

[Editorial Board](#)

Article 105922

[View PDF](#)

Commentaries

Discussion

[Rivastigmine as an alternative in physostigmine shortage for anticholinergic toxicity treatment](#)

Omid Mehrpour, Mario Marini, Samaneh Nakhaee

Article 105857

抗コリン作用による中毒は、口渇、視覚障害、重度のせん妄、頻脈などの症状を特徴とする医療緊急事態であり、迅速かつ効果的な介入が必要である。従来からの標準治療は、血液脳関門（BBB）を通過する能力で知られる可逆性コリンエステラーゼ阻害薬であるフィズスチグミンであった。しかし、フィズスチグミンの供給不足が時折発生することから、医療従事者は代替治療を検討するようになり、リバスチグミンが有力な候補として浮上している (1)。本稿では、リバスチグミンを代替薬として使用することの実用性について、脳への浸透能力と抗コリン作用性中毒の管理における有効性に焦点を当てて考察する。

Abstract

Anticholinergic toxicity, a medical emergency characterized by symptoms such as dry mouth, blurred vision, severe delirium, and tachycardia, necessitates prompt and effective intervention. The traditional go-to treatment has been physostigmine, a reversible cholinesterase inhibitor known for its ability to cross the blood-brain barrier (BBB). However, the occasional scarcity of physostigmine has led healthcare professionals to consider alternative treatments, with rivastigmine emerging as a potential candidate (1). This article delves into the feasibility of using rivastigmine as a substitute, focusing on its ability to penetrate the brain and its effectiveness in managing anticholinergic toxicity.

Discussion

[Commentary on FDA's shift from animal testing and implications for drug attrition](#)

[– The time to act is now](#)

Eckhard von Keutz

Article 105896

米国食品医薬品局（FDA）が治験薬申請（IND）において非動物代替法を受け入れる方針へ転換したことは、規制科学における転換点である。動物実験の完全代替には時間を要するが、医薬品研究開発における高い失敗率と増加傾向は即時の対応を迫っている。最も明確な機会の一つは、後期段階での失敗の主要因である薬剤性肝障害（DILI）の予測にある。マイクロ生理学的システムや *in vitro* 機能アッセイといったヒト関連性のある新手法（NAMs）は、メカニズムの理解深化と集団レベルの予測精度向上をもたらす。本論評では FDA 新政策の意義を考察し、ヒト生物学に基づくシステムが従来の動物モデルを上回る領域において、NAMs の加速的導入を提唱する。

Abstract

The U.S. FDA's recent policy shift toward accepting non-animal alternatives for investigational new drug (IND) applications marks a pivotal moment in regulatory science. While full replacement of animal testing will take time, the high and rising attrition rates in pharmaceutical R&D demand immediate action. One of the clearest opportunities lies in the prediction of drug-induced liver injury (DILI), a key contributor to late-stage failures. Human-relevant new approach methodologies (NAMs), such as microphysiological systems and *in vitro* functional assays, offer enhanced mechanistic insight and population-level predictivity. This commentary explores the implications of the FDA's new policy and argues for accelerated adoption of NAMs in targeted domains where human biology-based systems can outperform traditional animal models.

Discussion

[Platform-based opportunities to streamline animal use in support of the 3Rs – recommendations from an antibody-drug conjugate analysis](#)

Christina L. Zuch de Zafra, Christopher M. Carosino

Article 105912

抗体薬物複合体（ADC）の分野は、2000年に初めて承認されたADC（マイロターゲット）以来、過去25年間で大きく進化を遂げ、現在も活発な開発領域であり続けている。同時に、世界的なCOVID-19パンデミックと米国議会で成立・審議中の立法（FDA近代化法）を背景に、バイオ医薬品開発における動物、特に大型動物種の利用がますます注目されている。14種類の抗体薬物複合体（ADC）の分析データをまとめた最近の論文は、これらの分子に対する非臨床毒性評価を効率化するためのベストプラクティス提言の足掛

かりとなる。さらに、ADC 分子クラスから導かれる主要な原則は、CD3 二重特異性抗体や細胞・遺伝子治療など、他の生物学的プラットフォームにも応用可能である。近代化されたプログラム戦略の広範な採用は、非臨床毒性評価における動物使用の削減と、未充足医療ニーズを持つ患者への新薬の迅速な提供の両方につながるはずだ。製薬業界における非臨床毒性評価の主目的は、臨床試験および新薬の最終的な販売を支援するため、危険因子の特定ならびにそれらの監視可能性、管理可能性、可逆性の特性評価を行うことである。毒性学プログラムの追加的な主要成果物として、臨床試験で評価すべき適切な投与量の決定が挙げられる。これらの目標を達成するため、非臨床毒性学研究では従来、国際的な保健当局の勧告（例：低分子医薬品向け ICH M3、生物学的製剤向け ICH S6）に沿って動物モデルが利用されてきた。倫理的な動物利用の 3R 原則（削減、改善、代替）は 1950 年代後半から認識されてきた（Russell and Burch, 1959）が、医薬品研究における動物利用への注目が高まっている。COVID-19 パンデミックとそれに伴う中国からの非ヒト霊長類（NHP）の輸出禁止は、特に生物学的製剤や交差反応性が限られている他のモダリティにおいて、非臨床安全性評価が NHP に依存していることを浮き彫りにした。この認識は、FDA 近代化法 2.0 の成立、追加法案（FDA 近代化法 3.0）の起草、そして最近の「前臨床安全性試験における動物実験削減ロードマップ」の策定に寄与した。これらは米国における非臨床毒性試験プログラムの改善支援を法的に明文化し、安全性評価における動物モデルへの依存度低減の機会を示唆している。同様に、欧州製薬団体連合会（EFPIA）も最近、「化学物質安全性評価における動物試験段階的廃止に関する EFPIA 勧告」を発表し、医薬品毒性試験を動物研究から脱却させることを目指した、同等の評価と提言を行っている。

Abstract

The field of antibody drug conjugates (ADCs) continues to be an active area of development which has greatly evolved over the past 25 years since the first approved ADC in 2000 (Mylotarg). Simultaneously, increasing attention is being given to the use of animals, particularly large animal species, in biopharmaceutical drug development in the wake of the global COVID-19 pandemic and legislation implemented/pending in the US Congress (the FDA Modernization Act). A recent publication summarizing data from an analysis of 14 antibody-drug conjugates (ADCs) provides a springboard for the recommendation of best practices to streamline nonclinical toxicology evaluation for these molecules. Additionally, key principles from the ADC molecule class may be applied to other biologic platforms, such as CD3 bispecific antibodies and possibly cell and gene therapy. Widespread adoption of modernized program strategies should lead both to a reduction in the use of animals in nonclinical toxicology evaluation and to more rapid delivery of new medicines to patients with unmet medical needs.

The primary goal of nonclinical toxicology evaluation in the pharmaceutical industry is

the identification of hazards and characterization of their monitorability, manageability, and reversibility in support of clinical trials and the eventual marketing of new drugs. An additional key deliverable of a toxicology program is the determination of appropriate dose levels to be evaluated in clinical trials. To accomplish these goals, nonclinical toxicology studies have traditionally utilized animal models in keeping with recommendations of global health authorities (e.g., ICH M3 for small molecule drugs and ICH S6 for biologic drugs). Although the 3Rs of ethical animal use (reduce, refine, replace) have been recognized since the late 1950s (Russell and Burch, 1959), increasing attention is being given to the use of animals in pharmaceutical research. The COVID-19 pandemic and accompanying ban on the export of non-human primates (NHPs) from China highlighted the dependence of nonclinical safety evaluation on NHPs, particularly for biologics and other modalities that have limited cross-reactivity. This realization contributed to the passage of the FDA Modernization Act 2.0 and the drafting of additional legislation (FDA Modernization Act 3.0) and the recent 'Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies' which codify support in the US for the refinement of nonclinical toxicology programs and signal an opportunity for decreased reliance on animal models for safety evaluation. Similarly, the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) recently released 'EFPIA Recommendations on Phasing Out Animal Testing for Chemical Safety Assessments' with comparable assessments and recommendations aimed at the evolution of pharmaceutical toxicity testing away from animal studies.

Research article

[A multi-dimensional comparative study of 505\(b\)\(2\) NDAs approved by FDA and Class 2 NDAs approved by NMPA from 2017 to 2023: Uncovering trends, characteristics, and regulation of modified new drugs](#)

Lixia Fu, Songtao Dong, Ran Xie, Guoshu Jia, ... Yimin Cui

Article 105864

[View PDF](#)

既存治療薬の再利用を通じて革新的治療法を推進する上で、改良新薬は極めて重要である。関連規制や政策を含む規制枠組みは、こうした薬剤の開発と進化を形作る上で決定的な役割を果たす。本後ろ向き研究では、2017年から2023年にかけて米国における505(b)(2)新薬申請(NDA)経路と中国におけるクラス2 NDA経路による改良新薬の規制承認を体系的に比較した。登録分類、入手可能性、治療適応症、剤形、改良点、臨床的優位性、臨床試験デザインにおける差異に焦点を当てた。結果から、米国はより詳細かつ

包括的な分類体系を有し、承認件数も中国（99件）を大きく上回る（417件）ことが明らかとなった。さらに、中国で承認された改良新薬は、適応症分布、剤形、改良内容において米国と比較して依然として顕著な格差を示している。特に注目すべきは、クラス2新薬申請（81.4%）が505(b)(2)新薬申請（41.0%）よりも確認的臨床試験の実施割合が高く、有効対照薬の使用率にも顕著な差が認められた点である（中国48.6%対米国26.4%、 $P=0.002$ ）。さらに、改良新薬における新興技術の組み合わせは、当局にとって技術的・規制上の課題をもたらす。これは、全く新しい技術で開発された医療製品を規制当局がどのように評価するかという、検討に値する疑問を提起する。したがって、中国の規制当局は、政策・規制枠組みにおいて登録分類の精緻化、改良新薬の位置付けの再評価、臨床的優位性の定義拡大を推奨する。これらの措置は、未充足医療ニーズへの対応と改良新薬の進展に資する環境整備に不可欠である。

Abstract

Modified new drugs are pivotal in advancing innovative therapies through repurposing existing therapeutic agents. The regulatory framework, including the pertinent regulations and policies, plays a crucial role in shaping the development and evolution of these drugs. This retrospective study systematically compared the regulatory approvals of modified new drugs via the 505(b)(2) new drug application (NDA) pathway in the United States (US) and Class 2 NDA pathway in China from 2017 to 2023, which focused on distinctions in registration classifications, availability, therapeutic indications, dosage forms, modifications, clinical advantages and clinical study designs. The findings indicate that the US has more detailed and comprehensive classification systems, as well as a higher number of approvals (417 vs. 99). Moreover, the modified new drugs approved in China still exhibit significant gaps in indication distribution, dosage forms, and modifications compared to those in the US. Notably, a greater proportion of confirmatory clinical studies were conducted for Class 2 NDAs (81.4%) than 505(b)(2) NDAs (41.0%), with a significant difference in the use of active controls (48.6% in China vs. 26.4% in the US, $P=0.002$). Additionally, the combination of emerging technologies in modified new drugs presents both technical and regulatory challenges for authorities. It raises worthwhile questions about how regulators will evaluate medical products developed with entirely new technologies. Therefore, it is recommended that Chinese regulators refine registration classifications, reassess the positioning of modified new drugs, and expand the definition of clinical advantage within the policy and regulatory framework. These measures are essential for addressing unmet medical needs and fostering a conducive ecosystem for the advancement of modified new drugs.

Research article

[Unknown confidence in chemical characterization identification levels: When tentative identifications are adequate for toxicological risk assessment of medical devices](#)

Stephanie M. Street, Rebecca A. Bader, Whitney V. Christian

Article 105862

[View PDF](#)

化学物質の同定は、医療機器が患者に及ぼす安全リスクを評価するための化学的特性評価および毒性学的リスク評価 (TRA) において極めて重要である。限られた情報で物質を正確に同定する負担は大きい。TRA を実施するために必要な化合物同定の信頼性に関する合意は形成されていない。この課題を解決するため、化学的特性評価報告書と TRA を評価し、暫定的に同定された多くの化合物を化学的分類群にグループ化しました。各分類群は暫定同定結果の全て、あるいは複数の同定結果の混合で構成され、単一の化合物として扱われます。この手法により、リスク評価結果を調整するために各グループ構成要素の信頼度レベルを使用せず、各構成要素の確定同定の必要性を排除しました。下流工程における信頼度レベルの利用方法を理解することで、化学的特性評価中に検出された全化合物の確実な同定を決定する負担を、より高い毒性学的意義を持つ可能性のある化合物同定の側面に限定できる。関心化合物の同定プロセスに焦点を当てるための決定木と、信頼度レベルを割り当てる方法が開発された。このツールは、TRA の結論の信頼性を損なうことなく、個々の信頼度レベルを特定する負担を軽減するために使用できる。

Abstract

Identifying chemicals is critical to chemical characterization and toxicological risk assessments (TRAs) for evaluating patient safety risks posed from medical devices. The burden to accurately identify substances with limited information is high. There is lack of consensus on the confidence needed for compound identifications to conduct a TRA. To address this gap, chemical characterization reports and TRAs were evaluated, and many tentatively identified compounds were grouped into chemical classes, which may consist of all tentative identifications or a mixture of identifications, then treated as one compound. By using this approach, the confidence level of each group member was not used to modulate the outcome of the risk assessment, obviating the need for confirmed identification of each group member. By understanding the downstream confidence level utilization, the burden involved in determining confident identification for all compounds detected during chemical characterization can be reduced to aspects of compound identification that may pose higher toxicological importance. A decision tree was developed to focus the identification process on compounds of interest as well as a

method to assign confidence levels. This tool can be used to reduce the burden in identifying individual confidence levels without compromising the reliability of the conclusion of the TRA.

Research article

[Toltrazuril sulfone \(Ponazuril\) residue depletion in pig tissues and estimated withdrawal intervals](#)

Laura M. Neumann, Farha Sheela, Hiroko Enomoto, Jeremy Pittman, Ronald E. Baynes

Article 105860

[View PDF](#)

ポナズリル (Marquis®) はトリアジン系抗原虫薬であり、米国では馬原虫性髄脳炎の治療薬として承認されている。ポナズリルは子豚のコクシジウム症治療に適応外使用されることが多いが、組織残留データは限られている。本研究では、子豚にポナズリル 5mg/kg を単回経口投与した。子豚 (n=5) を 11 時点 (0、15、28、43、57、71、85、99、113、127、141 日) で安楽死させ、組織サンプルを採取しクロマトグラフィー分析を実施した。欧州医薬品庁 (EMA) が設定した最大残留基準値 (MRL) と当研究室における検出限界 (LOD) を安全基準として、休薬期間 (WDI) を推定した。MRL に基づく肝臓、腎臓、筋肉、脂肪の WDI はそれぞれ約 72 日、176 日、90 日、81 日であった。これは適応外使用であるため、検出された残留物はすべて違反となる。MRL 値の代わりに LOD を使用した場合、WDIs は最大で 130 日 (肝臓)、270 日 (腎臓)、105 日 (筋肉)、101 日 (脂肪) まで延長される。

Abstract

Ponazuril (Marquis®) is a triazine based antiprotozoal medication labeled to treat equine protozoal myeloencephalitis in the United States. Ponazuril is often used in an extra-label manner to treat coccidiosis in piglets, but tissue residue data is limited. In this study, piglets were given a single oral dose of 5 mg/kg ponazuril. Piglets (n = 5) were euthanized at eleven timepoints (0, 15, 28, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, and 141 days) with tissue sample collection and chromatographic analysis. The maximum residue limit (MRL) values established by the European Medicines Agency (EMA) and our laboratory limits of detection (LOD) were used as the safe levels to estimate withdrawal intervals (WDIs). Based on MRL values, the WDIs for liver, kidney, muscle and fat were approximately 72 days, 176 days, 90 days and 81 days, respectively. As this is extra-label use, any residue detected will be a violation. If the LOD was used instead of the MRL values, the WDIs would extend to as much as 130 days (liver), 270 days (kidney), 105 days (muscle), and 101 days (fat).

