄ともに 4000 mg/kg 以上であった。0、125、250、500、1000、2000 mg/kg/日の AFI 粉末を用いた 28 日間の反復経口毒性試験では、会陰部の汚れ、被毛の脱落、体重減少などの偶発的な変化が認められた。しかし、これらの変化は対照範囲内であり、用量依存性反応を示さなかったため、投与関連とは考えられなかった。ラットにおける AFI 粉末の 90 日間反復経口毒性試験 (4 週間の回復期間を含む、0、125、250、500、1000、2000 mg/kg/日投与) でも、被毛脱落、MCH および MCV 値の上昇、肝重量の増加など、一部のエンドポイントに有意な変化が認められたものの、治療関連の毒性結果は認められなかった。したがって、ラットにおける AFI 粉末の無毒性量 (NOAEL) は 2000 mg/kg/日であった。最後に、3 種類の遺伝毒性試験を実施した結果、AFI 粉末は遺伝毒性物質ではないことが確認された。

Abstract

Aurantii Fructus Immaturus (AFI) has been widely used as an herbal medicine for health promotion and the treatment of various diseases but there is little information on its toxicity. Herein, we performed general and genetic toxicity studies on the powdered

form of AFI. The lethal dose 50 % (LD₅₀) of AFI powder in Sprague-Dawley (SD) rats was >4000 mg/kg for both sexes. The 28-day repeated oral toxicity study of AFI powders at 0, 125, 250, 500, 1000, and 2000 mg/kg/day showed some occasional changes including soiled perineal region, loss of fur, and weight loss. However, these changes were not considered treatment-related because the values were within the control range and responses were not dose-dependent. The 90-day repeated oral toxicity study with a 4-week recovery period of AFI powders in rats at 0, 125, 250, 500, 1000, and 2000 mg/kg/day also showed no treatment-related toxicity outcomes, although some endpoints showed significant changes such as loss of fur, increased MCH and MCV levels, and increased liver weight. Therefore, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of AFI powders in rats was 2000 mg/kg/day. Finally, a battery of three genotoxicity tests showed that the AFI powder was not a genotoxic material.

Research article

[Not yet nixing rabbit eyes from the six: the TTT is not predicting the full range of in vivo eye irritation classifications for agrochemical formulations](#)

Susanne N. Kolle, Peggy Haase, Britta Wareing, Monika Kemeny, ... Robert Landsiedel
Article 105841

[View PDF](#)

2015年に試験ガイドライン (EIT、OECD 試験ガイドライン (TG) 492) として採用されて以来、EpiOcular™眼刺激性試験は、農薬製剤が眼に対して非刺激性 (化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) に基づくカテゴリー1 および 2 のいずれにも該当しない) であることを確認するための *in vitro* 法として選択されてきた。しかし、重篤な眼損傷 (GHS カテゴリー1) については、牛角膜混濁・透過性試験 (BCOP、OECD TG 437 およびプロトコル修正)、分離鶏眼試験 (ICE、OECD TG 438)、眼刺激性試験 (OECD TG 496)、または鶏卵絨毛尿膜膜試験 (HET-CAM) を含むいずれの *in vitro* 試験法も、*in vivo* で重篤な眼損傷を引き起こすと分類された農薬製剤を正しく特定するのに十分な感度を有することが証明されなかった。2022年、OECDは深刻な眼損傷、眼刺激を引き起こす化学物質、および眼刺激分類を必要としない化学物質を特定するための新たな *in vitro* 試験ガイドライン (OECD TG 492B) を採択した。しかしながら、この毒性発現時間 (TTT) 試験法の正式な検証研究においては、農薬製剤は対象に含まれていなかった。農薬製剤への本試験法の適用性を評価するため、既往の生体データを有する 25 の製剤を TTT で評価した。TTT は、生体データによりそれぞれカテゴリー1、2、および「未分類」に分類された農薬製剤を、それぞれ 0%、90%、50%の精度で正しく予測した。3つのカテゴリーに属する農薬製剤を予測する TTT の総合精度は 52%であった。

た。したがって、農薬製剤の眼刺激性全範囲を非動物ベースで同定するためには、試験プロトコルや予測モデルの見直し、あるいは分類ガイドラインの調整が必要である。生体内のドレイズ試験データを基準点とするのではなく、ヒト関連性の高い *in vitro* 試験に整合させるべきである。

