

[Editorial Board](#)

Article 105955

[View PDF](#)

EditorialNo access

[The dangerous precedent of silencing government science](#)

Martin van den Berg

Article 105927

Research article

[Strategies to reduce the use of non-human primates in the development of oncology therapeutics: CD3-bispecifics](#)

Smitha PS Pillai, Kaushik Datta, Petra Lutterbuese, Smita Salian-Mehta, ... Caren M. Villano

Article 105910

IQ DruSafe/3R-TPS のメンバーである製薬企業は、非臨床薬物開発における非ヒト霊長類 (NHP) の使用依存度を低減する新たな方法を模索した。これらの企業は、がん治療を目的とした CD3 二重特異性抗体 (BsAbs) の創薬および開発段階における毒性試験での NHP 使用に関する調査を実施した。本調査の目的は、CD3-BsAbs を用いた初回ヒト投与 (FIH) 実現 (1 ヶ月以内) および第 II/III 相実現 (3 ヶ月) のための NHP 試験に関するデータと事例研究を収集することである。調査では、試験実施が妥当と判断される場合の試験設計要素 (例: 投与群数、投与群当たりの動物数、回復群など) について検討した。調査質問ではさらに、第 II/III 相試験実施可能化試験のデータが、初回ヒト投与試験実施可能化試験では特定されなかった患者リスクに対処しているか、また第 II/III 相試験実施可能化試験が臨床開発に関する規制当局の決定に影響を与えたかにも焦点を当てた。本調査結果に基づき、CD3-BsAbs の潜在的な安全性リスクの理解および後期分子開発への情報提供における第 II/III 相実施毒性試験の有用性を評価する「証拠の重み付け (WoE)」アプローチが開発された。複数の事例が示すように、試験設計の最適化と WoE アプローチの両方が、腫瘍学適応症における CD3-BsAbs の非臨床安全性評価を損なうことなく NHP 使用を削減する道筋を提供する。

Abstract

Pharmaceutical companies, which are IQ DruSafe/3R-TPS members, explored novel

ways to reduce reliance on non-human primate (NHP) use in nonclinical drug development. These companies conducted a survey on NHP use in toxicology studies during discovery and development of CD3-bispecific antibodies (BsAbs) for the treatment of cancer. The objectives of the survey were to collect data on and case study examples of both first-in-human (FIH)-enabling (≤ 1 -month) and Phase II/III-enabling (3-month) NHP studies conducted with CD3-BsAbs. The survey addressed study design elements, e.g. number of dose groups, number of animals/dose group, recovery arms, etc. when a study is deemed warranted. Survey questions also focused on whether data from Phase II/III-enabling studies addressed patient risk that was not identified in FIH-enabling studies, and whether Phase II/III-enabling studies impacted regulatory decisions pertaining to clinical development. The survey findings enabled the development of a Weight of Evidence (WoE) approach to assess the utility of Phase II/III-enabling toxicity studies in understanding potential safety risks with CD3-BsAbs and informing later-stage molecule development. Both study design optimization and WoE approaches offer a path for reduced NHP use without compromising nonclinical safety assessment of CD3-BsAbs for oncology indications, as illustrated by several case examples.

Research articles

[Matched molecular pairs-driven read-across for the prediction of genotoxicity of plant protection product residues](#)

S.J. Enoch, Z. Hasarova, M.T.D. Cronin, K. Bridgwood, ... M. Frericks

Article 105915

[View PDF](#)

植物保護製品の食事リスク評価において、有効成分及びその代謝物の残留物は、その遺伝毒性について評価する必要がある。欧州食品安全機関（EFSA）は、類似化学物質群に評価と試験を集中させる段階的アプローチを推奨している。類似性を特徴付けるため、マッチド分子ペア法が開発され、スルホニル尿素系除草剤、ストロビルリン系殺菌剤、 α -クロロアセトアミド系除草剤のデータセットに適用された。これらの薬剤については、エイムス試験、染色体異常試験、または小核試験の結果が公開されている。本手法は、データギャップが存在する化学物質の構造領域をカバーする類似体を特定するために、分子対応ペア解析がどのように活用できるかを示す 4 つの事例研究で実証されている。この手法は、このようなリードアクロス予測に対する堅牢かつ再現性のあるアプローチであり、不必要な試験を削減する可能性を秘めている。

Abstract

In dietary risk assessment of plant protection products, residues of active ingredients

and their metabolites need to be evaluated for their genotoxic potential. The European Food Safety Authority recommend a tiered approach focussing assessment and testing on classes of similar chemicals. To characterise similarity, a matched molecular pairs approach has been developed and applied to datasets of sulphonylurea herbicides, strobilurins fungicides and α -chloroacetamide herbicides for which either Ames, chromosomal aberration or micronucleus test results are publicly available. The approach is exemplified with four case studies illustrating how matched molecular pairs analysis can be used to identify analogues that cover the structural domain of the chemical for which a data-gap exists. The method is a robust and reproducible approach to such read-across predictions, with the potential to reduce unnecessary testing.