Research article

[Verification of health-based guidance values for carbendazim](#)

Takako Iso, Takaaki Umano, Kei-ichi Sugiyama, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto

Article 105839

[View PDF](#)

カルベンダジムは、食品接触材料（食器、容器、包装；UCP）の日本のポジティブリスト（PL）に登録されている。しかし、食品の安全性を確保するためには、カルベンダジムの食事リスク評価が必要である。カルベンダジムの安全性については、複数のリスク評価機関により評価が行われ、主に無毒性量（NOAEL）アプローチに基づき健康に基づく指針値（HBGV）が設定されている。しかしながら、検討対象となった研究の大半は、適正試験所基準（GLP）や OECD 試験ガイドライン（TG）に準拠して実施されたものではないため、品質基準を十分に満たしていない可能性がある。定期的な再評価の結果、毒性的情報が不十分であるため、一部の HBGV は撤回されている。したがって、我々は遺伝毒性の観点からカルベンダジムの HBGV を検証した。無効性（アネウジェニシティ）の出発点（PoD）は、ベンチマーク用量（BMD）アプローチを用いた生体内小核試験からの用量反応解析に基づいて算出された。全体として、染色体異常誘発性の PoD に基づく HBGV は、ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験に基づく既存の HBGV（NOAEL アプローチ）と同等であった。

Abstract

Carbendazim is registered on the Japanese positive list (PL) for food contact materials (food utensils, containers, and packaging; UCP). However, to ensure food safety, a dietary risk assessment of carbendazim is necessary. The safety of carbendazim has been evaluated by several risk assessment bodies, from which health-based guidance values (HBGVs) have been established, mainly based on the no observed adverse effect level (NOAEL) approach. However, as most of the reviewed studies were not conducted in accordance with Good Laboratory Practice (GLP) or OECD test guidelines (TGs), they may not have fully met quality standards. Following the results of periodic re-evaluations, some HBGVs have been withdrawn owing to insufficient toxicological information. Therefore, we verified the HBGVs of carbendazim from the perspective of genotoxicity. The point of departure (PoD) for aneugenicity was calculated based on a dose-response analysis from *in vivo* micronucleus tests using the benchmark dose (BMD) approach. Overall, the HBGV based on the PoD of aneugenicity was comparable with the existing HBGV based on developmental toxicity tests in rats and rabbits using the NOAEL approach.

Research article

[How useful are 3-month repeat-dose toxicology studies for the development of T cell engagers for oncology indications?](#)

Petra Lutterbuese, Sandrine d'Argouges, Matthias Friedrich, Christine Mollica, ...
Oliver Thomas

Article 105859

[View PDF](#)

腫瘍学適応症向けの T 細胞エンゲージャー (TCE) の開発は、主に ICH S6 および S9 によって規制されている。治験薬申請は通常、関連動物種における 1 か月間の毒性試験によって裏付けられる。承認申請臨床試験開始前には、販売承認を支援するため、同一動物種で通常 3 ヶ月間の長期毒性試験が実施される。ヒト特異的生物学製剤を用いた動物種での長期試験は抗薬物抗体 (ADA) の発生により阻害される可能性があり、また TCE は速効性分子であることから、当社が開発中の TCE の一部について 3 ヶ月毒性試験の有用性を分析した。4 つの TCE プログラムにおける 1 ヶ月および該当する場合は 3 ヶ月の毒性試験データを提示し、規制当局とのやり取りを説明する。いずれのケースにおいても、3 ヶ月試験が臨床開発計画に影響を与える新たな情報を明らかにすることはなかった。医薬品開発における 3R (代替、削減、改善) を考慮すると、TCE を用いた 3 ヶ月試験が常に追加的な安全性知見を提供するわけではないことを強調する。したがって、代替戦略の評価が必要であり、3 ヶ月試験の実施は 3R の観点から慎重に検討され、保健当局と個別に協議されるべきである。

Abstract

Development of T cell engagers (TCEs) for oncology indications is regulated mainly by ICH S6 and S9. Investigational new drug applications are usually supported by a 1-month toxicology study in a relevant animal species. Before the start of registrational clinical trials, a longer-duration toxicology study, typically 3 months, is performed in the same species to support marketing. As longer-term studies with human-specific biologics in animal species can be hampered by development of anti-drug antibodies and TCEs are quick-acting molecules, we analyzed the value of 3-month toxicology studies for some of our TCEs. We present data from 1- and, where applicable, 3-month toxicology studies for 4 TCE programs and describe our interactions with regulatory agencies. In none of the cases did the 3-month studies reveal new information to influence further the respective clinical development plans. Considering 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement) in pharmaceutical development, we highlight that 3-month studies with TCEs don't always offer additional safety insights. Therefore, alternative strategies

should be evaluated and conduct of 3-month studies carefully considered in the light of 3Rs and discussed case-by-case with health authorities.

Research article

[Mechanism and marker of voriconazole-induced liver injury: insights from a quantitative systems toxicology approach](#)

Qian Du, Yulan Qiu, Luting Yang, Chuhui Wang, ... Yalin Dong

Article 105871

肝障害はボリコナゾールの臨床使用を著しく制限する。ボリコナゾール誘発性肝障害のメカニズムとマーカーを解明することは極めて重要である。本研究では、*in vitro* 試験から得られたメカニズムに基づく肝毒性パラメータを、独自構築の生理学的薬物動態モデルに統合することで、ボリコナゾール誘発性肝障害の定量的システム毒性学モデルを構築した。肝毒性物質、主なメカニズム、用量相関、およびボリコナゾール誘発性肝障害のマーカーは、模擬集団における肝障害発生率に基づいて決定された。ボリコナゾール投与マウス、ボリコナゾールまたはボリコナゾール N-オキシド (VNO) 処理 HepG2 細胞を用いて、肝障害と酸化ストレスおよび VNO との関連性を検証した。結果から、ボリコナゾール誘発性肝障害の発生率は 17.9% であり、用量依存性を示した。VNO 誘発性酸化ストレスが肝障害に最も大きく寄与し、これは活性酸素種 (ROS) の蓄積と抗酸化酵素の阻害によって明らかとなった。肝 ROS/活性酸素種ベースラインクリアランス V_{max} および抗酸化酵素活性は、血漿肝機能指標の上昇および肝アデノシン三リン酸 (ATP) 損失と負の相関を示した。我々は、VNO 誘発性酸化ストレスがボリコナゾール誘発性肝障害の主因であり、基礎的な抗酸化能指標が潜在的なマーカーとなり得ると結論付けた。本研究は、ボリコナゾール誘発性肝障害の機序解明と早期警告に新たな知見を提供する可能性がある。

Abstract

Liver injury severely limits the clinical use of voriconazole. Clarifying the mechanism and markers of voriconazole-induced liver injury is of great significance. In this study, a quantitative systems toxicology model of voriconazole-induced liver injury was constructed through integrating the mechanism-based hepatotoxic parameters generated from *in vitro* assays into a self-built physiologically based pharmacokinetic model. The hepatotoxic substances, main mechanism, dose correlation and markers of voriconazole-induced liver injury were determined according to liver injury incidence of simulated populations. The voriconazole-treated mice, voriconazole or voriconazole N-oxide (VNO)-treated HepG2 were used to validate the relationship of liver injury with oxidative stress and VNO. The results demonstrated that the incidence of voriconazole-

induced liver injury was 17.9 %, which was dose-dependent. VNO-induced oxidative stress contributed most to liver injury, which was manifested by reactive oxygen species (ROS) accumulation and antioxidant enzymes inhibition. Liver ROS/reactive nitrogen species baseline clearance V_{max} and antioxidant enzymes activities were negatively correlated to plasma liver function indicators elevation and liver adenosine triphosphate loss. We concluded that VNO-induced oxidative stress was the main cause of voriconazole-induced liver injury, and basic antioxidant capability indicators might be potential markers. This study may provide new insights for mechanism understanding and early warning of voriconazole-induced liver injury.

Research article

[A comprehensive safety assessment of algae protein from *Picochlorum* for human consumption](#)

Manish R. Shukla, Tomal Dattaroy, Ashish Waghmare, Bhaskar Bhadra, ... Yogesh Pawar

Article 105753

現在のトレンドとして、消費者は栄養ニーズを満たすために栄養価が高く持続可能な高品質なタンパク源を求めており、タンパク質の選択肢を広げる明確な意図が確立されています。微細藻類タンパク質は、次なるビーガン向けタンパク質源として大きな可能性を秘めています。本研究では、微細藻類 *Picochlorum maculatum* から抽出されたタンパク質について、一連の生体内試験および生体外試験を通じて、ヒト摂取の安全性について徹底的に評価しました。細菌逆変異試験では試験物質に発がん性がないことが示され、*in vitro* 染色体異常試験および *in vivo* 哺乳類小核試験からなる研究では、試験物質にクラスト原性がないことが確認された。したがって、本物質には遺伝毒性がない。急性経口毒性試験の結果に基づき、試験対象物質は化学品の分類に関する世界調和システム (GHS) で指定される「カテゴリー5」に分類される。さらに、28 日間および 90 日間の反復経口投与毒性試験では、試験期間を通じて死亡例や疾病例は発生せず、試験に使用した動物群のいずれにも異常な臨床徴候は認められなかったことから、藻類タンパク質粉末の「無毒性量」は 3000 mg/kg 体重と確定された。さらに、試験品は試験動物の成長にプラスの影響を示した。計算研究により、試験品の極めて低いアレルギー誘発性が確認された。

Abstract

The current trend happens to be that consumers are seeking nourishing, high quality sustainable protein sources to meet their nutritional needs, thus establishing a clear intent to broaden their protein horizon. Microalgae protein holds great promise in becoming the next vegan protein option. In the present study, protein extracted from the

microalga *Picochlorum maculatum* has been thoroughly evaluated for its safety for human consumption through a battery of *in-vivo* and *in-vitro* tests. Bacterial reverse mutation assay indicates that the test substance is non-mutagenic and studies comprising of *in-vitro* chromosomal aberration test and the *in-vivo* mammalian micronucleus test showed that the test item is non-clastogenic, and therefore, lacks genotoxicity. Based the results of an acute oral toxicity study, the test item can be classified as “Category 5” as designated in a globally harmonized system for classification of chemicals. Further, 28-day and 90-day repeated dose oral toxicity studies did not result in any mortality or morbidity throughout the experimental period; none of the animal groups used in the study showed any abnormal clinical signs, establishing a "No Observed Adverse Effect Level" of Algae Protein Powder at 3000 mg kg bw⁻¹. Moreover, the test item exhibited a positive impact on growth in test animals. Computational studies established extremely low allergenic potential of the test item.

Research article

[Can acute oral *in vivo* toxicity testing for EU REACH be fully replaced by a QSAR method? Evaluation of the CATMoS model using chemical industry data](#)

Anastasia Weyrich, Niklas Peter, Nico Watzek, Sarah Michael, ... Wera Teubner

Article 105861

急性経口毒性の評価は、健康被害リスク評価における基本エンドポイントであり、REACH 規制下での標準情報要件である。欧州委員会は非動物由来情報の統合に焦点を当て、標準情報要件の更新を計画しており、優先的なインシリコツールとして CATMoS を提案している。我々は 860 種の REACH 登録化学物質を用い、CATMoS による急性経口毒性 GHS 分類予測能力を評価した。CATMoS の出力パラメータに、データ品質に関する専門家判断と最近傍分析を組み合わせて信頼性カテゴリー（高・中・低）を付与した。20 種の化学物質サブセットでは、予測結果の約 3 分の 1 ずつが高信頼性・中信頼性・低信頼性に分類された。高信頼性予測は実験的に決定された GHS カテゴリーまたは隣接カテゴリーと一致し、ラット急性 LD50 データの変動性と整合した。CATMoS 出力のみに依存すると、危険度カテゴリーが 2 つ以上異なる予測を受け入れる可能性があり、専門家判断の必要性が強調された。結論として、CATMoS は、高い信頼性を持つ予測が可能であり、かつ利用可能な全ての情報が QSAR 評価フレームワークに記述されている通りに分析・報告される場合に限り、REACH における急性経口毒性試験の代替法として、専門家の判断と組み合わせてのみ適している。

Abstract

The assessment of acute oral toxicity is a fundamental endpoint for health hazard and

risk assessment and a standard information requirement under REACH. The European Commission plans to update the standard information requirements, focusing on integrating non-animal-based information, proposing CATMoS as the preferred *in silico* tool. We evaluated the ability of CATMoS to predict GHS classification for acute oral toxicity using 860 REACH-registered chemicals. The output parameters of CATMoS were combined with an expert judgement of data quality and nearest neighbor analysis to assign a reliability category (high, moderate, or low). In a subset of 20 chemicals, predictions showed about one third each with high, moderate, and low reliability. High reliability predictions matched the experimentally determined GHS category or an adjacent one, aligning with the variability of *in vivo* rat acute LD50 data. Solely relying on CATMoS output could result in accepting predictions differing by two or more hazard categories, emphasizing the need for expert judgement. In conclusion, CATMoS only in combination with expert judgement is suitable as a replacement for acute oral toxicity studies under REACH if a prediction with high reliability is available and all available information is analyzed and reported as described in the QSAR assessment framework.

Research article

[Reproductive and developmental toxicity risk assessment for 4-methylimidazole](#)

Anthony R. Scialli

Article 105856

[View PDF](#)

4-メチルイミダゾール (4-MEI) は、食品・飲料用のカラメル色素に含まれるほか、食品の加熱処理による副生成物として存在する。4-メチルイミダゾールの生殖・発育への影響に関するリスク評価は、米国国立毒性プログラム (NTP) の連続繁殖法による生殖評価データと、米国食品医薬品局 (FDA) の 90 パーセントイル食事曝露データを用いて実施された。国立毒性学プログラムは、高濃度の 4-MEI 経口曝露を受けたスプラグ・ドーリー系ラットにおいて生殖毒性および発生毒性を報告した。用量反応曲線をモデル化する基準用量法を用いた場合、最低曝露安全係数 (MOE) は 1489 であった。従来の無有害作用量 (NOAEL) /最低有害作用量 (LOAEL) を用いた場合、ヒト摂取量 90 パーセントイルにおける曝露マージンは 735 であった。MOE が 100 以上であれば懸念は低いとされる。結論として、米国における食事からの 4-MEI 曝露が生殖または発達にリスクをもたらすことは予想されない。

Abstract

4-Methylimidazole (4-MEI) is present in caramel color for food and beverages and as a by-product of the thermal treatment of food. A risk assessment for 4-methylimidazole

reproductive and developmental effects was conducted using data from a National Toxicology Program Reproductive Assessment by Continuous Breeding and using 90th percentile dietary exposure data from the U.S. Food and Drug Administration. The National Toxicology Program reported reproductive and developmental toxicity in Sprague Dawley rats from high dietary exposure to 4-MEI. Using the benchmark dose method of modeling dose–response curves, the lowest margin of exposure (MOE) was 1489. Using the traditional no observed adverse effect level (NOAEL)/lowest observed adverse effect level (LOAEL), the margin of exposure at the 90th percentile human consumption was 735. MOEs of 100 or greater are considered to be of low concern. In conclusion, human exposure to 4-MEI in the diet in the United States is not expected to confer risk to reproduction or development.