Abstract

Since its adoption as a test guideline (EIT, OECD test guideline (TG) 492) in 2015, the EpiOcular™ eye irritation test has been the *in vitro* method of choice to identify agrochemical formulations non-irritant to the eye (neither category 1 nor 2, according to the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS). For serious eye damage (GHS category 1), however, none of the *in vitro* test methods including the bovine cornea opacity and permeability test (BCOP, OECD TG 437, and protocol modifications), the isolated chicken eye test (ICE, OECD TG 438), the ocular irritation assay (OECD TG 496) or the hen's egg test on the chorioallantoic membrane (HET-CAM) assay proved sufficiently sensitive to correctly identify agrochemical formulations classified as seriously eye damaging *in vivo*. In 2022, the OECD adopted a new *in vitro* test guideline for identifying chemicals inducing serious eye damage, eye irritation, and chemicals not requiring classification for eye irritation (OECD TG 492B). However, within the formal validation study of this time-to-toxicity (TTT) test method, agrochemical formulations were not included. To assess the applicability of this test to agrochemical formulations 25 formulations with historical *in vivo* data were assessed in the TTT. The TTT correctly predicted 0 %, 90 % and 50 % of the agrochemical formulations which were classified by the *in vivo* data into the three categories 1, 2 and “not classified”, respectively. The overall accuracy of the TTT to predict agrochemical formulations of the three categories was 52 %. Therefore, to facilitate non-animal-based identification of the full range of ocular irritation of agrochemical formulations, testing protocols and/or prediction models must be revised or classification guidelines should be adjusted to align with human relevant *in vitro* testing rather than relying on *in vivo* Draize data as a reference point.

Research article

[A tool to support food substance safety evaluations in the United States](#)

Christine M. Crincoli, Jennifer L.G. van de Ligt, Alex K. Eapen, Anthony T. Pavel, ...
Rayetta G. Henderson

Article 105838

[View PDF](#)

米国食品医薬品局（FDA）は、食品成分の安全性確立の基盤となる数多くの規制及びガイダンス文書を公表している。しかしながら、当該物質が意図された使用条件下で有害でないという合理的な確実性の規制基準を満たすために策定された規制及びガイダンス文書を解釈するには、専門知識が必要である。食品業界における食品成分の安全性判断に関する意思決定とコミュニケーションの指針を提供するため、必要なアプローチ、裏付け情報、文書化をユーザーに伝える意思決定ツリーが開発された。この枠組みは、多様な食品成分の安全性立証における豊富な経験に基づき業界専門家によって構築され、安全性判断に影響を及ぼす可能性のある変化に対応するための体系的なアプローチを提供するものである。本決定木を適用した複数の事例研究を紹介する。本稿の目的は、食品業界全体で食品物質の安全性を評価する際に決定木を用いた統一的な実践を促進する参考資料として機能するとともに、食品製造業者、内部関係者、消費者間のコミュニケーションツールとして活用されることにある。

Abstract

The US Food and Drug Administration (FDA) has published numerous regulations and guidance documents providing the foundation for establishing the safety of food substances. However, subject matter expertise is needed to interpret regulations and guidance documents commissioned to meet the regulatory standard of reasonable certainty that the substance is not harmful under the conditions of its intended use. To provide guidance for decision-making and communication within the food industry on safety determinations for food substances, a decision tree was developed to inform the user on what approach, supporting information, and documentation are needed. This framework has been developed by industry experts based on considerable experience substantiating safety with a wide range of food substances, to provide a structured approach to help navigate changes that have the potential to impact safety determinations. Several case studies applying the decision tree are presented. The objective of this manuscript is to serve as a reference to promote aligned practices using a decision tree for evaluating food substance safety throughout the food industry, as well as to function as a communication tool between food manufacturers, internal stakeholders, and consumers.

Research article

[Colemanite and biological disruptions: Behavioral, neurological, and physiological findings](#)

Hasan Türkez, Özlem Özdemir Tozlu, Melik Saraçoğlu, Edanur Yıldız, ... Kenan Çadırcı
Article 105840