Research article

[Estimates of skin and blood concentrations of UV-filters: Insights from *in vitro* skin experiments](#)

Hélène P. De Luca, Stéphanie Boudon, Alex Odermatt, Linda Schenk, Nancy B. Hopf
Article 105916

有機紫外線 (UV) フィルターは皮膚を通る放射線の透過を軽減するが、皮膚バリアを透過して毒性を誘発する能力については不確実性が残る。我々の目的は、公表されている *in vitro* 皮膚透過研究を用いて、血液および皮膚中の UV フィルター濃度を予測することである。本レビューでは、最も使用頻度の高い 12 種類の有機 UV フィルターの *in vitro* 皮膚透過性を報告した 35 編の論文を特定した。2 つのケースシナリオに基づき、UV フィルターが血液層および皮膚層に到達する理論上の濃度を推定し、*in vivo* データと比較した。5 種類の UV フィルターが親化合物として皮膚を透過し、このうちベンゾフェノン 4 の推定血中濃度が最も高かった (419 mg/L)。これらの推定値は報告されている *in vivo* 結果と比較して過大評価 (最大 100 倍) されていた。10 種類の UV フィルターが皮膚透過を示し、このうちサリチル酸エチルヘキシルが推定皮膚濃度最高値 (15.99 g/cm³) を示した。文献報告の結果は一貫性を欠いており、異なる *in vitro* 試験法が原因と考えられる。皮膚は化学物質を代謝し得るが、対象研究のいずれも UV フィルター代謝物の潜在的影響を定量化していない。今後の *in vitro* 皮膚透過性試験では、既存ガイドラインに基づく方法の標準化 (代謝物の定量を含む) を実施し、皮膚吸収の可能性をスクリーニングした上でリスク評価を行うことを推奨する。

Abstract

Organic ultraviolet (UV) filters mitigate radiation transmission through the skin; however, uncertainties persist regarding their ability to cross the skin barrier and induce toxicity. Our aim was to use published *in vitro* skin permeation studies to predict UV-

filter concentrations in blood and skin. In our review, we identified 35 papers reporting *in vitro* skin permeation of the 12 most used organic UV-filters. We estimated the UV-filters' theoretical concentrations in blood and skin layers for two case scenarios and compared them with *in vivo* data. Five of the UV-filters penetrated skin as the parent compound, among these the highest estimated blood concentration was for benzophenone 4 (419 mg/L). These were overestimated (up to 100 times) compared to the reported *in vivo* results. Ten of the UV-filters permeated skin, among these ethylhexyl salicylate had the highest estimated skin concentration (15.99 g/cm³). Results from literature were inconsistent, likely due to different experimental *in vitro* methods. Although skin can metabolize chemicals, none of the included studies quantified potential UV-filter metabolites. We recommend future *in vitro* skin permeation studies to standardize the methods according to existing guidelines (including quantification of the metabolites) and screen UV-filters for possible skin absorption followed by a risk evaluation.

Research article

[A physiologically based pharmacokinetic \(PBPK\) model to align dosimetry of the isobutyl metabolic series in rats and humans](#)