Research article

[Utilizing metabolism-based structure-activity relationships and biokinetic modeling for toxicological evaluation: A case study on L-menthyl D-Lactate](#)

Corie Ellison, Jillian Blubaugh, Sierra Engled, Mike Karb, ... Kara Woeller

Article 105872

構造活性相関 (SAR) に基づく類推法は、類似体からの既存毒性データを用いて対象化学物質の毒性を予測する手法である。類似体は「適切」「解釈を伴う適切」「前提条件付き適切」「不適切」に分類される。「条件付き適格」シナリオを評価した事例はほとんどないため、本稿では対象化学物質の予測されるエステル加水分解代謝物である条件付き適格アナログ、DL-メントールおよびD-乳酸を用いてL-メントールD-乳酸の全身安全性を確立した事例研究を提示する。*in vitro* 代謝アッセイによりL-メントールD-乳酸塩のエステル加水分解経路が実証され、エステル加水分解代謝物がアナログとして使用可能であることが示された。ヒト皮膚および肝臓S9、血漿によるL-メントールD-乳酸塩の代謝速度と程度を測定し、ヒト生理学的薬物動態モデル (PBPK) に入力することで、様々な曝露シナリオ後のL-メントールD-乳酸塩の体内曝露量を推定した。体内曝露量と体外曝露量の安全マージンは、シナリオ固有の曝露量を、体内における毒性学的懸念閾値または代謝物の毒性データと比較することで決定した。ラットPBPKモデルを用いた追加解析により、経口毒性試験から生じるL-メントイルD-乳酸の体内曝露を予測的に推定したところ、ラットでは本化合物が迅速かつ広範に代謝され、主に(99.8%)エステル加水分解代謝物が全身曝露され、L-メントイルD-乳酸への曝露は軽微かつ一過性であることが示された。現行のアプローチをヒト安全性評価に再適用することは、リードアクロス手法を用いた堅牢なアプローチにより、ヒトの健康を確保する可能性を秘めている。

Abstract

Structure activity relationship (SAR) based read across uses existing toxicity data from an analog to predict the toxicity of a target chemical. An analog can be classified as suitable, suitable with interpretation, suitable with precondition or not suitable. Few have evaluated the scenario of “suitable with precondition”; thus, we present a case study where the systemic safety of L-menthyl D-lactate is established via suitable with precondition analogs, DL-menthol and D-lactic acid, which are predicted ester hydrolysis metabolites of the target chemical. In vitro metabolism assays demonstrated the ester hydrolysis pathway for L-menthyl D-lactate, indicating that the ester hydrolysis metabolites could be used as analogs. The rate and extent of L-menthyl D-lactate metabolism by human skin and liver S9 and plasma were determined and inputted into a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to estimate internal exposure to L-menthyl D-lactate following different exposure scenarios. Margins of internal and external exposure were determined by comparing scenario specific exposures to an internal threshold of toxicological concern or toxicity data from the metabolites. Additional analysis conducted with a rat PBPK model to prospectively estimate internal exposure to L-menthyl D-lactate that would occur from an oral toxicity study demonstrated that it would be metabolized rapidly and extensively by rats and the predominate (99.8 %) systemic exposure would be to the ester hydrolysis metabolites with only a minor, transient exposure occurring to L-menthyl D-lactate. Reapplication of the current approach for human safety assessments holds promise for ensuring human health by using robust approaches for read across.

Research article

[Radon concentration and physicochemical properties measurement and internal exposure assessment in different brands of commercial soft drinks consumed in Türkiye](#)

Dalal A.O. Sultan, Şeref Turhan, Ergin Murat Altuner, Temel Kan Bakır

Article 105880

エナジードリンク (ED) は、カフェイン、タウリン、ビタミン B、ハーブエキスなどのエネルギー増強成分を含む清涼飲料である。本研究では、トルコで消費される主要 16 ブランドの缶入り ED35 サンプルについて、モニタリングシステムを用いて史上初のラドン放射能濃度を分析した。また、ラドン及びその短寿命の崩壊生成物から放出される電離放射線による内部被ばくに起因する放射線学的リスクを成人に対して評価した。さらに、ED サンプルのいくつかの物理化学的パラメータを、よく知られた機器を用いて測定した。ED サンプルで分析されたラドン放射能濃度は $21.3 \pm 0.8 \sim 37.5 \pm 1.8$ mBq/L の

範囲であり、これらの値は米国環境保護庁および欧州連合指令が飲料水に推奨する限界値を大幅に下回っている。ED サンプルについて測定された物理化学的パラメータの値は、pH が 2.56~4.30、電気伝導度が 593~3030 μ S/cm、総溶解固形物が 525~2680 mg/L、ブリックス値が 1.30~13.20 %の範囲であった。トルコにおける一人当たりの年間清涼飲料水および ED 消費量に基づいて推定された年間実効線量は、個人線量基準値である 100 μ Sv を大幅に下回っているため、放射線学的リスクは無視できるレベルである。

Abstract

Energy drinks (EDs) are soft drinks with energy-boosting ingredients such as caffeine, taurine, vitamin B, and herbal extracts. In this study, the first-ever radon activity concentrations of thirty-five canned ED samples from mostly preferred sixteen assorted brands consumed in Türkiye were analyzed by using a monitoring system. Also, radiological risk resulting from internal exposure due to the ionizing radiation emitted from radon, and its short-lived decay daughters were assessed for adults. Additionally, some physicochemical parameters of ED samples were determined by well-known instruments. Radon activity concentrations analyzed in ED samples ranged from 21.3 ± 0.8 to 37.5 ± 1.8 mBq/L and these values are significantly below the limits recommended for drinking water by the US Environmental Protection Agency and the European Union directive. The values of physicochemical parameters determined for ED samples ranged 2.56 to 4.30 (pH), 593 to 3030 μ S/cm (electrical conductivity), 525–2680 mg/L (total dissolved solids) and 1.30–13.20 % (Brix values). Since the annual effective doses estimated based on the annual consumption of soft drinks and EDs per capita in Türkiye are well below the individual dose criterion of 100 μ Sv, the radiological risk is at a negligible level.

Research article

[Learning from experience: A retrospective analysis of read-across strategies for surfactants under REACH](#)

Barbara G. Schmitt, Jayne Roberts, Lauren Kavanagh, James Dawick, ... Geoff Hodges
Article 105884

[View PDF](#)

リードアクロスは、REACH における情報要件に対応するために広く用いられる適応手法である。しかし、2010 年および 2013 年の期限に向けて申請を行った登録者は、ECHA の観点から見て規制要件を満たせていない場合が多い。界面活性剤は、その複雑な組成と特有の物理化学的特性により、この点で大きな課題となっている。

今後の申請改善と不必要な動物実験の防止を目的として、24 の主要界面活性剤グループに関する 72 件の ECHA 最終決定（適合性チェック及び試験提案評価）におけるリードアクロス関連の議論を詳細に分析し、承認・却下の要因を特定した。

規制当局による承認／却下の主な要因は、組成情報の有無、構造的類似性に関する考察、ならびにブリッジング研究の入手可能性と性質であった。

将来の REACH 申請書類において、追加の動物試験を必要とせずに容易に改善可能な要素が複数特定された。その他の事例では ECHA の期待内容に不確実性が認められ、申請書類作成時のコミュニケーション改善の必要性が浮き彫りとなった。

特に、本分析では非動物的新規アプローチ手法（NAMs）に基づくリードアクロスが承認された事例は確認されなかった。非動物的 NAMs が補足情報として提供する可能性のある利点を踏まえ、全ての関係者は規制当局による承認拡大に貢献することが推奨される。

Abstract

Read-across is a widely used adaptation to address information requirements under REACH. However, registrants submitting for the 2010 and 2013 deadline have often failed to satisfy regulatory requirements from ECHA's point of view. Due to their complex composition and unique physicochemical properties, surfactants are posing major challenges in this respect.

With the aim to improve future submissions and prevent unnecessary animal testing, read-across-related discussions of 72 ECHA Final Decisions on Compliance Checks and Testing Proposal Evaluations of 24 major surfactant groups were analysed in-depth, and causes for acceptance or rejection were identified.

Key drivers of regulatory acceptance/rejection were presence or absence of composition information, considerations on structural similarity as well as availability and nature of bridging studies.

Several elements were identified that may be easily improved in future REACH dossiers without the need for additional animal testing. Other cases revealed uncertainty of expectations by ECHA, highlighting the need for improved communication during the dossier preparation.

Notably, no example for acceptance of read-across based on non-animal New Approach Methodologies (NAMs) was identified in this analysis. Owing to the benefits that non-animal NAMs may present as supporting information, all stakeholders are encouraged to contribute to an increase of regulatory acceptance.

Research article

[Regulatory practices on the genotoxicity testing of nanomaterials and outlook for](#)

[the future](#)

Cristina Andreoli, Maria Dusinska, Cecilia Bossa, Chiara Laura Battistelli, ...

Henriqueta Louro

Article 105881

[View PDF](#)

ナノ材料 (NMs) の毒性は、その物理化学的特性 (サイズ、形状、表面化学、生体媒体中での安定性、凝集状態など) や細胞への取り込みと密接に関連している。標準化された試験手法における主要な欠点は近年特定され、対処が進められてきた。新規アプローチ法 (NAMs) の動向を踏まえ、本稿では異なる規制領域における NMs の遺伝毒性試験の既存手法をレビューし、NMs リスク評価における長年の課題を解決し得る NAMs の開発に焦点を当てる。国際的・欧州連合のガイドラインを批判的に検証し、調和の必要性和次世代リスク評価を推進する NAMs の可能性を強調する。しかしながら、より広範な受容性と適用性を得るためには、さらなる協力、研究、検証が不可欠である。ビッグデータ、人工知能、機械学習に基づく革新的な技術的アプローチの貢献は、異なるセクター間やグループ化戦略間の強力な比較を可能にし、ナノ毒性学研究におけるイノベーションを促進するであろう。ナノ材料の遺伝毒性試験の将来展望は、規制当局、研究者、産業界関係者間の協力強化にかかっている。現在の障壁を克服するための重要なステップには、データ共有の明確な経路の確立、試験プロトコルの標準化、そして国際的な連携強化の促進が含まれる。

Abstract

The toxicity of nanomaterials (NMs) is closely tied to their physicochemical properties, such as size, shape, surface chemistry, stability in biological medium, and state of agglomeration as well to their uptake by cells. Key deficiencies in standardized testing approaches have been identified and tackled in recent years. Within the landscape of new approach methods (NAMs), the aim of this work is to review existing approaches for genotoxicity testing of the NMs under different regulatory domains, with a perspective on the development of NAMs that can solve longstanding difficulties in NMs' risk assessment. It critically examines international and European Union guidelines, highlighting the need for harmonization and the potential of NAMs to drive next-generation risk assessment. However, further collaboration, research and validation are essential to gain wider acceptance and applicability. The contribution of innovative technological approaches based on big data, artificial intelligence and machine learning, may pave powerful comparisons among different sectors and grouping strategies that will furtherance innovation in the nanotoxicology research. The future outlook for the genotoxicity testing of NMs will depend on increased cooperation between regulatory

agencies, researchers, and industry stakeholders. Key steps toward overcoming current obstacles include establishing clearer pathways for data sharing, standardizing testing protocols, and fostering greater international collaboration.

Research article

[New artificial neural network models for risk assessment of skin sensitization using amino acid derivative assay, KeratinoSens™, human cell line activation test and *in silico* structural alert parameter](#)

Kosuke Imai, Yuri Hatakeyama, Shiho Oeda, Toshiyuki Ohtake, ... Morihiko Hirota

Article 105882

皮膚感作性に関する次世代リスク評価 (NGRA) において、出発点 (PoD) の推定は極めて重要である。マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA) は化学物質の皮膚感作性評価における「ゴールドスタンダード」とされ、LLNA EC3 値は経皮的定量的リスク評価 (QRA) における PoD として用いられてきた。本研究では、適用領域を拡大するためアミノ酸誘導体反応性試験 (ADRA) を統合して強化した EC3 値予測用人工ニューラルネットワーク (ANN) モデルを提示する。まず、モル濃度と重量濃度の両方に基づく ADRA 由来の記述子が LLNA EC3 値と有意な相関を示した。次に、GL497 採用手法のパラメータを組み込んだ ANN 解析を用いて予測モデルを構築した。これらのモデルは LLNA EC3 値と強い相関を示した。モル濃度と重量濃度の予測 EC3 値は相互に、また ADRA の代わりに DPRA を用いた従来の ANN モデル値とも良好な相関を示した。さらに、GHS 分類における「3 つ中 2 つ」の陰性判定と組み合わせた ANN モデルの予測精度は、ITSv1/v2 と同等であった。最終的に、これにより動物実験を行わずに予測 EC3 値を PoD として用いることで、より広範な物質に対する QRA が可能となり、より効果的なリスク評価への道が開かれる。

Abstract

In the next-generation risk assessment (NGRA) of skin sensitization, estimating the point of departure (PoD) is crucial. The murine local lymph node assay (LLNA) has been considered the 'gold standard' for evaluating the skin sensitizing potential of chemicals, with the LLNA EC3 values serving as the PoD for dermal quantitative risk assessment (QRA). This study presents artificial neural network (ANN) models that predict EC3 values, enhanced by integrating the Amino Acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) to expand the applicability domain. Initially, descriptors derived from ADRA, based on both molar and gravimetric concentrations, showed significant correlations with LLNA EC3 values. We then constructed prediction models using ANN analysis, incorporating parameters from GL497-adopted methods. These models exhibited a strong correlation

with LLNA EC3 values. The predicted EC3 values for molar and gravimetric concentrations correlated well with each other and with previous values from an ANN model using DPRA instead of ADRA. Additionally, the prediction accuracy of ANN models combined with “2 out of 3” negative judgment for GHS classification was comparable to that of ITSv1/v2. Ultimately, this enables QRA for a broader range of substances using predictive EC3 values as PoDs without animal testing, paving the way for more effective risk assessments.

Research article

[Effects of anti-oxidants, NOX inhibitor \(DPI\), and anti-apoptotic pathways on carbohydrate metabolism and liver function in acute aluminum phosphide toxicity exposed rats](#)

Samaneh Nakhaee, Alireza Kooshki, Omid Mehrpour, Mehran Hosseini, Khadijeh Farrokhfall

Article 105890

リン化アルミニウム (AIP) は自殺企図に広く用いられる。本研究では、ジフェニレンヨードニウム (DPI)、N-N-アセチルシステイン (NAC)、ニボカサン療法が AIP 毒性に及ぼす影響を評価した。ラット 30 匹を 5 群に分け：対照群 (生理食塩水投与)、残りの群は経口 AIP 投与群および治療群 (NAC、DPI、ニボカサン) とした。肝機能検査 (LFT)、血清および肝臓の酸化マーカー、インスリン、グルコース、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、血清および膵島インターロイキン 1 β (IL-1 β)、ならびに膵島分離によるグルコース刺激性インスリン分泌を評価した。AIP 中毒動物では LFT が有意に上昇し、NAC、DPI、ニボカサンは対照群に近いレベルまで低下させた ($P < 0.05$)。DPI とニボカサンは AIP 誘発性低血糖を回復させた。AIP 群では血漿カタラーゼ、GPx、MDA が増加したが、NAC、DPI、ニボカサンは保護効果を示した ($P < 0.05$)。DPI は血清 TNF- α を有意に減少させ、NAC は IL-1 β レベルを減少させた。NAC は AIP 誘発性のインスリン分泌低下を逆転させた ($P < 0.05$)。アルミニウムホスファイド (AIP) は低血糖と肝障害を誘発する。AIP 関連低血糖は、炎症性および酸化ストレスマーカーの上昇、ならびに膵島からのインスリン分泌障害と関連しており、これらは NAC によって改善された。DPI とニボカサンは低血糖を治療する。DPI と NAC は炎症マーカーの低減に有効であった。

Abstract

Aluminum phosphide (AIP) is widely used in suicide attempts. We evaluated the effects of Diphenylene iodonium (DPI), N- N-acetyl cysteine (NAC), and Nivocasan therapeutics on AIP toxicity. Thirty rats were kept in five groups: control (receiving normal saline); the remaining groups were exposed to oral AIP, and treatments (NAC, DPI, and

Nivocasan). Liver function tests (LFTs), serum and liver oxidative markers, insulin, glucose, tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum and islets interleukin 1 β (IL-1 β), and glucose-stimulated insulin secretion through islet isolation were assessed. LFTs significantly increased in AIP poisoned animals, and NAC, DPI, and Nivocasan decreased their levels to near control ($P < 0.05$). DPI and Nivocasan recovered AIP-induced hypoglycemia. Plasma catalase, GPx, and MDA increased in the AIP group, and NAC, DPI, and Nivocasan had protective effects ($P < 0.05$). DPI significantly decreased serum TNF- α , and NAC decreased IL-1 β levels. NAC reversed AIP-induced lower insulin secretion ($P < 0.05$). Aluminum phosphide (AIP) induces hypoglycemia and liver damage. AIP-related hypoglycemia is associated with elevated inflammatory and oxidative stress markers and impaired insulin secretion from pancreatic islets which improved by NAC. DPI and Nivocasan treat hypoglycemia. DPI and NAC were effective in reducing inflammatory markers.