コールメナイト (COL) はホウ素含有鉱物であり、特に薬物送達と骨の健康の分野において潜在的な治療応用を示している。しかし、その有望な生物活性特性にもかかわらず、特に医療用途の可能性に関する安全性についての包括的な毒性データは不足している。これまでの研究は主に工業用途に焦点を当てており、生物学的効果に関する調査は限定的であった。この知識のギャップが本研究のきっかけとなり、行動学的、血液学的、生化学的、遺伝毒性、組織病理学的解析を用いてラットにおけるコールメナイトの亜急性毒性を調査することを目的とした。7日間にわたり、ラットに 10、30、300 mg/kg の用量を投与した。運動活動や高架式十字迷路試験を含む行動評価では、探索行動の増強が認められ、好奇心や活動性の高まりを示したが、運動協調性や不安様行動の変化は認められなかった。血液学的所見では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数が用量依存的に減少した。一方、生化学的分析では高用量群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、コレステロール値の上昇が認められ、肝毒性および脂質代謝障害を示唆した。遺伝毒性試験では 30 および 300 mg/kg で小核形成が増加し、酸化ストレスに関連する可能性のある染色体不安定性を示した。組織病理学的評価では、最高用量群において肝臓および脳組織に軽度の肝細胞変性および充血が認められた。重要なことに、10 mg/kg 用量では有意な毒性作用は観察されなかった。これらの知見は、コールメナイトの用量依存性毒性を示しており、低用量では良好な安全性プロファイルが示された。本研究は、短期・長期曝露下における各種臓器への影響を含め、コールメナイトの毒性作用の分子メカニズム解明に向けた用量最適化とさらなる研究の必要性を強調している。加えて、将来の研究では、安全かつ効果的な治療応用を確保するため、これらの影響の人体への関連性を評価することに焦点を当てるべきである。

Abstract

Colemanite (COL), a boron-containing mineral, has shown potential therapeutic applications, particularly in the fields of drug delivery and bone health. However, despite its promising bioactive properties, there is a lack of comprehensive toxicological data on its safety, especially regarding its potential medical use. Previous studies have primarily focused on its industrial applications, with limited investigation into its biological effects. This gap in knowledge prompted the current study, which aimed to investigate the subacute toxicity of colemanite in rats using behavioral, hematological, biochemical, genotoxic, and histopathological analyses. Over a 7-day period, rats were treated with doses of 10, 30, and 300 mg/kg. Behavioral assessments, including locomotor activity and elevated plus maze tests, indicated enhanced exploratory behaviors, indicating heightened curiosity or activity and no alterations in motor coordination or anxiety-like behaviors. Hematological findings revealed dose-dependent reductions in hematocrit, hemoglobin, and red blood cell counts, while biochemical analyses showed elevated aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and cholesterol levels at higher

doses, suggesting hepatotoxicity and lipid metabolism disruption. Genotoxicity analysis demonstrated increased micronucleus formation at 30 and 300 mg/kg, indicative of chromosomal instability possibly linked to oxidative stress. Histopathological evaluations revealed mild hepatocyte degeneration and hyperemia in the liver and brain tissues at the highest dose. Importantly, no significant toxic effects were observed at the 10 mg/kg dose. These findings highlight the dose-dependent toxicity of colemanite, with low doses exhibiting a favorable safety profile. This study underscores the need for dose optimization and further research to elucidate the molecular mechanisms underlying colemanite's toxicological effects, including its impact on various organs over both short-term and long-term exposures. Additionally, future studies should focus on assessing the human relevance of these effects to ensure its safe and effective therapeutic application.

Research article

[HESI GTTC ring trial: Concordance between Ames and rodent carcinogenicity outcomes for N-nitrosamines \(NAs\) with rat and hamster metabolic conditions](#)

Joel Bercu, Alejandra Trejo-Martin, Connie Chen, Maik Schuler, ... Raechel Puglisi

Article 105835

[View PDF](#)

多施設共同試験（リング試験）は、細菌逆変異試験（エイムズ試験）プロトコルの最適化と、げっ歯類発がん性予測における感度・特異性への様々な条件の影響評価を通じて、N-ニトロソアミン（NA）関連変異原性の *in vitro* 検出精度向上を目的として設計された。異なる構造クラスおよび発がん性結果を持つ合計 29 種類の NA および 3 種類の N-ニトロソ薬物様化合物を、30 分間の予備培養プロトコルを用いて 5 種類の細菌株で試験した（化合物ごとに 2 つの独立した研究所）。異なる代謝活性化システム（MAS）の影響を評価するため、試験条件には、酵素活性の誘導剤で前処理したラットまたはハムスターから調製した 10 または 30% の肝臓 S9 画分の使用が含まれていました。その結果、単一塩基対変異を検出する大腸菌およびサルモネラ・チフィウム株と、30%ハムスターS9を含むMASを組み合わせた場合が、げっ歯類発がん性NAの同定において最も感度が高い（90%）ことが示された。MASの組み合わせに関しては、最高感度はラット30%とハムスター30%（93%）であったが、特異度は低い（45%）。Ames試験結果に対する実験室間の一致度は良好であった（91%）。DMSOと水は、低分子量アルキルNAを除き、適切な溶媒とみなされた。これらの結果は、NAの調和されたAmes試験を支援し、陰性結果に対する高い信頼性を提供する。