Jordan N. Smith, Kimberly J. Tyrrell, Karl K. Weitz, Willem Faber

Article 105914

イソブチル代謝系列（酢酸イソブチル、イソブタノール、イソブチルアルデヒド、酪酸イソブチルを含む）について、ラットおよびヒトを対象とした生理学的薬物動態（PBPK）モデルを開発した。化学的類似性を考慮し、プロピル代謝系列向けに既開発の PBPK モデルを基盤としてイソブチル PBPK モデルを構築した。モデル開発を支援するため、ラットおよびヒトの血液および肝臓 S9 画分における酢酸イソブチルの *in vitro* 代謝を測定した。その結果、ヒトはラットと比較して肝臓 S9 画分における酢酸イソブチルの加水分解速度が速い一方、血液中の加水分解速度は両種間で類似していることが示された。閉鎖室を用いたラットのイソブチルアセテートまたはイソブタノール曝露実験では、他のイソブチル化合物と比較して血中イソブタノール濃度が高いことが明らかになった。これらのデータを用いてモデルをパラメータ化すると、PBPK モデルはラットおよびヒトの血中におけるイソブチル化合物の利用可能な時間経過濃度を正確にシミュレートした。このイソブチル PBPK モデルにより、様々なイソブチル化合物曝露および種間における内部被曝指標の比較が可能となり、同一の被曝指標をもたらす等価外部曝露量の算出が実現する。規制当局は本 PBPK モデルを活用し、リスク評価目的でイソブチル化合物の内部被曝指標を予測・整合させることができる。

Abstract

We developed a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model in rats and humans for the isobutyl metabolic series, which includes isobutyl acetate, isobutanol, isobutyraldehyde, and isobutyric acid. Given chemical similarities, we used a previously developed PBPK model for the propyl metabolic series as a framework to create the isobutyl PBPK model. To support model development, we measured *in vitro* metabolism of isobutyl acetate in rat and human blood and liver S9 fractions. Our findings indicated that humans exhibited faster isobutyl acetate hydrolysis in liver S9 fractions compared to rats, while hydrolysis rates in blood were similar between the two species. Experiments involving closed chamber exposures of rats to isobutyl acetate or isobutanol revealed higher isobutanol concentrations in blood compared to other isobutyl compounds. Using these data to parameterize the model, the PBPK model accurately simulated available time-course concentrations of isobutyl compounds in blood of rats and humans. The isobutyl PBPK model enables comparisons of internal dose metrics across various isobutyl compound exposures and species and allows for calculation of equivalent external exposures that result in the same dose metric. Regulators can employ this PBPK model to predict and align internal dose metrics of isobutyl compounds for risk assessment purposes.

Research article

[Streamlined and accelerated nonclinical development of COVID-19 vaccines and therapeutics – an IQ consortium DruSafe survey](#)

Maggie M. Liu, Sherry L. Ralston

Article 105928

世界的な COVID-19 パンデミックはワクチンと治療法の開発に重大な影響を与え、様々な医療ソリューションの迅速な創出と普及をもたらした。この期間は医薬品・ワクチン開発の多くの側面と規制審査プロセスを再構築し、安全性・品質・有効性の基準を維持しつつ革新を促進した。COVID-19 治療薬・ワクチンにおける非臨床開発の革新的な手法と重要な知見を把握・記録するため、医薬品開発における革新と品質のための国際コンソーシアム (IQ コンソーシアム) の DruSafe リーダーシップグループは、COVID-19 治療薬・予防薬の開発経験を有するメンバーを対象に調査を実施した。本調査では、緊急の医療ニーズに対応し有望な医薬品・ワクチンの早期提供を実現するため、企業が革新的な非臨床戦略をいかに活用したか、また規制当局との連携実態を把握した。本稿では 10 製薬企業から提出された 15 の治療薬・ワクチンに関する非臨床開発の知見を提示するとともに、これらの教訓が将来のパンデミックやその他の重篤な生命脅威疾患への対応にどう

活かせるかを考察する。

Abstract

The global COVID-19 pandemic had a major impact on the development of vaccines and treatments, leading to the swift creation and distribution of various medical solutions. This period reshaped many facets of drug and vaccine development, as well as the regulatory review process, fostering innovations while maintaining standards of safety, quality, and efficacy. To capture and document these innovative methods and key takeaways in nonclinical development for COVID-19 drugs and vaccines, the DruSafe Leadership Group of the International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ Consortium) conducted a survey among its members with experience in developing COVID-19 treatments and preventatives. The survey captured how companies used innovative nonclinical strategies to expedite the availability of promising drugs and vaccines in response to the urgent medical need, as well as their interactions with regulatory agencies. This article presents the survey results, offering insights into nonclinical development for 15 therapeutics or vaccines submitted by 10 pharmaceutical companies. It also reflects on how these lessons can guide responses to future pandemics and/or other serious, life-threatening diseases.