Research article

[Analysis of cellular and gene therapy product reviews in the United States](#)

Cheng-Fang Weng, Jhe-Yuan Dong, Shiuan-Fei Lin, Ai-Lei Jiang, ... Lin-Chau Chang

Article 105885

細胞・遺伝子治療 (CGT) 製品の登場は、これまで満たされていなかった医療ニーズに対応することで、医療を大きく変革した。しかし、これらの革新的治療法の開発には複雑な規制上の課題が存在し、徹底的な検討が必要である。本研究は、CGT 承認プロセスにおける潜在的な遅延や却下を軽減する戦略を特定することを目的とした。米国食品医薬品局 (FDA) の審査文書を分析した結果、完全回答書 (CRL) および市販後コミットメントの主な焦点は品質懸念である一方、市販後要件は主に安全性懸念によって形成されており、CGT を取り巻く持続的な不確実性を反映していることが判明した。CGT の特異性は個別化された臨床試験デザインにも顕著に表れている。規制環境は複雑ではあるものの、CGT の多様化と蓄積された経験により、製品固有の主要課題が明確化しつつある。承認を円滑に進めるためには、申請者がこれらの不備を早期に是正することが極めて重要である。一方、規制当局には市販後要件の適用範囲を再評価することを推奨する。学界、産業界、規制当局間の連携強化は、均衡のとれた効果的な戦略を策定するために不可欠であり、承認された細胞・遺伝子治療 (CGT) の安全かつ長期的な投与を確保するためには、継続的な情報収集とモニタリングが極めて重要である。

Abstract

The emergence of cellular and gene therapy (CGT) products has profoundly transformed healthcare by addressing previously unmet medical needs. However, developing these

innovative therapies presents complex regulatory challenges that require thorough examination. This study aimed to identify strategies to mitigate potential delays or rejections in the CGT approval process. By analyzing review documents from the United States Food and Drug Administration, we found that quality concerns were the primary focus of Complete Response letters and postmarketing commitments, while safety concerns predominantly shaped postmarketing requirements, reflecting persistent uncertainties around CGTs. The unique characteristics of CGTs were also evident in their individualized clinical trial designs. Although the regulatory landscape is intricate, the increasing diversity of CGTs and accumulated experience have clarified key product-specific challenges. To facilitate approvals, it is crucial for applicants to address these deficiencies early, while we recommend that regulatory authorities re-evaluate the scope of utilizing postmarketing requirements. Enhanced collaboration among academia, industry, and regulatory authorities is essential to identify balanced, effective strategies, while continuous information gathering and monitoring are vital to ensure the safe, long-term administration of approved CGTs.

Research article

[Comparison of whole transcriptome and targeted RNA sequencing for ecological high-throughput transcriptomics](#)

Daniel L. Villeneuve, Mackenzie Nash, Adam Biales, Kendra Bush, ... Kevin Flynn

Article 105898

2019年、米国環境保護庁（EPA）は、生態学的ハイスループットトランスクリプトミクスにおける新プログラムの目的を支援できる、低コストかつハイスループットなRNAシーケンシング技術の特定と評価を目的とした連邦政府主催の課題を実施した。世界中のイノベーターがオープンコンペティションで自社のソリューションを実証するよう招集された。応募した各ソルバーには、4種の水生生物（n=36サンプル）からそれぞれ採取した9種類のプールRNAサンプルが提供された。3つの解決者チームから提出された5つのソリューションは、精度、正確性、各種のトランスクリプトームカバレッジ、サンプル当たりのコスト、スループットを考慮した事前定義の評価基準に基づき審査された。全トランスクリプトームの5~11%を代表するセンチネル遺伝子セットを用いた標的型アプローチ（TempO-Seq）が最上位ソリューションと評価された。ただし、全てのソリューションが実用可能な手法であり、それぞれ固有の長所と短所を有していた。追跡調査では、センチネル遺伝子セットに基づくトランスクリプトームの出発点は、全トランスクリプトームシーケンシングに基づくものに比べて概ね10倍以内であることが判明した。この結果は、多様なシーケンシング技術と手法がこの研究に適しているという結論を支持

するものである。採用された手法の詳細かつ透明性の高い報告は、科学に基づく意思決定への活用を促進する助けとなるだろう。

Abstract

In 2019, the US EPA organized a federal government challenge aimed at identifying and evaluating low cost, high-throughput, RNA sequencing technologies that could support the aims of a new program in ecological high-throughput transcriptomics. Innovators worldwide were invited to demonstrate their solutions in an open competition. Each responding Solver was provided a set of nine pooled RNA samples from each of four species of aquatic organisms (n = 36 samples total). Five Solutions submitted by three Solver teams were evaluated according to a pre-defined scoring rubric that considered accuracy, precision, transcriptome coverage for each species, cost per sample, and throughput. A targeted approach (TempO-Seq) that employed sentinel gene sets representing 5–11 % of the whole transcriptome was ranked as the top solution. However, all were viable approaches and had specific strengths and weaknesses. In a follow up investigation, transcriptomic points of departure based on a sentinel gene set were generally found to fall within a factor of 10 or less of those based on whole transcriptome sequencing. Results support the conclusion that a wide range of sequencing technologies and approaches are suitable for the work. Detailed and transparent reporting of the approaches used will help support uptake in science-based decision-making.

Research article

[Evaluating high-throughput assays for pesticide ecological risk assessment](#)

Leah Sattler, Michelle Embry, Scott Glaberman

Article 105892

[View PDF](#)

農薬の生態学的リスク評価は規制上不可欠であるが、従来の脊椎動物を用いた試験は資源集約的で倫理的課題を抱える。ハイスループットアッセイ (HTA) などの新規手法は、動物使用を削減する費用対効果に優れ、作用機序を明示する代替手段を提供する。米国環境保護庁 (EPA) の ToxCast プログラムは化学物質スクリーニング用の HTA データを保有するが、生態学的リスク評価 (ERA) への活用は未熟である。我々は ToxCast データを直接 ERA 指標に適用し、アッセイ由来の曝露-活性比を規制評価からの *in vivo* リスククオティエント (RQ) と比較した。本研究の特徴は、農薬に焦点を当て、危険性ではなくリスクに重点を置き、意思決定の根拠となる標準化された規制リスク評価から直接得られたデータを活用している点である。ToxCast アッセイは生体内 RQ と比較してリスクを過小評価する傾向があった (特に慢性エンドポイントにおいて)。ただし、シトク

ロム P450 アッセイなど特定のアッセイは除草剤・殺菌剤において高い一致性を示した。一方、神経毒性殺虫剤や光合成を標的とする除草剤ではアッセイ性能が低下し、これらの作用機序における HTA カバレッジの不足が反映された。我々の知見は、特にスクリーニングと優先順位付けにおいて、HTA が ERA を補完するツールとしての可能性を強調している。ただし、慢性リスクや作用機序特異的リスクについては、さらなるアッセイ開発が必要である。HTA データをリスク指標に統合することは、農薬評価におけるより正確で効率的かつ倫理的なアプローチを促進するための基盤を築くものである。

Abstract

Evaluating pesticide ecological risk is essential for regulation, but traditional vertebrate testing is resource-intensive and ethically challenging. New approach methodologies, such as high-throughput assays (HTAs), offer cost-effective, mechanistically explicit alternatives that reduce animal use. The US EPA's ToxCast program houses HTA data for chemical screening, but its use in ecological risk assessment (ERA) remains underutilized. We applied ToxCast data directly to ERA metrics, comparing assay-derived exposure–activity ratios to *in vivo* risk quotients (RQs) from regulatory assessments. Uniquely, our study focuses on pesticides and is risk-focused rather than hazard-focused, leveraging data drawn directly from the same standardized regulatory risk assessments that inform decision-making. While ToxCast assays generally underestimated risks compared to *in vivo* RQs—particularly for chronic endpoints—certain assays, such as cytochrome P450 assays, demonstrated strong alignment for herbicides and fungicides. In contrast, assay performance was weaker for neurotoxic insecticides and herbicides targeting photosynthesis, reflecting gaps in HTA coverage for these modes of action. Our findings underscore the potential of HTAs as complementary tools for ERA, particularly for screening and prioritization, though further assay development is needed for chronic and mode-of-action-specific risks. Integrating HTA data into risk metrics lays the groundwork for promoting more accurate, efficient, and ethical approaches to pesticide evaluation.

Research article

[Assessment of human breast milk contamination with lead, mercury, cadmium, and arsenic and associated health risks in northeastern Algeria](#)

Meriem Imen Boussadia, Mohamed Amine Kerdoun, Ali Boudebbouz, Zinette Bensakhri, ... Rabah Zebba

Article 105891

鉛 (Pb)、水銀 (Hg)、カドミウム (Cd)、ヒ素 (As) は世界的な食品安全上の懸念事項

であり、特に乳児は母体の体内蓄積による曝露の影響を受けやすい。本研究では、アルジェリア北東部ゲルマ在住女性を対象に、母乳摂取による Cd、Pb、Hg、As 曝露に関連する健康リスクを評価した。84 検体の母乳を採取し、マイクロ波促進酸分解法に続いて原子吸光分光法を用いて分析した。母乳中の有害金属の平均濃度は以下の通りであった：
 $Pb (15.77 \pm 9.54 \mu g/L) > Hg (3.26 \pm 2.50 \mu g/L) > Cd (2.75 \pm 2.39 \mu g/L) > As (0.35 \pm 0.73 \mu g/L)$ 。水銀の標的危険度指数 (THQ) は全年齢層で安全閾値 1 を超過し、1 ヶ月齢児では 83%、6 ヶ月齢児では 82%、12 ヶ月齢児では 49% の検体がこの限界値を超えた。同様に危険度指数 (HI) も全年齢層で 1 を超過し、非発癌性リスクが顕著であることを示した。さらに、全金属の総発がんリスク (TCR) は許容限度 ($TCR = 1 \times 10^{-4}$) を超過し、特に Cd は 82% のサンプルが発がん閾値を超過するなど極めて高いリスクを示した。これらの知見は、母乳を介した乳児の有害金属曝露による発がん性リスクと非発がん性リスクの両方を浮き彫りにしており、全国的なモニタリングプログラムの確立、産業排出規制の強化、および母体の食事曝露に関するさらなる研究の緊急性を強調している。

Abstract

Lead (Pb), mercury (Hg), cadmium (Cd), and arsenic (As) pose global food safety concerns, with infants being particularly vulnerable due to exposure from maternal body burden. This study assessed health risks associated with exposure to Cd, Pb, Hg and As through breast milk consumption among women residing in Guelma, northeastern Algeria. Eighty-four breast milk samples were collected and analyzed using atomic absorption spectrometry, following microwave-assisted acid digestion. The mean concentrations of toxic metals in breast milk were as follows: $Pb (15.77 \pm 9.54 \mu g/L) > Hg (3.26 \pm 2.50 \mu g/L) > Cd (2.75 \pm 2.39 \mu g/L) > As (0.35 \pm 0.73 \mu g/L)$. The Target Hazard Quotient (THQ) for Hg exceeded the safety threshold of 1 across all age groups, with 83 %, 82 %, and 49 % of samples surpassing this limit for 1-month, 6-month, and 12-month-old infants, respectively. Similarly, the Hazard Index (HI) exceeded 1 in all age groups, indicating significant non-carcinogenic risks. Furthermore, the Total Carcinogenic Risk (TCR) for all metals surpassed the acceptable limit ($TCR = 1 \times 10^{-4}$), with Cd posing a particularly high risk, as 82 % of samples exceeded the carcinogenic threshold. These findings highlight both carcinogenic and non-carcinogenic risks from infant exposure to toxic metals via breast milk, underscoring the urgent need for nationwide monitoring programs, stricter industrial emission controls, and further research into maternal dietary exposure.

Research article

[Transforming the Evaluation of Agrochemicals: A Conceptual Model](#)

Bhuller Yadvinder, Bishop Patricia, Cope Rhian, Corvaro Marco, ... Sandrine E. Deglin

Article 105889

[View PDF](#)

世界的に、規制当局は科学技術の進歩を農薬リスク評価の既存枠組みに統合する課題に直面している。この課題への対応は、増加する人口の食の安全と品質への要求を満たす上で極めて重要である。この転換を支援するため、健康環境科学研究所（HESI）は国際的な科学者による多者間委員会を招集した。問題定義主導型戦略を通じて、委員会は農薬安全性の規制実務に新たな手法・ベストプラクティス・技術を導入するための指針となる「農薬評価の変革（TEA）」概念モデルを開発した。このモデルの中核には、危険性の特定・特性評価および曝露評価に日常的に用いられる確立された段階的アプローチが組み込まれている。ただし、本モデルは戦略的に以下の3つの連続的要素を特定している：曝露主導型アプローチ、適応性、新科学の取り込みである。中心核は、追加要素を含む層に囲まれている。具体的には：時間の経過に伴う目的適合性、グローバルなニーズへの適応、ローカルなニーズへの適応、インセンティブの創出、データ共有と透明性、信頼構築である。これら10の要素とその相互作用が総合的に作用し、これまでにいかなる規制データパッケージでも同時に実装されたことのない要素を備えた、新規のTEA概念モデルを生み出す。本モデルが提供する指針原則、二つの規制適用事例、そして動物試験代替法に主眼を置いた次世代リスク評価を超越する機会をいかに支援するかの簡潔な要約を通じて、TEA概念モデルが農薬評価の変革を目指す構造化・体系的な適用を支えるツールかつメカニズムとしての有用性を実証する。

Abstract

Globally, regulatory authorities face the challenge of integrating advances in science and technology into existing frameworks for agrochemical risk assessment. Addressing this challenge is critical to meeting the demands of food safety and quality for a growing population. To support this shift, the Health and Environmental Sciences Institute (HESI) convened a multi-stakeholder committee of international scientists. Through a problem formulation-led strategy, the committee developed the Transforming the Evaluation of Agrochemicals (TEA) conceptual model to guide the adoption of new methods, best practices, and technologies into regulatory practice for agrochemical safety. The core of the model incorporates the well-established tiered approach routinely used for identifying and characterizing hazards and assessing exposures; however, the model strategically identifies three sequential elements: exposure-led, adaptability, and inclusion of new science. The central core is then surrounded by layers with additional

elements, namely: fit-for-purpose over time, adapt to global need, adapt to local need, create incentives, data sharing and transparency, and build trust. Collectively, these ten elements and their intersections result in a novel, TEA conceptual model with elements that have not been simultaneously implemented in any regulatory data package to date. In providing guiding principles, two examples of regulatory applications, and a concise summary of how this model supports an opportunity to go beyond next generation risk assessments focused primarily on alternative approaches to animal testing, we demonstrate the utility of the TEA conceptual model as a tool and mechanism supporting a structured and systematic application towards the intended transformation of agrochemical evaluations.