Abstract

A multi-sector study (i.e., Ring Trial) was designed to improve the *in vitro* detection of

N-nitrosamine (NA)-associated mutagenicity by optimizing the bacterial reverse mutation (i.e., Ames) assay protocol and testing various conditions on the sensitivity and specificity for the prediction of rodent carcinogenicity. A total of 29 NAs and 3 *N*-nitroso drug-like compounds from different structural classes and carcinogenicity outcomes were tested (two independent laboratories per compound) across 5 bacterial strains using a 30-min pre-incubation protocol. To evaluate the impact of different metabolic activating systems (MASs), testing conditions included the use of 10 or 30 % liver S9 fractions prepared from rats or hamsters pretreated with inducers of enzymatic activity. Results indicate that *E. coli* and *Salmonella typhimurium* strains detecting single base pair mutations, coupled with MASs containing 30 % hamster S9s were the most sensitive (90 %) for identifying NAs that are rodent carcinogens. Regarding MAS combinations, the highest sensitivity was 30 % rat and 30 % hamster (93 %), but has low specificity (45 %), with good laboratory agreement for the Ames calls (91 %). DMSO and water were considered suitable solvents, except for small-molecular weight alkyl NAs. These results will support harmonized Ames testing of NAs, giving high confidence for a negative result.

Research article

[Using data on the uncertainty of LOAELs to model the probability of observing adverse effects in low-dose studies of the toxicity of chemical mixtures](#)

Paul Price, Shintaro Hagiwara, Franco Momoli

Article 105843

[View PDF](#)

化学物質混合物の毒性研究では、用量相加性を示す混合物と反応相加性を示す混合物を区別する設計がしばしば用いられる。この目的で用いられる設計の一つは、共通の作用が検出可能となることが個別に確認されている濃度よりも低い濃度で動物に投与するものである。反応相加性の下では、投与された濃度ではどの化学物質も単独で観察可能な反応を引き起こさないため、作用は観察されないはずである。しかしながら、一部の化学物質または全ての化学物質が用量相加性を示す場合、影響が観察される可能性がある。したがって、反応が観察された場合は、用量相加性の証拠とみなすことができる。最近の論文では、化学物質の LOAEL (有害作用が検出されない最小量) における研究間変動が推定されている。本稿では、これらの推定値を用いて、反応相加モデルまたは用量相加モデルに従う混合物において影響が観察される確率を予測する。二つの事例研究を提示する。一つは 2~20 種類の化学物質を含む仮説上の混合物群に関する研究である。もう一つは抗アンドロゲン性化学物質の混合物に関する研究である。これらの研究では、LOAEL の不確

実性が用量と反応のモデル間の差異を曖昧にし、多くの混合物において反応の加算性が用量の加算性が生じたかを判断することは不可能であった。これらの知見は、これらの研究を用量加算の根拠として用いる際には注意が必要であることを示唆している。

Abstract

Studies of chemical mixtures toxicity are often designed to differentiate mixtures that follow dose-addition from those that follow response-addition. One design used for this purpose doses animals at levels below the levels that separately have been shown to cause a detectable occurrence of a common effect. Under response addition, no effects are expected to be observed since no chemical would independently cause an observable response at the administered doses. Effects, however, could be observed if some or all of the chemicals follow dose addition. Thus, any observation of response can be taken as evidence of dose addition. A recent publication estimated interstudy variation in chemicals' LOAELs. These estimates are here used to predict the probability of observing an effect in mixtures that follow response- or dose-addition models. Two case studies are presented. One is on a set of hypothetical mixtures containing from 2 to 20 chemicals. The second is on mixtures of anti-androgenic chemicals. In these studies, LOAEL uncertainty blurred the difference between dose and response models, and for many mixtures, it is not possible to determine whether response or dose additivity occurred. These findings suggest that caution should be taken when using these studies as evidence for dose addition.