Research article

[Mode of action analysis for mouse liver tumor formation by MGK-264 and human relevance](#)

Junji Yano, Kensuke Kawamoto, Yukako Shimotsuma, Keiko Ogata, ... Hiroyuki Asano

Article 105929

[View PDF](#)

殺虫剤の相乗剤である MGK-264 は、雄および雌マウスにおける肝腫瘍の発生率を増加させることが示されている。MGK-264 は遺伝毒性物質ではないため、肝腫瘍発生の作用機序 (MoA) 解明を目的とした一連の調査研究が実施された。雄雌の CD-1 マウスに、400、3000、6000 ppm の MGK-264 含有飼料を 7 日および/または 14 日間投与した。MGK-264 の投与により、構成的アンドロスタン受容体 (CAR) が活性化され、その結果、雄および雌マウスにおいて、肝臓肥大、チトクローム P450 CYP2B サブファミリー酵素の誘導、および肝臓における複製 DNA 合成 (RDS) の増加が認められた。対照的に、MGK-264 投与を受けた雄の CAR およびプレグナン X 受容体 (PXR) ノックアウト (CAR KO/PXR KO) マウスの肝臓では、これらの変化は観察されなかった。1~30 μ M の MGK-264 を初代ヒト肝細胞に投与すると、CYP2B および CYP3A mRNA 発現が増加したが、肝細胞の RDS には影響がなかった。同様に、ヒト肝細胞を有するキメラマ

ウスを 6000 ppm MGK-264 含有飼料で 7 日間投与したところ、CYP2B および CYP3A mRNA 発現が増加したが、ヒト肝細胞の RDS には有意な影響は認められなかった。要約すると、これらの調査研究に基づき、MGK-264 はマウス肝臓において発がん性用量レベルで CAR 活性化剤である。MGK-264 によるマウス肝腫瘍形成の確固たる作用機序 (MoA) が確立されているが、ヒトとマウスの質的差異に基づき、ヒトへの適用可能性は低いと考えられる。この結論は、CAR 活性化剤に関するヒト疫学研究データによって裏付けられている。

Abstract

MGK-264, an insecticidal synergist, has been shown to increase the incidence of liver tumors in male and female mice. As MGK-264 is not a genotoxic compound, a series of investigative studies were conducted to elucidate the mode of action (MoA) for liver tumor production by MGK-264. Male and female CD-1 mice were given diets containing MGK-264 at 400, 3000, and 6000 ppm for 7 and/or 14 days. Treatment with MGK-264 caused activation of the constitutive androstane receptor (CAR), which resulted in liver hypertrophy, induction of cytochrome P450 CYP2B subfamily enzymes, and increased replicative DNA synthesis (RDS) in the liver in male and female mice. In contrast, these changes were not observed in the livers of male CAR and pregnane X receptor (PXR) knockout (CAR KO/PXR KO) mice treated with MGK-264. The treatment of primary human hepatocytes with 1–30 μ M MGK-264 increased *CYP2B* and *CYP3A* mRNA expression, but had no effect on hepatocyte RDS. Similarly, the treatment of chimeric mice with human hepatocytes with 6000 ppm MGK-264 in the diet for 7 days resulted in increased *CYP2B* and *CYP3A* mRNA expression, but had no significant effect on human hepatocyte RDS. In summary, based on these investigative studies, MGK-264 is a CAR activator at carcinogenic dose levels in mouse liver. A robust MoA for MGK-264-induced mouse liver tumor formation has been established and is not considered plausible for humans on the basis of qualitative differences between humans and mice. This conclusion is supported by data from human epidemiology studies with CAR activators.

Research article

[Preclinical safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel cyclobenzaprine hydrochloride nasal spray](#)

Chitrang R. Shah, Sudhir R. Patel, Laxit K. Bhatt, Viral I. Rajwadi, ... Mukul R. Jain
Article 105930

これらの研究では、ラットおよびイヌにおける塩酸シクロベンザプリンの反復経鼻投与の影響を調査した。ラットでは、28 日間にわたり 1.05 mg/動物/日までの用量で死亡例や

毒性は認められなかった。体重、摂餌量、眼科的および神経行動学的評価、臨床病理学的評価にも影響は認められなかった。顕微鏡検査では、投与部位である鼻腔内に軽度の非有害性過形成が認められた。その他の臓器・組織では組織病理学的変化は観察されず、NOAEL (無有害量) は 1.05 mg/動物/日と設定された。犬では、14 日間にわたり 10.5 mg/動物/日までの投与量で良好な耐容性が確認され、鼻のかゆみといった軽度の局所刺激が観察されたが、投与後速やかに消失した。体重、摂食量、心電図検査や反射検査を含む包括的な神経行動学的評価において有害な影響は認められなかった。血液学検査、臨床化学検査、尿検査の変動は最小限で用量依存性ではなかった。鼻腔およびその他の解剖学的構造の顕微鏡的評価では軽度の非有害な変化が認められたが、嗅上皮、嗅球、脳において有意な組織病理学的所見は認められなかった。これらの知見は、塩酸シクロベンザプリン点鼻薬が良好な耐容性を示し、ラットでは NOAEL が 1.05 mg/動物/日、犬では ≥ 10.5 mg/動物/日であることを示しており、臨床使用における安全な経鼻投与の可能性を示唆している。