Research article

[Substantiating chemical groups for read-across using molecular response profiles](#)

Rosemary E. Barnett, Thomas N. Lawson, Claudia Rivetti, Carlos Barata, ... Mark R. Viant

Article 105894

[View PDF](#)

構造的に類似した化学物質をグループ化することで、データ豊富な物質からの毒性エンドポイントをデータ不足の物質に読み渡すことができ、動物実験なしでの環境・ヒト健康リスク評価を支援できる。ただし構造類似性だけでは不十分であり、追加の支持データがグループ化の根拠を強化する。本研究は、生物活性プロファイルが化学物質の作用機序を反映し得る場合、マルチオミクス生物活性データがグループ化仮説の信頼性をいかに高められるかを実証することを目的とした。構造的に類似した 3 種のフタル酸エステルと 3 種の酸化リン酸化偶合剤を対象に、構造に基づくグループ化手法を適用し、生態毒性試験種であるオオミジンコ (*Daphnia magna*) への短期曝露によりマルチオミクスデータを生成した。化学物質曝露に対するオミクス応答間の生物活性類似性は、処理群と対照群を比較する t 検定を用いて評価し、階層的クラスター分析で可視化した。従来の構造ベースのグループ分けでは、フタル酸エステル類とアンカップラーを予想された 2 つのカテゴリに分類できず、構造的に多様性が高いアンカップラーはしばしば複数のグループに分類された。生物活性閾値設定により、最小限の分子応答しか誘導しない 1 つのアンカップラーを除外した後、残る 5 物質の生物活性プロファイルに基づくグループ分けは、高い再現性信頼度でこれらを 2 つの化学クラスに正しく分離した。しかしながら、分類を駆動する機能注釈付き分子特徴の縮小セットについて、毒性学的に妥当な解釈を試みたものの、成果は限定的であった。本研究は、マルチオミクス生物活性プロファイル

が化学物質分類の信頼性を高める方法を示し、オミクスデータの妥当な解釈に向けた潜在的な戦略を検証するものである。

Abstract

By grouping structurally similar chemicals, toxicity endpoints from data-rich substances can be read across to data-poor substances, supporting environmental and human health risk assessment without animal testing. However, structural similarity alone is insufficient, and additional supporting data can strengthen a grouping justification. This study aimed to demonstrate how multi-omics bioactivity data can increase confidence in a grouping hypothesis, where the bioactivity profiles can reflect a chemical's mode(s) of action. We investigated three structurally similar phthalates and three uncouplers of oxidative phosphorylation, applying structure-based grouping approaches and short-term exposures of the ecotoxicological test species *Daphnia magna* to generate multi-omics data. Bioactivity similarities between the 'omics responses to chemical exposure were assessed using t-statistics comparing treated samples to controls and visualised using hierarchical cluster analysis. Conventional structure-based grouping did not assign the phthalates and uncouplers into two anticipated categories, with the structurally more diverse uncouplers often assigned into multiple groups. Following bioactivity thresholding, which removed one uncoupler as it induced minimal molecular responses, bioactivity profile-based grouping of the remaining five substances correctly separated them into two chemical classes with high replicability confidence. However, a plausible toxicological interpretation of the reduced set of functionally annotated molecular features driving the grouping was attempted, although of limited success. This study demonstrates how multi-omics bioactivity profiles can increase confidence in chemical grouping and investigates a potential strategy for plausibly interpreting 'omics data.

Research article

[The safety of monosodium glutamate demonstrated in 28-day and 90-day dietary toxicity studies with Sprague-Dawley rats](#)

Shintaro Yoshida, Huichia Chao, Keigi Chin, Masanori Kohmura

Article 105897

[View PDF](#)

広く使用されている調味料増味剤であるグルタミン酸ナトリウム (MSG) は、長年にわたり人間の食生活の一部であり、複数の国際的な科学委員会や規制機関による安全性評価を受けてきた。MSGに関する研究は数多く存在するが、それらの多くは一貫性を欠く

か、あるいは人間が MSG に曝露される方法（すなわち食品の摂取）を代表していない。欧州食品安全機関（EFSA、2017 年）および食品添加物合同専門家会議（JECFA、2022 年）による評価では、GLP 準拠のげっ歯類を用いた 2 つの経口投与試験が要約されたが、これらは公表されなかった。第 1 試験では、Sprague-Dawley 系ラット（各群 10 匹/性別）を、0 ppm（基礎飼料）または 50,000 ppm の MSG を含む飼料で 29 日間飼育した。2 番目の試験では、Sprague-Dawley 系ラット（各群 20 匹/性別）を、0（基礎飼料）、0.5%、1.5%、または 5%（重量比）の MSG を含む飼料で 92~96 日間飼育した。両試験の動物は、臨床検査、血液学および生化学検査、完全な剖検、組織病理学的検査を受けた。いずれの研究においても、毒性学的に有意な所見は報告されなかった。28 日間試験において、5100 mg/kg 体重/日（雄）および 4800 mg/kg 体重/日（雌）では有害作用は認められなかった。90 日間試験では、無毒性量（NOAEL）は試験した最高用量である 3170 mg/kg 体重/日（雄）および 3620 mg/kg 体重/日（雌）以上と特定された。

Abstract

The commonly used flavor enhancer monosodium glutamate (MSG) has been part of the human diet for many years and has undergone safety evaluation by several international scientific committees and regulatory agencies. Numerous studies exist on MSG but many of these studies are not consistent or representative of how humans are exposed to MSG (*i.e.*, ingestion of food). Two GLP-compliant dietary rodent studies were summarized in evaluations performed by EFSA (2017) and JECFA (2022) but were never published. In the first study, groups of Sprague-Dawley rats (10 rats/sex/group) were fed diets containing 0 ppm (basal diet) or 50,000 ppm MSG for 29 days. In the second study, groups of Sprague-Dawley rats (20 rats/sex/group) were fed diets containing 0 (basal diet), 0.5, 1.5, or 5 % (w/w) MSG for 92–96 days. Animals in both studies underwent clinical examinations, hematology and biochemistry tests, full necropsies, and histopathological examination. No toxicologically significant findings were reported in either study. In the 28-day study, there were no adverse effects observed at 5100 mg/kg bw/day (males) and 4800 mg/kg bw/day (females). In the 90-day study, a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was identified as the highest dose tested of 3170 mg/kg bw/day (males) and 3620 mg/kg bw/day (females) or more.

Research article

[Strategies to reduce the use of non-human primates in development of oncology ADCs with cytotoxic payloads](#)

Sherry L. Ralston, Li Li, Donna Lee, Darcey Clark, ... Natalie Waterhouse

Article 105887

生物学的製剤の非臨床開発における非ヒト霊長類（NHP）の使用は、ヒトにおける潜在的な安全リスクを評価するために必要となる場合がある。IQ DruSafe および 3Rs TPS ワーキンググループ（WG）は、腫瘍治療用の細胞毒性ペイロードを有する抗体薬物複合体（ADC）の開発に用いられる毒性試験における NHP の使用に関する調査を実施した。本調査では、GLP（Good Laboratory Practice）に基づく 3 ヶ月間の NHP 試験が、1 ヶ月間の GLP NHP 試験または 3 ヶ月間の GLP げっ歯類試験と比較して、追加的な安全性情報を提供するかどうかを検証した。調査質問には、3 ヶ月 NHP 試験の実施有無、実施した場合の結果が 3 ヶ月げっ歯類試験または 1 ヶ月 NHP 試験と類似しているか否か、観察された毒性が ADC ペイロードの予測毒性と一致しているか、毒性が臨床観察例と対応しているかなどが含まれた。さらに、特に試験で使用される動物数に関連する試験設計要素についても質問した。調査結果によれば、標的臓器毒性は試験間で概ね類似しており、ヒトへの転移性が認められ、その大半はペイロードに起因するものであった。全体として、本調査結果は腫瘍学領域における細胞毒性ペイロードを有する ADC 開発において、NHP の使用削減の可能性を支持するものである。

Abstract

The use of non-human primates (NHP) for the nonclinical development of biologics can be necessary to assess the potential safety risks in humans. An IQ DruSafe and 3Rs TPS Working Group (WG) conducted a survey on the use of NHP in toxicology studies used to develop antibody drug conjugates (ADCs) with cytotoxic payloads for oncology treatment. The survey addressed whether a Good Laboratory Practice (GLP) 3-month NHP study provides additional safety information relative to the 1-month GLP NHP or relative to the 3-month GLP rodent study. Questions from the survey included whether a 3-month NHP study was conducted and if so, were the results similar or not to the 3-month rodent study or the 1-month NHP study, if the toxicities observed were consistent with the expected toxicities of the ADC payload, and whether the toxicities translated to that observed in the clinic. In addition, survey questions addressed study design elements particularly related to the number of animals used in studies. Survey results indicated that target organ toxicities were generally similar between studies, were translatable to humans, and most were attributed to the payload. Overall, the survey results support opportunities to reduce NHP use in the development of ADCs with cytotoxic payloads in oncology.

Research article

[Safety evaluation of *Nannochloropsis gaditana* oil as a novel food](#)

Jingjing Qu, Taiping Zhu, Xiaoya Du, Yingjing Zhang, ... Bolin Fan

Nannochloropsis gaditana (ナノクロロプシス・ガディタナ) 油を新規食品原料として安全性を評価するため、急性経口毒性試験、遺伝毒性試験、催奇形性試験、亜慢性毒性試験を含む包括的な毒性評価を実施した。急性経口毒性試験では、LD₅₀ 値は 8.4 g/kg 体重を超えた。遺伝毒性試験（哺乳類赤血球小核試験、染色体異常試験、エイムズ試験）では、全投与群で陰性対照群と比較して有意な変化は認められなかった。催奇形性試験では、ラットの母体体重、生殖能力、胎児発育に有害な影響は認められず、無有害影響量 (NOAEL) は 2.8 g/kg 体重であった。同様に、90 日間の亜慢性毒性試験においても、体重、血液学、血液生化学、尿検査、組織病理学において治療関連の異常が認められなかったことから、NOAEL は 2.8 g/kg 体重と特定された。これらの知見は、ナノクロロプシス・ガディタナ油がヒト摂取において安全であることを裏付けている。

Abstract

To assess the safety of the *Nannochloropsis gaditana* oil as a new food ingredient, we conducted a comprehensive toxicological evaluation, including acute oral toxicity study, genotoxicity studies, teratogenicity study, and subchronic toxicity study. In the acute oral toxicity study, the LD₅₀ > 8.4 g/kg BW. In the genotoxicity studies (mammalian erythrocyte micronucleus, chromosomal aberrations, and Ames test), all dose groups showed no significant changes compared to negative controls. Teratogenicity study demonstrated no adverse effects on maternal body weight, reproductive capacity, or fetal development in rats, with a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 2.8 g/kg BW. Similarly, the 90-day subchronic toxicity study identified a NOAEL of 2.8 g/kg BW, as no treatment-related abnormalities were observed in body weight, hematology, blood biochemistry, urinalysis, or histopathology. These findings support the safety of *Nannochloropsis gaditana* oil for human consumption.

Research article

[Percutaneous absorption of climbazole: *In vitro* data from human skin](#)

Catherine Champmartin, Matthieu Aubertin, Claire Seiwert, Frédéric Cosnier

Article 105895

[View PDF](#)

クリンバゾールは、医薬品やパーソナルケア製品において有効成分または抗菌防腐剤として使用される抗真菌物質である。EU では急性毒性物質（カテゴリー4）に分類されており、ECHA は最近、内分泌かく乱物質としての懸念を確認した。クリンバゾールの皮膚透過性、ひいては職業上のリスクに関するデータは限られている。

本研究の目的は、職業曝露評価を支援するため、OECD ガイドラインに沿った経皮吸収データを生成することである。4.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の ^{14}C 標識クライムバゾールを用いた *in vitro* 実験を、フランツ拡散セルに配置した新鮮なヒト皮膚切片で実施し、20 時間にわたる吸収をモニタリングした。吸収プロファイルデータを用いて、定常状態フラックス、ラグタイム、皮膚透過係数 (K_p) などの主要パラメータを算出した。皮膚を含む様々なコンパートメントにおける線量分布を評価した。個々の皮膚層は順次テープストリッピングにより分離し、その後表皮と真皮を分離して放射能レベルをより正確に測定した。この情報は、皮膚内に保持された線量のさらなる吸収の可能性を予測するために使用された。また、受容体液中のクライムバゾール代謝物の存在についても調査した。

K_p 値は $4.7 \times 10^{-3} \text{ cm/h}$ と算出された。有意な経皮吸収が測定され、職業上のリスクの可能性が浮き彫りとなった。クライムバゾールは主に生体内変換を経て吸収され、吸収量の 67% が代謝物として検出された。これらの新たな経皮吸収データは、クライムバゾールへの皮膚曝露に伴う職業リスク評価の精度向上に寄与する。

Abstract

Climbazole is an antifungal substance used as an active ingredient or antimicrobial preservative in pharmaceuticals and personal care products. It is classified by the EU as an acute toxicant (Category 4), and ECHA has recently confirmed its endocrine disruptor concern. Data on climbazole's skin permeability, and consequently its occupational risks, are limited.

The aim of this study was to generate percutaneous absorption data in line with OECD guidelines to support occupational exposure assessment. *In vitro* experiments using 4.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ^{14}C -labelled climbazole were conducted on freshly excised human skin samples placed in Franz diffusion cells, monitoring absorption over 20 h. The absorption profile data were used to calculate key parameters, including steady-state flux, lag time, and skin permeability coefficient (K_p). The dose distribution across various compartments, including the skin, was evaluated. The individual skin layers were isolated by sequential tape-stripping, followed by epidermis-dermis separation to more precisely measure radioactivity levels. This information was used to predict the potential for further absorption of the dose retained within the skin. The presence of climbazole metabolites in the receptor fluid was also investigated.

The K_p was determined to be $4.7 \times 10^{-3} \text{ cm/h}$. Significant dermal absorption was measured, highlighting potential occupational risks. Climbazole is mainly absorbed with biotransformation: 67 % of the absorbed dose was detected as metabolites. These new percutaneous absorption data will enhance the assessment of the occupational risks associated with dermal exposure to climbazole.

Research article

[The value of a structured, systematic approach to benefit-risk assessment of medicines: A South African regulator case study](#)

Lorraine Danks, Boitumelo Semete-Makokotlela, Donald Chuma, John-Joseph Borg, ...