Research article

[Case studies using the probabilistic aggregate consumer exposure model \(PACEM\) for cosmetics ingredient safety assessment](#)

Camilla Alexander-White, Catherine Barratt, Dagmar Bury, Sabrina Fritz, ... Sarah Tozer

Article 105836

[View PDF](#)

化粧品成分であるプロピルパラベン、サリチル酸、サリチル酸メチル、D5、メチルイソチアゾリノンに関する事例研究を用いて、無料で一般公開されているオンラインウェブツール PACEM (確率論的消費者総暴露モデル) の機能性と性能を評価した。PACEM は、消費者安全評価者が、消費者が 1 日に同時に使用する複数の製品タイプに含まれる単一成分に対する (化粧品および家庭用ケア製品からの) 消費者総暴露量を推定するために使用できます。本評価では、化粧品製品の暴露評価のみを検討しました。本ツールは、確率論的数学モデリング手法を採用し、欧州の異なる集団における製品使用習慣・実践に関する

る調査データを組み込んでいます。曝露評価担当者は本モデルを用いて、a) 外部曝露量指標 (mg/kg/日)、b) 内部全身曝露量 (SED) 指標 (mg/kg/日)、または c) 皮膚負荷量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) のいずれかを生成します。実施された事例研究は、PACEM が化粧品安全性評価担当者にとって有用なツールであり、規制当局への提出書類向けに信頼性の高い出力を生成することを示しています。

Abstract

Case studies for cosmetic ingredients propyl paraben, salicylic acid, methyl salicylate, D5 and methylisothiazolinone have been used to assess the functionality and performance of the online webtool PACEM (Probabilistic Aggregate Consumer Exposure Model), which is free and publicly available. PACEM can be used by a consumer safety assessor to estimate consumer aggregate exposures (from cosmetic and household care products) to a single ingredient present in multiple product types, used simultaneously by a consumer in any one day. In this evaluation, only cosmetic product exposure assessment has been reviewed. The tool uses probabilistic mathematical modelling approaches, incorporating survey data on the habits and practices of product use from different European populations. The model is used by an exposure assessor to generate either a) an external exposure dose metric (mg/kg/day), b) an internal systemic exposure dose (SED) metric (mg/kg/day) or c) a dermal load ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). The case studies performed, indicate that PACEM is a useful tool for the cosmetics safety assessor, and generates credible outputs for regulatory dossier submissions.

Research article

[Acute and sub-acute toxicity assessment of methanolic extract from *Clerodendrum infortunatum* flowers](#)

Neelam Verma, Satyawan Singh, Amresh Gupta, Amit Kishor Srivastava

Article 105854

背景

本研究は、クレロデンドラム・インフォルナタム花抽出物 (MECF) の急性および亜急性毒性プロファイルを動物モデルで評価し、この伝統的に使用されてきた薬用植物に関する科学的研究における重要な空白を埋めるものである。体系的な毒性評価は、伝統的知識と現代的な科学的検証を結びつけ、植物医薬品の安全な開発を確保するために不可欠である。

目的

スイスアルビノラットを用いたクレロデンドラム・インフォルナタム花メタノール抽出物の経口急性毒性および亜急性毒性を評価し、その潜在的な治療応用とヒト使用の基盤

を提供すること。

方法

急性毒性試験は 2500 mg/kg までの用量で実施し、死亡率および目視可能な毒性徴候をモニタリングした。一方、亜急性毒性評価は 28 日間にわたり 2000 mg/kg/日までの用量で実施した。評価項目には体重、摂食量・飲水量、血液学的・生化学的マーカー、主要臓器（心臓、肝臓、腎臓、脳）の組織病理学的検査が含まれた。

結果

急性毒性：MECF は 2500 mg/kg までの用量で良好な耐容性を示し、最高用量での軽度の鎮静作用を除き、有意な有害作用は認められなかった。亜急性毒性：体重、摂食量・飲水量、血液学的パラメータ、生化学的マーカーに有意な変化は認められず、肝臓、腎臓、その他の重要臓器機能への有害影響は示唆されなかった。組織病理学的検査により、組織損傷や細胞変化の欠如が確認された。

結論

クレロデンドラム・インフォルタヌム花メタノール抽出物は、急性経口毒性試験において 2500 mg/kg までの用量、および亜急性（28 日間）曝露試験において 2000 mg/kg までの用量で、ラットに観察可能な毒性を示さなかった。ヒト換算用量は、非臨床データに 10 倍および 20 倍の安全係数を適用し、種間換算のための体表面積正規化を用いて推定され、今後の非臨床および臨床研究の基盤を提供する。これらの知見は、試験用量範囲内でラットへの経口投与において花メタノール抽出物が安全であることを示唆している。

Abstract

Background

The study evaluates the acute and sub-acute toxicity profiles of *Clerodendrum infortunatum* flower extracts (MECF) in animal models, addressing a critical gap in scientific research on this traditionally used medicinal plant. Systematic toxicity assessments are essential to bridge traditional knowledge with modern scientific validation and ensure the safe development of phytopharmaceuticals.