Abstract

These studies examined the effects of repeated intranasal administration of Cyclobenzaprine hydrochloride in rats and dogs. In rats, doses up to 1.05 mg/animal/day over 28 days showed no mortality or toxicity. Body weight, feed intake, ophthalmological and neurobehavioral assessments, and clinical pathology evaluations remained unaffected. Microscopic examinations revealed minimal non-adverse hyperplasia at the administration site in the nasal cavity. No histopathological changes were observed in other organs or tissues, establishing the NOAEL at 1.05 mg/animal/day. In dogs, doses up to 10.5 mg/animal/day over 14 days were well-tolerated, with only mild local irritation observed as nasal itching, which resolved quickly post-dosing. Body weights, food consumption, and comprehensive neurobehavioral assessments, including ECG examinations and reflex tests, showed no adverse effects. Hematological, clinical chemistry, and urinalysis variations were minimal and non-dose-dependent. Microscopic evaluations of the nasal cavity and other anatomical structures showed mild non-adverse changes, with no significant histopathological findings in the olfactory epithelium, olfactory bulb, or brain. These findings indicate that Cyclobenzaprine Hydrochloride Nasal Spray is well-tolerated with a NOAEL of 1.05 mg/animal/day in rats and ≥ 10.5 mg/animal/day in dogs, suggesting potential for safe intranasal administration in clinical use.

Research article

[Permeation studies of chlorpyrifos through skin and synthetic membranes to improve the *in vitro* dermal absorption assay of lipophilic compounds with](#)

[ethanolic receptors](#)

Dorinda Marques-da-Silva, Margarida Franco, Cristiana Violante, Ricardo Lagoa

Article 105931

[View PDF](#)

in vitro 経皮吸収試験は標準化されているが、親油性化合物に対する受容体コンパートメントでの 50%エタノールの一般的な使用には疑問が呈されている。並行して、動物を使用しない手法への需要が高まる中、標準化ガイドラインのない合成膜の応用が進んでいる。これらの課題に対処するため、本研究ではヒトおよびブタの皮膚を用いた *ex vivo* 試験において、シリコーン膜および STRAT-M®膜を使用し、異なるエタノール含有受容体液を用いた親油性化合物クロルピリホスの透過性を調査した。結果では、特にクロルピリホスの溶解度と皮膚モデル・受容体液間の接触角など、複数の要因を考慮した。独自の実験手法により、受容体側のエタノールが供与側コンパートメントへ急速に移動し、クロルピリホスの拡散性を増加させることが実証された。*in vivo* 皮膚吸収試験と比較し、ヒト皮膚および STRAT-M®モデルが最も優れた透過性予測パラメータを提供した。ただし、受容体液中のエタノール濃度が高すぎると経皮吸収量の過大評価を招く可能性がある。総括すると、親油性化合物の試験において受容体液に用いるエタノール濃度の慎重な決定が重要であり、合成膜の広範な採用前にはさらなる研究が必要である。

Abstract

The *in vitro* percutaneous absorption assay is standardized, but the common use of 50 % ethanol in the receptor compartment for lipophilic compounds is questioned. In parallel, the demand for animal-free methodologies is driving the application of synthetic membranes without standardization guidelines. To address these issues, this study investigated the permeation of the lipophilic compound chlorpyrifos using different ethanol-containing receptor fluids with human and pig skin *ex vivo*, and silicone and STRAT-M® membranes. The results considered several factors, particularly chlorpyrifos solubility and the contact angles between skin models and receptor fluids. Original experimental approaches demonstrated that ethanol from the receptor rapidly crosses to the donor compartment increasing chlorpyrifos diffusivity. Compared to the described *in vivo* dermal absorption, human skin and STRAT-M® yielded the best predictive permeation parameters. However, high percentage of ethanol in the receptor fluid can lead to an overestimation of percutaneous absorption. Summing up, it is important to carefully determine the concentration of ethanol to be used in the receptor fluid of lipophilic compounds' assays while further research with synthetic membranes is needed prior to their wider adoption.