Sam Salek

Article 105893

本研究は、南アフリカ医薬品規制庁（SAHPRA）におけるユニバーサル・ベネフィット・リスク評価手法（UMBRA）フレームワークの有用性を検証し、構造化されたアプローチの採用が新規化学物質（NCE）のベネフィット・リスク評価における一貫性、透明性、品質の向上に寄与するかを明らかにする。UMBRAの8段階フレームワークを6つのNCEに遡及的・前向的に適用し、意思決定の文脈を体系的に記録し、利益とリスクを特定し、利益・リスクのバランスを解釈した。SAHPRAの初期の記述的評価とUMBRAに基づく構造化評価を比較した。審査員のフィードバックはアンケートとグループディスカッションを通じて収集した。遡及的研究では、UMBRAがより明確な判断を提供し、国際的な参照当局の決定との整合性を高め、利益とリスクの重み付けにおける透明性を向上させることが明らかになった。前向き研究では、UMBRAが地域の人口統計学的・臨床的考慮事項を強調し、規制上の信頼性判断を強化する有用性が示された。UMBRAフレームワークは、構造化され透明性が高く再現可能な手法を提供することで、ベネフィット・リスク評価プロセスを強化する。これは、主観的な判断への依存を減らしつつ、グローバルなベストプラクティスに沿った包括的な意思決定を促進する。SAHPRAやその他のアフリカ規制当局におけるUMBRAの導入は、調和のとれた規制実務の促進、公衆の信頼向上、意思決定の透明性ある伝達を可能にする。本研究では、管轄区域を横断した公平なベネフィット・リスク評価を確保するため、UMBRAを日常的な評価業務、新規審査担当者向け研修プログラム、および依存戦略に統合することを推奨する。

Abstract

This study investigates the utility of the Universal Methodology for Benefit-Risk Assessment (UMBRA) framework within the South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA) to determine whether adopting a structured approach improves consistency, transparency, and quality in benefit-risk assessments of new chemical entities (NCEs). The UMBRA eight-step framework was applied retrospectively and prospectively to six NCEs to systematically document the decision context, identify benefits and risks, and interpret the benefit-risk balance. Comparisons were made between initial SAHPRA narrative assessments and structured UMBRA-based evaluations. Reviewer feedback was collected through a questionnaire and group discussions. The retrospective study revealed that UMBRA provided greater clarity and

alignment with decisions by global reference authorities, improving transparency in the weighting of benefits and risks. The prospective study demonstrated UMBRA's utility in highlighting local demographic and clinical considerations, enhancing regulatory reliance decisions. The UMBRA framework enhances the benefit-risk assessment process by providing a structured, transparent, and reproducible methodology. It facilitates comprehensive decision-making that aligns with global best practices, reducing reliance on subjective judgements. Implementing UMBRA at SAHPRA and other African regulatory authorities could promote harmonised regulatory practices, improve public trust, and enable transparent communication of decisions. The study recommends integrating UMBRA into routine assessments, training programs for new reviewers, and reliance strategies to ensure equitable benefit-risk evaluations across jurisdictions.

Research article

[Considerations of non-human primate use in nonclinical toxicity study package for oncology therapeutics with well-characterized target in supports of 3Rs – an IQ DruSafe industry survey](#)

Cleo Leung, Bart Jessen, Benno Rattel, David Ackley, ... Timothy Hart

Article 105902

腫瘍学分野におけるモノクローナル抗体 (mAbs) の開発が増加している。IQ DruSafe ワーキンググループは、腫瘍学 mAbs の非臨床毒性試験における非ヒト霊長類 (NHP) の使用を評価する業界調査を実施した。目的は、NHP 使用削減の機会を特定することである。本調査では、WchT を正当化する情報源、NHP 使用削減のための証拠の重み付け (WoE) アプローチ、非臨床毒性試験プログラムの設計について検討した。全回答企業が文献を用いて WchT を定義していた。WoE アプローチは一般毒性試験の数と規模の削減に寄与した。大半の企業は GLP 毒性試験前に非 GLP (非 Good Laboratory Practice) 用量範囲設定試験を実施しており、非致死的試験が一般的で、NHP の再利用可能性を許容していた。GLP 試験では、1 ヶ月試験 (実施された場合) には標準設計を維持する企業が多かったが、3 ヶ月試験では回復群を除外するなど柔軟性が高かった。事例研究では、合理化された非臨床安全性データパッケージが規制当局に承認された成功例が示されている。医薬品規制当局 (DRA) と連携し、追加的および/または専門的な試験の必要性について議論することは、非ヒト動物 (NHP) の使用削減に有益である。結論として、適切な戦略的計画、目的に適合した毒性試験デザイン、および DRA との協議を通じて非臨床毒性学アプローチを最適化することにより、WchT を対象とした抗腫瘍治療薬の開発における NHP の使用を削減できる。

Abstract

Development of monoclonal antibodies (mAbs) for oncology is increasing. An IQ DruSafe Working Group conducted an industry survey to evaluate non-human primate (NHP) use in nonclinical toxicity testing of oncology mAbs for well-characterized targets (WchT) with the aim to identify opportunities to reduce NHP use. The survey addressed sources of information used to justify WchT, weight of evidence (WoE) approaches to reduce NHP use, and design of nonclinical toxicology programs. All respondents used literature to define WchT. WoE approaches helped reduce the number and size of general toxicology studies. Most companies conducted non-Good Laboratory Practice (non-GLP) dose-range finding studies prior to GLP toxicology studies, often non-terminally, allowing for potential reuse of NHPs. For GLP studies, most companies maintained a standard design for 1-month studies (when conducted) but were more flexible with 3-month studies, often excluding recovery groups. Case studies illustrate successful regulatory acceptance of streamlined nonclinical safety packages. Engaging drug regulatory authorities (DRA) to discuss the need for additional and/or specialized studies would be beneficial to reduce NHP use. In conclusion, NHP use can be reduced in developing oncology therapeutics against WchT by optimizing nonclinical toxicology approaches with appropriate strategic planning, fit-for-purpose toxicology study designs, and discussion with DRA.

Research article

[Genotoxicity evaluation of ten nitrosamine drug substance-related impurities using 2D and 3D HepaRG cell models](#)

Ji-Eun Seo, Hannah Xu, Xilin Li, Aisar H. Atrakchi, ... Xiaoqing Guo

Article 105906

ニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRI) の評価は、発がん性の可能性から規制上の優先課題となっている。従来、我々は強化エイムズ試験 (EAT) およびヒト TK6 細胞を用いて NDSRI の変異原性および遺伝毒性を評価してきた。本研究では、代謝能を有するヒト HepaRG 細胞を用いて、これら NDSRI のうち 10 種の遺伝毒性を調査した。DNA 損傷と小核 (MN) 形成は、それぞれ CometChip 法とフローサイトメトリーに基づく MN アッセイを用いて、2 次元 (2D) および 3 次元 (3D) モデルで評価した。24 時間曝露後、EAT 陽性であった 5 種の NDSRI (N-ニトロソ-デュロキセチン、N-ニトロソ-フルオキセチン、N-ニトロソ-ロルカセリン、N-ニトロソノルトリプチリン、N-ニトロソバレニクリンの 5 つの EAT 陽性 NDSRI が、2 次元および 3 次元モデル双方で有意な DNA 損傷を誘導し、3 次元スフェロイドでは微小核および γ H2A.X 形成を増加させた。EAT 陽性の NDSRI のうち、N-ニトロソ-デュロキセチン、N-ニトロソ-フルオキセチン、N-ニ

トロソ-ノルトリプチリンの3剤のみが、2次元培養においてマイクロヌクレウス頻度を増加させた。5種類のEAT陰性NDSRI、すなわちN-ニトロソ-ジクロフェナク、N-ニトロソ-葉酸、N-ニトロソ-パロキセチン、N-ニトロソ-デスバレリル-バルサルタン、およびN-ニトロソ-デスバレリル-バルサルタンメチルエステルは、いずれのモデルでもDNA損傷やMN形成を示さなかった。定量的比較により、N-ニトロソ-ノルトリプチリンがHepaRG細胞において最も強力な遺伝毒性物質であることが示された。全体として、10種類のNDSRIはEATおよび3D HepaRGスフェロイドの両方で、相同な陽性/陰性の遺伝毒性結果を示した。これらの知見は、NDSRI誘発性遺伝毒性の検出およびEATにおけるNDSRI応答の確認のための代替in vitroモデルとして、3D HepaRGスフェロイドの使用を支持するものである。

Abstract

The evaluation of nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs) has become a regulatory priority due to potential carcinogenicity. Previously, we evaluated mutagenicity and genotoxicity of NDSRIs using the enhanced Ames Test (EAT) and human TK6 cells. In this study, we investigated the genotoxicity of ten of these NDSRIs using metabolically competent human HepaRG cells. DNA damage and micronucleus (MN) formation were evaluated in both 2D and 3D models using the CometChip and flow-cytometry-based MN assays, respectively. After 24-h exposure, five EAT-positive NDSRIs, *N*-nitroso-duloxetine, *N*-nitroso-fluoxetine, *N*-nitroso-lorcaserin, *N*-nitroso-nortriptyline, and *N*-nitroso-varenicline, significantly induced DNA damage in both 2D and 3D models and increased MN and γ H2A.X formation in 3D spheroids. Only three EAT-positive NDSRIs, *N*-nitroso-duloxetine, *N*-nitroso-fluoxetine, and *N*-nitroso-nortriptyline, increased MN frequency in 2D cultures. The five EAT-negative NDSRIs, *N*-nitroso-diclofenac, *N*-nitroso-folic acid, *N*-nitroso-paroxetine, *N*-nitroso-desvaleryl-valsartan, and *N*-nitroso-desvaleryl-valsartan methyl ester, showed no DNA damage or MN formation in either model. Quantitative comparisons showed that *N*-nitroso-nortriptyline was the most potent genotoxicant in HepaRG cells. Overall, the ten NDSRIs exhibited the same positive/negative genotoxicity outcomes in both the EAT and 3D HepaRG spheroids. These findings support the use of 3D HepaRG spheroids as an alternative *in vitro* model for detecting NDSRI-induced genotoxicity and confirming NDSRI responses in the EAT.

Research article

[In vivo screening evaluation of 12 chemicals as candidate endocrine disruptors using ovariectomized mouse uterotrophic bioassay](#)

Toshime Igarashi, Satoshi Yokota, Asako Aida, Takuya Nishimura, Satoshi Kitajima

げっ歯類子宮増殖性試験は、子宮重量の変化を測定するスクリーニング試験として、化学物質のエストロゲン様特性を容易に予測・評価するのに有用である。本試験を卵巣摘出 (OVX) マウスに適用し、厚生労働省のスクリーニング事業において、*in vitro* 試験によりエストロゲン様または抗エストロゲン様特性が疑われる 12 種類の化学物質をスクリーニングした。各化学物質を 8 週齢の卵巣摘出マウスに経口 (po) または皮下 (sc) 投与し、24 時間間隔で 7 日間連続投与した。エチニルエストラジオールを対照薬として用いた。本研究では、1,1,1-トリス(4-ヒドロキシフェニル)エタンの経口または皮下投与が、非毒性量でエストロゲン様作用を示すことを初めて明らかにした。両投与経路における LOEL は 300 mg/kg であった。一方、ジベンゾイルメタン、トリクレシルリン酸、トリフェニルシラノールについては、経口投与では認められなかったが、皮下投与では抗エストロゲン作用が認められ、各化学物質の LOEL は 30 mg/kg であった。さらに、4,4'-ブチリデンビス[6-tert-ブチル-3-メチルフェノール]の経口および皮下投与は抗エストロゲン作用を示し、両経路とも LOEL は 100 mg/kg であった。総合すると、*in vitro* で懸念された 12 物質のうち *in vivo* で活性があったのは 5 物質のみであり、これはエストロゲン作用および抗エストロゲン作用の効果的な検出に有用であることが明らかになった。陽性反応を示した 5 物質は、内分泌かく乱作用に関する上位毒性試験の優先順位付けにおいて、さらなる検討が必要と判断された。

Abstract

The rodent uterotrophic bioassay is helpful to easily predict and evaluate the estrogenic properties of chemicals by measuring changes in uterine weight as a screening test. We used this assay in ovariectomized (OVX) mice to screen 12 chemicals suspected to be estrogenic or antiestrogenic properties by *in vitro* assays in the screening project of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. We administered each chemical to 8-week-old OVX mice either orally (po) or by subcutaneous (sc) injection at 24-hr intervals for 7 consecutive days. Ethinyl estradiol was used as reference control. Our study revealed for the first time that po or sc administration of 1,1,1-tris(4-hydroxyphenyl)ethane exerted estrogenic effects at nontoxic dose, with a LOEL of 300 mg/kg for both routes. In contrast, sc administration, but not po administration, of dibenzoylmethane, tricresyl phosphate, and triphenylsilanol exerted antiestrogenic effects, with a LOEL of 30 mg/kg for each chemical. Furthermore, po and sc administration of 4,4'-butylidenebis[6-tert-butyl-3-methylphenol] exerted antiestrogenic effects, with a LOEL of 100 mg/kg for both routes. Taken together, we revealed that only 5 of the 12 substances of concern *in vitro* were active *in vivo*, which could be helpful for

the effective detection of estrogenic and antiestrogenic activities. The five positive substances were considered to require further consideration in the prioritization list of higher-order toxicity testing for their endocrine disrupting effects.

Research article

[Use of NAMs in a weight of evidence approach to evaluate the safety via the inhalation route of acetylated vetiver oil, in spray products](#)

Fanny Boisleve, Hind Assaf Vandecasteele, James Baily, Kamil Czuchrowski, ... Nicola J. Hewitt

Article 105905

[View PDF](#)

アセチル化ベチバー油（AVO）は香料成分である。化粧品スプレー製品使用時の吸入による AVO の全身毒性および局所毒性を評価した。

吸入後の全身曝露量は決定論的 2 ボックスモデルを用いて算出した。局所呼吸器毒性の潜在的可能性については「局所吸入毒性学的懸念閾値（TTC_{inh}）」を証拠の重み付け（WoE）に用いた。また、呼吸器刺激性の評価には *in vitro* モデルである MucilAir™ を使用した。

スプレー式化粧品製品の吸入による AVO 曝露は、経皮曝露と比較して有意な曝露増加をもたらさない。安全余裕度（全身曝露総量に対する NOAEL）は 400 倍以上であり、全身毒性の懸念はない。局所毒性に関しては、噴霧可能化粧品中の AVO 総曝露量は TTC_{inh} を大幅に下回る。0.2%および 1% AVO 濃度では MucilAir™組織への有害影響は認められなかった。MucilAir™試験（1%）の NOAEL と総曝露量を比較した場合、曝露余裕度は 137 であった。

結論として、曝露余裕度（WoE）アプローチに基づき、化粧品に使用される AVO 濃度は、呼吸器系への局所刺激作用リスクをもたらすことはなく、また全身曝露量に有意な寄与をすることはないと予測される。

Abstract

Acetylated Vetiver Oil (AVO) is a fragrance ingredient. We evaluated the systemic and local toxicity of AVO via inhalation from use of cosmetic spray products.

Systemic exposure after inhalation was calculated using a deterministic 2-Box model. The “local inhalation toxicological threshold of concern” (TTC_{inh}) was used in a weight of evidence (WoE) for the potential of AVO to cause local respiratory toxicity and the *in vitro* model, MucilAir™ was used to evaluate respiratory irritation.

AVO exposure by inhalation of sprayed cosmetic products does not add significant exposure compared to dermal exposure. The Margin of Safety (NOAEL compared to total

systemic AVO exposure) is > 400, indicating no concern for systemic toxicity. Regarding local toxicity, total aggregate exposure to AVO in sprayable cosmetic products is significantly lower than the TTC_{inh} . There were no injurious effects to MucilAir™ tissues by 0.2 % and 1 % AVO. When the NOAEL from the MucilAir™ assay (1 %) and the aggregated exposure were compared, the Margin of Exposure was 137.

In conclusion, based on a WoE approach, the concentrations of AVO used in cosmetic products are not expected to carry a risk of local irritation effects on the respiratory tract or add significantly to aggregate systemic exposure.