Objective

To evaluate the acute and sub-acute oral toxicity of the methanolic flower extract of *Clerodendrum infortunatum* in Swiss albino rats and providing a foundation for its potential therapeutic applications and human use.

Methods

Acute toxicity studies were conducted at doses up to 2500 mg/kg, mortality and visible signs of toxicity were monitored, while sub-acute toxicity assessments were performed over 28 days at doses up to 2000 mg/kg/day. Parameters evaluated included body weight, food and water intake, hematological and biochemical markers, and histopathological examinations of vital organs (heart, liver, kidneys, and brain).

Results

Acute toxicity: MECF was well-tolerated at doses up to 2500 mg/kg, with no significant adverse effects except mild sedation at the highest dose. **Sub-acute toxicity:** No significant changes were observed in body weight, food and water intake, hematological parameters, or biochemical markers, indicating no adverse effects on liver, kidney, or other vital organ functions. Histopathological examinations confirmed the absence of tissue damage or cellular alterations.

Conclusion

The methanolic extract of *Clerodendrum infortunatum* flowers demonstrated no observable toxicity in rats at doses up to 2500 mg/kg in acute oral toxicity testing and up to 2000 mg/kg during sub-acute (28-day) exposure. Human equivalent doses were estimated by applying 10 × and 20 × safety margins to the preclinical data, using body surface area normalization for interspecies conversion providing a foundation for future preclinical and clinical studies. These findings suggest that the methanolic extract of flower is safe for oral administration in rats within the tested dose ranges.

Research article

[Advancing the developmental and reproductive assessment in medical device preclinical safety evaluations](#)

Julie Juyoung Park, Alan Hood

Article 105853

現在、医療機器に含有され、または医療機器から放出される化学物質の標準化された発育・生殖毒性（DART）試験は存在しない。本研究の目的は、選定した非商用および商用インシリコモデルを単独または組み合わせて使用することで、医療機器化学物質のDART評価に取り組む第一歩として活用できるかどうかを調査することである。欧州化学物質庁データベースから、医療機器に一般的に使用される478種類の高分子材料化学物質（DART関連268種類、非DART関連210種類）を取得した。感度、特異度、精度を含むパラメータを算出し比較した。非商用および商用インシリコモデル単体の中央値感度・特異度・精度はそれぞれ0.529、0.601、0.535であった。2つまたは3つのインシリコモデルを組み合わせた全パターンでの中央値感度・特異度・精度はそれぞれ0.659、0.467、0.573であった。LeadscopeモデルとPerceptaモデルの組み合わせでは、感度0.524、特異度0.845、最高精度0.766を達成した。異なるインシリコモデルの統合は、医療機器の非臨床安全性評価におけるDART試験の代替・削減・改善努力に加え、DART毒性を有する可能性のある医療機器関連化学物質のスクリーニングにおいて有用な第一歩となり得る。

Abstract

Currently, a standardized developmental and reproductive toxicity (DART) test of chemicals present in and released from medical devices does not exist. The objective of this study is to investigate if selected non-commercial and commercial *in silico* models, individually or in combination, can be used as a first step in addressing DART of medical device chemicals. A total of 478 polymeric material chemicals (268 DART and 210 non-DART chemicals) commonly used in medical devices were obtained from the European Chemicals Agency Database. Parameters, including sensitivity, specificity, and accuracy, were calculated and compared. Median sensitivity, specificity, and accuracy of the individual non-commercial or commercial *in silico* models were 0.529, 0.601, and 0.535, respectively. Median sensitivity, specificity, and accuracy of all possible combinations of two or three *in silico* models were 0.659, 0.467, and 0.573, respectively. Combining Leadscope and Percepta models resulted in the sensitivity of 0.524, specificity of 0.845, and best performing accuracy of 0.766. Integration of different *in silico* models may act as a useful first step for screening medical device-related chemicals with potential DART toxicity in addition to the effort in replacing, reducing, and refining *in vivo* DART testing in medical device preclinical safety assessments.

Research article

[Elucidation of 28 day repeated oral dose induced genotoxicity potential of nickel \(II\) oxide nanoparticles in wistar albino rats](#)

Naresh Dumala, Srilekha Chintala, Bhanuramya Mangalampalli, Rekhadevi Perumalla Venkata

Article 105858

ナノテクノロジーは、ナノ粒子（特に金属酸化物ナノ粒子）の応用により、工業プロセスと人間の生活に革命をもたらした。酸化ニッケル（NiO）ナノ粒子は、電子機器やバイオセンサーなどの用途に使用されている。これらのナノ粒子への職業的・偶発的な曝露が長期間にわたり発生していることは明らかであり、重大な健康リスクにつながる可能性がある。本研究では、Wistar アルビノラットに対し、体重 1kg 当たり 50、100、200mg の用量で 28 日間にわたる反復経口曝露後の NiO-NP の遺伝毒性を解明した。試験した全用量において、末梢血リンパ球、肝臓、骨髄細胞で用量依存性の尾部 DNA 損傷率が認められた。骨髄細胞を用いた小核試験および CA 試験は、コメットアッセイの結果を裏付ける NiO ナノ粒子の顕著な DNA 損傷可能性を示した。観察された遺伝毒性の原因として、NiO ナノ粒子またはそこから生成されるニッケルイオンとの一次相互作用、ならびに NiO ナノ粒子の毒性刺激に応答して生成される活性酸素種との二次相互作用が疑われ

る。本研究は、NiO ナノ粒子に長期間曝露された非標的生物における DNA 損傷効果の可能性を明らかにした。NiO ナノ粒子が媒介する陸上生物への有害影響を解明するための調査が求められる。

Abstract

Nanotechnology has revolutionized industrial processing and human life by the applications of nanoparticles (NPs), especially the metal oxide ones. Nickel oxide (NiO) NPs have been used in applications including electronics and biosensors. Occupational and accidental exposure to these NPs for longer durations is apparent and the same may lead to significant health risks. In the present study, we have elucidated the genotoxic ability of NiO-NPs post repeated oral exposure for 28 days in Wistar albino rats at 50, 100, and 200 mg/kg body weight doses. A dose dependent percentage tail DNA was recorded in the peripheral blood lymphocyte, liver and bone marrow cells on rats at all the doses tested. The micronucleus and CA tests using bone marrow cells showed the prominent DNA damage potential of NiO-NPs corroborating the comet assay results. Primary interaction of NiO-NPs or nickel ions generated from NiO-NPs and secondary interaction of reactive oxygen species generated in response to NiO-NPs toxic insult with the DNA are the suspected reasons for observed genotoxicity. This study highlights the probability of DNA damaging effects in non-target organisms when exposed to NiO-NPs for a long time. Investigations to elucidate the NiO-NPs mediated adverse effects on terrestrial organisms are warranted.

Short communication

[Report of the European Commission workshop on “The roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments”, Brussels, 11–12 December 2023](#)

Mark T.D. Cronin, Elisabet Berggren, Sofia Camorani, Christian Desaintes, ... Andrew P. Worth

Article 105818

[View PDF](#)

本報告書は、2023年12月11日から12日にブリュッセルで開催された欧州委員会 (EC) 主催ワークショップ「化学物質安全性評価における動物実験段階的廃止に向けたロードマップ」の主な知見と議論をまとめたものである。本ワークショップの目的は、個人・組織・機関からの意見を集約し、化学物質規制への非動物試験法の導入に向けた潜在的なアプローチについて、全ての利害関係者と議論することにあつた。本ロードマップは EC の政策文書として、安全性評価に関連する全ての化学物質関連法規を対象に、マイルストー

ンと具体的行動を概説するものである。化学物質安全性評価において現在動物実験が要求されている法規において、動物実験を代替するために必要な手順を記述することを意図している。本ロードマップは、非動物手法の開発・検証・実施を拡大・加速させる道筋、ならびに法規全体での導入を促進する手段を概説するものである。ワークショップでは、多様な関係者による発表が行われた。発表者らは、ヒトの健康や環境への影響評価において、動物実験を代替・削減・改善するために非動物手法を適用する具体例を示した。さらに、欧州の化学物質規制における次世代リスク評価（NGRA）確立に向けた指針原則の可能性についても議論された。本ワークショップは、今後の議論とロードマップ策定作業の基盤を提供した。