Research article

[Using pre-existing control data to set expectations in preclinical studies](#)

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

Article 105899

本稿は、既存の対照データを活用することで、前臨床毒性試験における生体試料の使用を制限する概念的アプローチを提示する。有効な既存対照データセットが与えられれば、確率的手法を用いて試験実施前に標的となる試験結果の予測値を設定できる。本稿では、そのようなデータセット（例：数学的モデル、仮想対照群）を生成・シミュレーション・検証・構築する現行の取り組みには触れない。むしろ、対照群を代表する適切な指標で構成され、適切に収集・管理されたデータセットの存在を前提とし、確率的手法を用いて、一般的に測定されるエンドポイントに対する実験結果の事前期待値を設定する方法を示す。連続的測定値（臓器重量など）をエンドポイントとし、データセットの標本平均が母集団平均の良好な代用値となる小標本サイズの場合、期待値設定に T 分布を用いる手法を検討する。離散的測定値（特定病変の病期など）をエンドポイントとする場合、またはデータセットの標本平均が良好な代用値とならない場合には、ブートストラップ法を用いて分布を生成する。これらの確率的アプローチは、未治療集団におけるエンドポイントの挙動を理解する上で研究者に役立ち、研究結果を検証する際に「正常性」に関する事前期待を設定するのに役立つと結論づける。

Abstract

This work presents a conceptual approach to limit the use of live subjects for preclinical toxicological studies by leveraging pre-existing control data. Given a valid set of pre-existing control data, one can use probabilistic methods to set expectations for targeted study outcomes prior to undertaking a study. We do not address current efforts underway to generate, simulate, validate, or otherwise model or construct such data sets (*e.g.*, *mathematical models*, *virtual control groups*). Rather, we assume the existence of an appropriately collected and curated data set of relevant metrics representative of control

subjects and illustrate the use of probabilistic methods to set expectations a priori for experimental outcomes for commonly measured endpoints. We explore using the T-distribution to set expectations for small sample sizes when endpoints are continuous measures (*e.g., organ weights*) and the sample average of the data set is a good proxy for the true population mean. When endpoints are discrete measures (*e.g., grades of specific pathologies*) or the sample average of the data set does not serve as a good proxy, we employ bootstrapping to generate a distribution. We conclude that these probabilistic approaches can help investigators understand the behavior of endpoints in an untreated population and help set a priori expectations for “normalcy” when interrogating study results.

Research article

[Evaluating the lifetime cumulative dose as a basis for carcinogenic potency of nitrosamines – a key tenet underpinning less-than-lifetime approaches for establishing acceptable intake limits](#)

Susan P. Felter, Ashley M. Mudd, David J. Ponting, Rob Thomas, ... Joel P. Bercu

Article 105903

[View PDF](#)

医薬品中の N-ニトロソアミン (NA) 不純物に関連する潜在的な健康リスクは、大きな注目を集めている。規制ガイダンスでは、生涯にわたる日常曝露を保護する許容摂取量 (AI) を設定する方法が推奨されている。しかし、生涯未満 (LTL) で使用される医薬品中の NA 不純物にも同じ制限を適用すべきかどうかについては疑問が残っている。ICH M7(R2) ガイドラインは、変異原性不純物について、LTL 曝露に対してより高い AI を設定することでこの問題に対処している。しかし、懸念対象物質群 (潜在的に高発がん性物質) に分類される NA 不純物については、現行の規制ガイダンスでこのアプローチは採用されていない。本研究は、NA の発がん性ポテンシーが線量率ではなく総曝露量に依存するという、LTL における ICH M7(R2) アプローチの根幹原理に関する重要な知見の空白を埋めるものである。8 種類の NA およびアフラトキシン B1 (別の高効力発がん性物質) について、21~120 週間の曝露期間を伴うげっ歯類発がん性生物試験データを評価した。全ての症例研究において、発がん性は 1 日投与量ではなく累積総投与量に依存することが判明した。これは ICH M7(R2) ガイドラインと一致するものであり、同ガイドラインでは低用量投与期間 (LTL) においてはより高い活性成分 (AI) 上限値が正当化されると提唱している。残存する知見の空白については、今後の出版物で取り上げる予定である。

Abstract

Potential health risks associated with N-nitrosamine (NAs) impurities in

pharmaceuticals have received significant attention. Regulatory guidance recommends methods to establish Acceptable Intake limits (AIs) that are protective for daily lifetime exposure. However, questions remain whether the same limit should apply to NA impurities in drug products used for less than lifetime (LTL). The ICH M7(R2) guidance addresses this for mutagenic impurities by establishing higher AIs for LTL exposures; however, this has not been adopted in current regulatory guidance for NA impurities which fall under the Cohort of Concern (potentially high potency carcinogens). The research described herein addresses one key knowledge gap: that carcinogenic potency of NAs is a function of total exposure rather than dose rate, a fundamental principle underlying the ICH M7(R2) approach for LTL. Data were evaluated from rodent carcinogenicity bioassays for eight NAs and aflatoxin B1 (another high potency carcinogen) involving exposure durations from 21 to 120 weeks. For all case studies, carcinogenic potency was found to be a function of total cumulative dose rather than daily dose, aligning with the ICH M7(R2) guidance, which posits that higher AI limits can be justified for LTL durations. Remaining knowledge gaps will be addressed in a subsequent publication.

Research article

[Insights into sanguinarine toxicity in Rats: Integrating toxicokinetics, oxidative stress, and gut microbial alterations](#)

Yufeng Xu, Zhiqin Liu, Wenqing Sun, Lin Wang, ... Jianguo Zeng

Article 105911

サンギナリン (SAN) は、マクレアヤ・コルダタ由来の生物活性ベンゾフェナントリジンアルカロイドであり、植物由来の殺虫剤および獣医治療薬として注目されている。しかし、その毒性メカニズム、特に毒性動態 (TK) と腸内細菌叢との相互作用については、依然として十分に解明されていない。本研究では、スプラグ・ドーリー系ラットにおける SAN の急性・亜急性毒性、毒性動態、酸化ストレス反応、および腸内微生物叢の変化を評価した。経口単回投与 (胃管投与) による LD₅₀ は、雄で 1000 mg/kg 体重、雌で 926 mg/kg 体重であり、SAN は GHS カテゴリー4 に分類される。亜急性曝露 (LD₅₀ の 1/10、1/50、1/100 濃度で 14 日間) は、肺出血、肝脂肪症、腎尿細管壊死を含む多臓器障害を誘発し、雌は比較的高い感受性を示した。生存したラットは、14 日間の回復期間中に毒性損傷から回復した。毒性動態解析により、用量依存性の血漿中濃度曲線、非線形的な排泄動態、および肝臓と腎臓への組織蓄積が示された。酸化ストレスを測定するアッセイでは、グルタチオンペルオキシダーゼの顕著な阻害とともに、全体的な抗酸化能力が予想外に上昇し、標的化された酸化還元障害を示した。腸内微生物叢のシーケンシングにより、

用量依存性の腸内細菌叢異常が確認された：高用量 SAN は、ファーミキューテス/バクテロイデス比を低下させ、ラクトバチルスを減少させ、日和見病原体（クレブシエラ、ストレプトコッカス）を増殖させるとともに、短鎖脂肪酸（SCFA）プロファイルを変化させた。これらの知見は、SAN が酸化ストレス、代謝障害、腸内微生物叢を介した炎症を通じて全身毒性を誘発する可能性を強調している。本研究で観察された SAN の亜急性曝露（14 日間）における LOEAL は 10 mg/kg であり、SAN の安全な使用が強調されるべきである。

Abstract

Sanguinarine (SAN), a bioactive benzophenanthridine alkaloid derived from *Macleaya cordata*, has gained attention as a plant-based pesticide and veterinary therapeutic. However, its toxicity mechanisms, particularly concerning toxicokinetics (TK) and gut microbiota interactions, remain poorly understood. This research assessed the acute and subacute toxicity, toxicokinetics, oxidative stress reactions, and changes in gut microbiota associated with SAN in Sprague-Dawley rats. A single oral dose by gavage resulted in a LD₅₀ of 1000 mg/kg·bw (male) and 926 mg/kg·bw (female), classifying SAN under GHS Category 4. Subacute exposure (14 days at 1/10, 1/50, and 1/100 LD₅₀) induced multi-organ damage, including pulmonary haemorrhage, hepatic steatosis, and renal tubular necrosis, with females exhibiting relatively higher sensitivity. Surviving rats recovered from toxic damage during the 14-day recovery period. Toxicokinetic analysis demonstrated dose-dependent plasma concentration curves, nonlinear elimination kinetics, and tissue accumulation in the liver and kidneys. Assays measuring oxidative stress showed unexpected rises in overall antioxidant capacity alongside marked inhibition of glutathione peroxidase, indicating targeted redox disruption. Gut microbiota sequencing identified dose-dependent dysbiosis: high-dose SAN reduced Firmicutes/Bacteroidetes ratios, depleted *Lactobacillus*, and enriched opportunistic pathogens (*Klebsiella*, *Streptococcus*), alongside altered short-chain fatty acid (SCFA) profiles. These findings underscore SAN's potential to induce systemic toxicity through oxidative stress, metabolic disruption, and gut microbiome-mediated inflammation. The LOEAL observed in this study for subacute exposure (14 days) to SAN was 10 mg/kg and the safe use of SAN should be emphasized.

Research article

[Radon activity levels in beverages and drinking water in Jazan, Saudi Arabia: a health risk assessment](#)

Entesar H. EL-Araby

Article 105909

本研究では、CR39 検出器を用いてサウジアラビア・ジャザン地域の飲料水および清涼飲料中のラドン濃度を調査した。分析結果によると、飲料水中のラドン濃度は 1.65～5.70 Bq/L、清涼飲料では 1.60～3.78 Bq/L の範囲であり、これは工業的加工の影響によるものと考えられる。全ての測定値は、米国環境保護庁 (USEPA) の基準値 11.1 Bq/L や世界保健機関 (WHO) のガイドライン値 100 Bq/L を含む国際的な安全基準値を下回っていた。摂取および吸入による年間実効線量 (AED) を算出した。摂取によるリスクが最も高く、飲料水で 24.08 μ Sv/年、清涼飲料水で 20.32 μ Sv/年であった。吸入線量はそれぞれ 8.31 μ Sv/年および 7.01 μ Sv/年と低く、WHO および ICRP の限界値 (100 μ Sv/年) 内に収まった。摂取線量は国際放射線防護委員会 (ICRP) の基準値 (10 μ Sv/年) をわずかに上回った。この結果は、摂取が主な被ばく経路であることを示し、継続的なモニタリングと品質管理の必要性を強調している。本研究はジャザン産飲料中のラドンに関する初の包括的評価であり、サウジアラビアの保健政策とリスク評価に不可欠な基礎データを提供する。

Abstract

This study investigated radon concentrations in water and soft drinks from the Jazan region of Saudi Arabia using a CR39 detector. Sample analysis revealed radon concentrations ranging from 1.65 to 5.70 Bq/L in drinking water and 1.60–3.78 Bq/L in soft drinks, likely influenced by industrial processing. All measured values were below international safety thresholds, including USEPA limit 11.1 Bq/L and WHO guideline 100 Bq/L. Annual effective doses (AEDs) were calculated for ingestion and inhalation. Ingestion posed the greatest risk: 24.08 μ Sv/yr (water) and 20.32 μ Sv/yr (soft drinks). Inhalation doses were lower: 8.31 μ Sv/yr and 7.01 μ Sv/yr, respectively, and remained within the WHO and ICRP limits (100 μ Sv/yr). Ingestion doses slightly exceeded the reference value of the Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (10 μ Sv/yr). The results highlight that ingestion is the main route of exposure and underscore the need for continuous monitoring and quality control. This is the first comprehensive assessment of radon in beverages from Jazan and provides vital baseline data for health policy and risk assessment in Saudi Arabia.

Research article

[Protective effects of *Rosa canina* fruit extract against kidney damage induced by CCl₄](#)

Hanaa S.S. Gazwi, Amany E. Ragab, Osama I.A. Soltan, Mohamed A. Abdein, ... Asmaa H. Zaki

Article 105913

本研究では、ラットにおける四塩化炭素 (CCl₄) 誘発性腎毒性に対するロサ・カニナ (ドッグローズ) 果実エタノール抽出物の腎保護効果を検証するとともに、UPLC-ESI-MS/MS を用いたその植物化学成分の分析を行った。雄の Wistar ラットを 5 群に分け：対照群、*R. canina* 抽出物単独投与群、CCl₄ 誘発腎毒性群、CCl₄+*R. canina* 抽出物投与群、CCl₄+シリマリン投与群とした。UPLC-ESI-MS/MS により *R. canina* 抽出物から 15 化合物が同定され、主にアントシアニン、フラボノイド、リコピンであった。*R. canina* 抽出物投与は CCl₄ 誘発性腎機能障害を有意に改善し、酸化ストレスと炎症を軽減した。腎臓における HO-1 (ヘムオキシゲナーゼ-1) および Nrf2 (核因子エリスロイド 2 関連因子 2) mRNA の発現増強は、これらの分子が保護メカニズムに関与していることを示唆した。HO-1 の阻害は、CCl₄ 誘発性腎障害に対する *R. canina* の保護効果を弱め、Nrf2/HO-1 経路の重要性を強調した。さらなる検証のために、ハイスループット分子ドッキング解析を実施した。ドッキング解析により、ペラルギニジン、マルビジン、ペチュニジンに対する HO-1 と Nrf2 の相互作用が明らかになった。3 つの化合物の中で、ペラルゴニジンは Nrf2 および HO-1 に対してそれぞれ -9.3 kcal/mol および -7.7 kcal/mol という最高の結合スコアを示した。結論として、フェノール類を豊富に含む *R. canina* 抽出物は、CCl₄ 誘発性腎毒性に対して Nrf2/HO-1 経路調節を介した可能性のある炎症および酸化ストレスの軽減を介した腎保護効果を示した。

Abstract

The study explored the nephroprotective potential of *Rosa canina* (dog rose) ethanolic fruit extract against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced nephrotoxicity in rats, while also analyzing its phytochemical composition using UPLC-ESI-MS/MS. Male Wistar rats were allocated into five groups: control, *R. canina* extract alone, CCl₄-induced nephrotoxicity, CCl₄ with *R. canina* extract and CCl₄ with silymarin. UPLC-ESI-MS/MS revealed 15 compounds in *R. canina* extract, predominantly anthocyanins, flavonoids, and lycopene. Treatment with *R. canina* extract significantly ameliorated CCl₄-induced kidney dysfunction, abating oxidative stress and inflammation. Enhanced expression of HO-1 (heme oxygenase-1) and Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) mRNA in the kidney suggested their involvement in protective mechanisms. Inhibition of HO-1 attenuated *R. canina*'s protective effect against CCl₄-induced kidney injury, underscoring the significance of the Nrf2/HO-1 pathway. For further validation, high throughput molecular docking analysis were performed. The docking analysis revealed the interaction between HO-1 and Nrf2 against Pelarginidin, Malvidin and Petunidin. Among all the three compounds, pelargonidin showed the highest binding score of -9.3 kcal/mol and -7.7 kcal/mol against Nrf2 and HO-1 respectively. In conclusion, *R.*

canina extract, rich in phenolics, exhibited nephroprotective effects via inflammation and oxidative stress attenuation, potentially mediated through Nrf2/HO-1 pathway modulation against CCl4-induced nephrotoxicity.