Abstract

This report summarises the main findings and discussion from the European Commission (EC) workshop on “The Roadmap Towards Phasing Out Animal Testing for Chemical Safety Assessments” which was held in Brussels on 11–12 December 2023. The aim of the workshop was to gather ideas and opinions from individuals, organisations and institutions, and to discuss potential approaches for incorporating non-animal methods into chemical legislation with all interested stakeholders. The roadmap will be an EC policy document which will outline milestones and specific actions, addressing all relevant pieces of chemical legislation relating to safety assessment. It intends to describe the necessary steps to replace animal testing in pieces of legislation where it is currently required for chemical safety assessments. The roadmap will outline the path to expand and accelerate the development, validation and implementation of non-animal methods as well as means to facilitate their uptake across legislation. The workshop included presentations from a wide variety of stakeholders. The contributors provided examples of how non-animal methods could be applied to replace, reduce or refine animal testing in the assessment of human health and environmental effects. Furthermore, possible guiding principles for establishing a Next-Generation Risk Assessment (NGRA) in European chemicals legislation were also discussed. The workshop provided the basis for further discussion and for structuring the roadmap work.

Review article

[Identifying human toxicodynamic variability: A systematic evidence map of the current knowledge](#)

Annika Boye Petersen, Lea Bredsdorff, Natasha Tahir, Marije Niemeijer, ... Susanne Hougaard Bennekou

Article 105842

[View PDF](#)

現在の化学物質リスク評価では、ヒトにおける毒性動態 (TD) の変動性に対してデフォルトの不確実性係数 (UF) 3.16 が用いられている。本研究の目的は、利用可能な実証データを特定・整理することでヒトの TD 変動性に関する体系的エビデンスマップ (SEM) を作成し、TD に対するデフォルト UF 3.16 のさらなる精緻化が可能かどうかを評価することである。PubMed および Web of Science™ を 2004 年から 2023 年まで検索した。適格基準に基づき研究をスクリーニングした。包含基準には、毒性動態 (TK) の影響を除外するため、TD を TK から分離可能な研究が含まれた。文献検索により 2408 件の研究が抽出された。手動スクリーニングにより、ヒトの TD 変動性を定量的に評価した *in vitro* 研究 23 件を特定したが、そのうち TD 変動性係数の定量的推定値を提供したのは 7 件のみであった。*in vivo* 研究で包含基準を満たすものはなかった。複数の研究ではヒト変動性をカバーしない TD 統一係数 (UF) 3.16 が示されたが、これをカバーする研究も存在した。しかしデータは不均質であり、出発点 (POD) や TD 変動性推定手法の差異が研究間比較を複雑化した。TD 変動係数 (TDVF) 決定のための標準化アプローチが特定された。本構造化モデルは、毒性動態の影響を除外したヒト TD 変動性を評価するデータの不足を浮き彫りにしている。

Abstract

Current chemical risk assessment uses a default uncertainty factor (UF) of 3.16 for toxicodynamic (TD) variability in humans. The objective was to create a systematic evidence map (SEM) of the human variability in TD by identifying and organizing the available empirical data to assess if a further refinement of the default UF of 3.16 for TD can be achieved. PubMed and Web of Science™ were searched from 2004 to 2023. Studies were screened according to the eligibility criteria. Inclusion criteria included studies, where TD could be separated from toxicokinetics (TK) to exclude an impact of TK on TD variability. The literature search retrieved 2408 studies. Manual screening identified 23 *in vitro* studies assessing human TD variability quantitatively, of which only seven *in vitro* studies provided quantitative estimates of a TD variability factor. No *in vivo* study met the inclusion criteria. Several studies found TD UF of 3.16 not covering human variability; others did. However, the data were heterogeneous, and variability in Points of Departure (PODs) and methods used to estimate TD variability complicated comparisons across studies. A standardized approach for TDVFs determination is identified. This SEM underscores the scarcity of data assessing human variability in TD, while omitting the influence of TK.

Correspondence

[Letter to the Editors regarding “Rodent estrous cycle pattern: Harmonizing the](#)

[cycle evaluation and interpretation” by Holalagoudar et al. \(2025\)](#)

Pragati S. Coder, Justin D. Vidal

Article 105844

Correspondence

[Response to letter to editor \(P.S Coder and J.D Vidal\) regarding “Rodent estrous cycle pattern: Harmonizing the cycle evaluation and interpretation- S. Holalagoudar et al., 2025”](#)

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

Article 105852

DeepL translation / AEIC trial