Short communication

[Mixture risk assessment approaches to evaluate oral exposure to PFAS: Outputs and recommendations of an expert workshop](#)

Wieneke Bil, Julia Hartmann, Martine Bakker, Bas Bokkers

Article 105907

[View PDF](#)

パーフルオロアルキル物質およびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) は、飲料水や食品中の汚染物質としてしばしば共存する。これに関連するヒトの健康リスクに対処するため、様々な混合物リスク評価 (MRA) 手法が公表されている。

オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) は、PFAS の MRA 手法について議論するオンラインワークショップを開催した。国内外の研究機関、大学、政府機関を代表する 50 名以上の専門家が参加した。ワークショップに先立ち、PFAS MRA 手法に関する科学的文献と考察をまとめた議論文書が参加者に共有された。

ワークショップでは、PFAS 混合物に相互作用がなく用量加算性を示す証拠を支持する点で参加者の間で概ね合意が得られた。参加者は、PFAS 混合物の変動性や新規 PFAS の統合に対応するため、柔軟な成分ベースの MRA 手法の必要性を広く支持した。全体として、本ワークショップはリスク評価が科学的に確固たるものであると同時に実践的に実現可能であることを確保する必要性を強調し、PFAS の評価に関して世界の混合物リスク評価コミュニティがほぼ合意に達していることを示した。

本ワークショップで得られた意見及び成果は、食品及び飲料水中の PFAS 評価に適した手法に関する世界保健機関 (WHO) への勧告において、オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) によって活用された。

Abstract

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) often co-occur as contaminants in drinking water and food. Various mixture risk assessment (MRA) approaches have been published to address the associated human health risks.

The Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) organized an online workshop to discuss PFAS MRA approaches. Over 50 experts participated, representing research institutes, universities and government organizations internationally. A discussion document with scientific literature and considerations on PFAS MRA approaches was shared with participants ahead of the workshop.

The workshop yielded overall agreement among participants in support of evidence pointing towards no interaction and dose-additivity of PFAS mixtures. Participants broadly supported the need for a flexible, component-based MRA approach to accommodate the variability in PFAS mixtures and the integration of new PFAS. Overall, the workshop underscored the need to ensure that risk assessments are both scientifically robust and practically feasible, and showed that the global mixture risk assessment community is largely in agreement regarding evaluation of PFAS.

The input received as well as the outcomes of this workshop were used by RIVM in a recommendation to the World Health Organisation (WHO) on suitable approaches for assessment of PFAS in food and drinking water.

Review article

[Assessment of endocrine disruptors in the European Union: Current regulatory framework, use of new approach methodologies \(NAMs\) and recommendations for improvements](#)

Marie Louise Holmer, Rikke Donchil Holmberg, Caroline Despicht, Nora Bouftas, ...

Terje Svingen

Article 105883

[View PDF](#)

内分泌かく乱物質（EDs）への曝露は、ヒトの健康と環境に重大なリスクをもたらす。欧州連合（EU）はこれら物質の特定と規制を優先課題と位置付け、化学物質安全性評価における動物実験の段階的廃止に向けたロードマップを策定するとともに、新手法（NAMs）の推進を進めている。本レビューでは、NAMsの活用、定義済みアプローチ、リードアクロスに焦点を当て、EUにおけるED特定の実践を概説する。我々は、分類・表示・包装（CLP）規則、化学物質の登録・評価・認可・制限（REACH）、植物保護製品規則（PPPR）、殺生物剤製品規則（BPR）に基づく現行のEU枠組みを評価し、NAMsの現状利用と将来的な利用可能性について考察した。EUの法規及びガイダンス文書は、内分泌活性及び有害性の評価を含め、内分泌かく乱物質の特定におけるNAMsの使用を認めていることが判明した。しかしながら、NAMを用いた有害事象予測に関するガイダンスは依然として限定的であり、EDの特定は主に動物データに依存して内分泌媒介性有害事象を評価してきた。信頼性の高い代替手法が確立され日常的に適用されるまで、生体試験の継続が求められる。本報告書は、規制全体における情報要件の更新と内分泌媒介性有害事象予測手法のさらなる開発に向けた、短期的・長期的な提言をもって締めくくられている。

Abstract

Exposure to endocrine disruptors (EDs) are associated with significant risks to human health and the environment. The European Union (EU) thus prioritizes their identification and regulation and is developing a roadmap to phase out animal testing in chemical safety assessments while advancing New Approach Methodologies (NAMs). This review outlines EU's practices for ED identification, focusing on the use of NAMs, as well as Defined Approaches and read-across. We assessed the current EU framework under the Classification, Labelling and Packaging (CLP) Regulation, the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), the Plant Protection Products Regulation (PPPR), and the Biocidal Products Regulation (BPR), evaluating current use of NAMs and reflection on potential future use. We find that EU legislation and guidance documents allow the use of NAMs in ED identification, including for assessment of endocrine activity and adversity. However, guidance on predicting adversity using NAMs remains limited, and ED identifications have largely depended on animal data to assess endocrine-mediated adversity. Continued *in vivo* testing until reliable methodologies are accepted as alternatives and routinely applied is required. The report concludes with short- and long-term recommendations for updates to the information requirements across regulations and further development of methods to predict endocrine-mediated adversity.

Review article

[Risk \(Re\)assessment of N-Methyl-N-nitrosophenethylamine for use in computing risk levels of N-Nitrosamine drug substance related impurities](#)

David R. Woolley, George E. Johnson, Kevin P. Cross

Article 105888

医薬品原薬および製品中の N-ニトロソアミン不純物レベルの管理は、N-ニトロソアミンを懸念物質群と定義する ICH M7 によって指針が示されている。規制当局は、データ不足の様々な N-ニトロソアミンの毒性を評価するため、構造的に類似した化合物に対するげっ歯類発がん性 TD50 値のリードアクロス (類推法) の使用を提案している。CPDB で報告されている N-メチル-N-ニトロソフェネチルアミン (NMPEA) の調和平均 TD50 値 7.88 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (または許容摂取量 (AI) レベル 8ng/日) は、ICH M7 の推奨に従っていませんでした。混合組織 (食道、前胃、舌、鼻腔) は「上部消化管」という単一のグループに統合されていた。原データを精査した結果、食道が最も感受性の高い影響器官と判断された。食道の TD50 値は 40.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (または AI 40.1 ng/日) に再計算された。その後、同じデータセットに対して基準用量 (BMD) 分析を実施したところ、ラットにおける BMD10 は 3.06~17.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (または 1 日許容暴露量範囲 306~1760 ng/日)

となった。これらの更新値は、現在の AI レベルである 8 ng/day の 5 倍（以上）であり、AI の導出に NMPEA を適切な類似体として使用する市販薬の不純物（例：N-ニトロソノルトリプチリン）に対して、大幅に高い AI 制限値をもたらす可能性がある。

Abstract

Management of N-Nitrosamine impurity levels in pharmaceutical drug substances and products is guided by ICH M7 where N-nitrosamines are defined as Cohorts of Concern. Regulatory agencies have suggested using read-across of rodent carcinogenicity TD50 values for structurally similar compounds to assess the potency of various data-poor N-nitrosamines. The TD50 for N-Methyl-N-nitrosophenethylamine (NMPEA) as reported in the CPDB with a harmonic mean TD50 value 7.88 µg/kg/day (or an Acceptable Intake (AI) level of 8 ng/day) did not follow the recommendations of ICH M7. Mixed tissues (oesophagus, forestomach, tongue, and nasal cavity) were combined into a single group termed “upper gastro-intestinal tract”. Upon examination of the original data, the oesophagus was considered the most sensitive organ of effect. The TD50 value for the oesophagus was recalculated to 40.1 µg/kg/day (or an AI of 40.1 ng/day). Subsequently, Benchmark Dose (BMD) analysis was performed on the same data set yielding a BMD10 of 3.06–17.6 µg/kg/day in rat (or Permitted Daily Exposure range of 306–1760 ng/day). These updated values are 5 times (or higher than) the current AI level of 8 ng/day and could result in significantly higher AI limits for marketed drug impurities that use NMPEA as a suitable analog (e.g., N-nitroso- nortriptyline) to derive an AI.

Review article

[Countdown to 2027 – maximising use of NAMs in food safety assessment: closing the gap for regulatory assessments in Europe](#)

Adam Wood, Franck Atienzar, Danilo Basili, Myriam Coulet, ... Paul Hepburn

Article 105863

[View PDF](#)

欧州連合（EU）における規制対象食品の安全性評価は、主に実験動物を用いた研究に依存している。現在、欧州委員会は食品を含む関連法規全体において化学物質安全性評価のための動物実験を段階的に廃止するロードマップを策定中である。一方、欧州食品安全機関（EFSA）は 2027 年までに新たな科学的進展、すなわち新手法／非動物試験法（NAMs）を評価に統合し「動物実験の最小化」を実現することを目標としている。しかしながら、規制対象製品の一部について新たな動物実験の実施が最近要請されていることを考慮すると、食品安全分野における動物実験をさらに最小化し、最終的に代替するためには、さらなる進展が必要である。これを推進するため、我々は食品安全評価に適用可能な複数の

NAM をレビューし、EU の食品安全規制及びセクター別ガイダンスにおけるそれらの位置付けについて考察する。長年にわたり、食品安全評価への NAM 導入提案がなされてきたが、その規制上の影響には疑問が残る。したがって、我々は EU の食品規制システムおよび動物実験段階的廃止に向けた現行戦略に対して実施可能な複数の改正案を提示する。これらが採用されれば、食品安全環境における動物実験の規模に具体的な変化をもたらさう。これらの非動物代替法 (NAMs) の一部については、規制導入を促進するための研究が必要となる可能性があることを認識し、EFSA が公表した最近の研究・イノベーション (R&I) ニーズを補完する可能性のあるフォローアッププロジェクトを提案する。食品安全関係者は、これらのプロジェクトの調整や参加が可能である。

Abstract

Safety assessments of regulated food products in the European Union (EU) largely rely on experimental animal studies. Currently, the European Commission is developing a roadmap to phase out animal testing for chemical safety assessment across all relevant pieces of legislation, including foods, while the ambition of the European Food Safety Authority (EFSA) is that by 2027, new scientific developments, i.e., new approach/non-animal methods (NAMs), will be integrated into assessments leading to “*the minimisation of animal testing*”. However, considering recent requests that have been made to conduct new animal studies for some regulated products, significant progress is required to minimise further and ultimately replace animal testing in the food safety environment. To advance this, we review several NAMs amenable for use in food safety assessment and reflect on their presence in EU food safety regulation and sectoral guidance. For many years, proposals to incorporate NAMs into food safety assessments have been made with questionable regulatory impact. Therefore, we present several amendments which could be made to the EU food regulatory system and current strategies towards phasing out animal testing which, if taken up, could lead to a tangible difference in the extent of animal testing within the food safety environment. Recognising that research may be required for some of these NAMs to enhance regulatory uptake, we propose potential follow-up projects that complement recent research & innovation (R&I) needs published by EFSA which food safety stakeholders could coordinate or participate in.

Review article

[A review of common approaches to determining allocation factors and relative source contribution factors for drinking water contaminants: caveats and areas for improvement](#)

Christopher W. Greene, M. Valcke, A.A. Soshilov, P. Levallois, H.M. Goeden

相対的発生源寄与度 (RSC) 係数、または配分係数 (AF) は、0~100%の範囲で適用され、飲料水における非がん性健康基準値 (HBGV) の算出に一般的に用いられる。RSC/AF の使用により、HBGV 策定時に非水曝露を考慮することが可能となる。RSC/AF 値は、化学物質固有の曝露データから算出するか、定性情報またはデータ不足に基づきデフォルト値を割り当てることができる。本レビューでは、6 機関および 30 の公開科学論文における RSC/AF の手法と結果を分析した。機関が導出した RSC/AF 値では、根拠が示されていないデフォルト値が最も多く、次いでデータに基づく定性的判断によるデフォルト値、データに基づく定性的判断による非デフォルト値、データから算出した非デフォルト値の順であった。重要な集団グループにおける曝露データが不十分なため、データに基づく非デフォルト RSC/AF 値は稀であった。さらに、RSC 結果の根拠が十分に文書化されていないため、意思決定プロセスの分析が不可能な場合があることが判明した。文献由来の RSC/AF 値については、機関結果と比較してデータ計算による RSC/AF 値の割合が相対的に高いことが観察された。我々の知見は、利用可能な曝露データの活用強化 (デフォルト値の選択肢拡大やモデリング手法の採用を含む) の必要性を示唆している。この観点から、意思決定マトリックスの提案を行う。

Abstract

Relative Source Contribution (RSC) factors, or Allocation Factors (AF), in the 0–100 % range are commonly applied for calculating non-cancer health-based guidance values (HBGVs) for drinking water. The use of an RSC/AF allows consideration of non-water exposures when developing HBGVs. An RSC/AF value can be calculated from chemical-specific exposure data or assigned a default value based upon qualitative information or a lack of data. In this review, we analyzed RSC/AF procedures and outcomes from six agencies and 30 published scientific papers. For agency-derived RSC/AF values, default values with no rationale provided were most common, followed by default values informed qualitatively by data, non-default values informed qualitatively by data, and non-default values calculated from data. Data-based non-default RSC/AF values were uncommon due to insufficient exposure data for critical population groups. Furthermore, we found that the bases for RSC outcomes are poorly documented, making analysis of the decision process sometimes impossible. For RSC/AF values from the literature, we observed proportionally more data-calculated RSC/AF values compared to agency results. Our findings indicate a need to make better use of available exposure data, including allowing a wider range of default options and/or the use of modeling approaches. A decision matrix is proposed in this regard.

Review article

[A call to action: Advancing new approach methodologies \(NAMs\) in regulatory toxicology through a unified framework for validation and acceptance](#)

G. Ouedraogo, N. Alépée, B. Tan, C.S. Roper

Article 105904

[View PDF](#)

規制毒性学における従来の動物試験からヒト関連性のある新手法（NAMs）への移行は、標準化された検証基準と受容基準の欠如という重大な課題に直面している。本レビューは動物試験の再現性の限界を分析し、ヒト毒性を予測する上で NAMs の信頼性と関連性が向上していることを支持する証拠が増加している点を強調する。多様な産業分野における NAM 導入の成功事例を検討し、既存の規制的視点と取り組みを批判的に評価する。本分析は、測定可能な品質基準と標準化に基づく、NAM 検証のための統一された業界横断的アプローチの緊急性を明らかにする。明確に定義された基準、標準化されたプロトコル、透明性のあるデータ共有に基づく枠組みを提案し、NAM の規制意思決定への統合を加速させ、最終的に人間の健康、動物福祉、科学的進歩に寄与することを目指す。全ての関係者は、専門知識の提供、データと知見の共有、規制毒性学における NAMs のこの重要な活用法の開発・実施への協働を通じて、本イニシアチブに積極的に参加することが強く求められている。

Abstract

The transition from traditional animal testing to human-relevant New Approach Methods (NAMs) in regulatory toxicology faces a significant challenge: a lack of standardized validation and acceptance criteria. This review analyses the limitations of animal test reproducibility and highlights the growing body of evidence supporting the improved reliability and relevance of NAMs for predicting human toxicity. Successful case studies of NAMs implementation across diverse industries are examined and existing regulatory perspectives and initiatives are critically evaluated. This analysis reveals a pressing need for a unified, cross-industry approach to NAMs validation, grounded in measurable quality standards and standardisation. A framework is proposed based on clearly defined standards, standardized protocols, and transparent data sharing to accelerate the integration of NAMs into regulatory decision-making, ultimately benefiting human health, animal welfare, and scientific progress. All stakeholders are urged to actively participate in this initiative by contributing their expertise, sharing data and insights, and collaborating on the development and implementation of this crucial use of NAMs in regulatory toxicology.

Erratum

[Corrigendum to “Considerations for use of humanized IgG1/4 Göttingen minipigs in safety assessment of antibody-based therapeutics” \[Regul. Toxicol. Pharmacol., \(161\) \(2025\) 105855\]](#)

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

Article 105908

[View PDF](#)

DeepL translation / AEIC trial