Research article

[Preliminary safety risk assessment of parabens in children's cosmetics sold in China](#)

Ren Wang, Cen Chen, Qiaoyuan Cheng, Yuanyang Wu, ... Yongjun Lou

Article 105935

小児用化粧品に添加されるパラベンの健康被害が報告されていることから、小児用化粧品におけるパラベン防腐剤の予備的リスク特性評価を検討することが重要である。本研究では、実験データと曝露評価ツールを組み合わせる曝露パラメータを算出し、小児用化粧品中のパラベンの安全性評価を行うことを目的とした。63種類の児童用化粧品製品について、異なる配合タイプのパラベン濃度を高性能液体クロマトグラフィー法で測定した。製品の使用方法、パラベン濃度、曝露係数、行動パターン、曝露経路に基づき、ConsExpo Webの数学モデルを用いて児童用化粧品中のパラベン曝露パラメータを算出した。安全性評価のため安全余裕度 (MoS) を算定した。結果、4-ヒドロキシ安息香酸メチル (MP) が最も一般的に使用されるパラベンであり、製品の30.2%で使用され、次いで4-ヒドロキシ安息香酸プロピル (PP) (12.7%)、4-ヒドロキシ安息香酸エチル (EP) および4-ヒドロキシ安息香酸ブチル (BP) がそれぞれ1.6%であった。化粧品中のパラベン濃度は全てSCCSが定める安全基準値内であった。公表データに基づき、年齢の上昇に伴いパラベンへの曝露量は減少した。児童用化粧品におけるパラベンのMoSは全て100を超えており、パラベンは管理可能なリスクであり使用上安全であることを示している。

Abstract

Since adverse health outcomes of parabens added in children's cosmetics have been reported, it is important to investigate preliminary risk characteristic assessment of parabens preservatives in children's cosmetics. This study aimed to calculate exposure parameters using a combination experimental data and an exposure assessment tool to make safety assessment for parabens in children's cosmetics. The paraben concentration of different formulation types of 63 products of children's cosmetic products were measured by High Performance Liquid Chromatography. Based on product usage, paraben concentrations, exposure factors, behavioral patterns and exposure routes, the exposure parameters of parabens in children's cosmetics were calculated by mathematical mode from ConsExpo Web. A margin of safety (MoS) was calculated for safety evaluations. Results showed that 4-hydroxybenzoate methyl (MP) was the most commonly used paraben, which was used in 30.2 % of products, followed by propyl 4-hydroxybenzoate (PP) (12.7 %), ethyl 4-hydroxybenzoate (EP) and butyl 4-hydroxybenzoate (BP) both in 1.6 % of products. The concentrations of parabens in the

cosmetic products were all within the safety limits required by the SCCS. The exposure to parabens decreased with increasing age in accordance with a published data. The MoS of parabens in children's cosmetics were all more than 100, indicating parabens to be of manageable risk and safe for use.

Research article

[Evaluation of good review practices at the Food and Drugs Authority of Ghana as it strives to become a World Health Organization-listed agency](#)

Mercy Owusu-Asante, Delese Mimi Darko, Seth Seaneke, Neil McAuslane, ... Sam Salek

Article 105932

[View PDF](#)

本研究の目的は、ガーナ食品医薬品局（FDA）の適正審査実務（GRevPs）を評価し、改善の機会を特定することである。

FDA ガーナの審査担当者は、GRevPs 評価のための確立された構造化多次元質問票に回答した。30名の評価者のうち27名が本調査に参加し、70%がGRevPsが当局全体で実施され完全に採用されていると報告した。FDA ガーナで品質管理措置が導入された主な理由として、効率性向上、一貫性の確保、エラー最小化の3点が最も多く挙げられた。回答者の大半は現行のGRevPs枠組みに改善の余地があると認識し、GRevPsの活用方法と日常業務への組み込み方を学ぶための追加研修が必要と回答。90%が「改善が必要なGRevPsを文書化する統一手法」と「更新を促進する仕組み」がFDA ガーナに存在すると報告した。評価者らは概してGRevPの重要性を十分に理解していたが、部門レベル・機関レベル双方において目標タイムラインの遵守状況は不十分であった。本調査は、ガーナFDAのGRevPに関する知識・認識・実践の現状把握と、世界保健機関（WHO）登録機関となるための改善領域を示す基盤を提供した。

Abstract

The aim of this study was to assess the good review practices (GRevPs) of the Food and Drugs Authority (FDA) Ghana in order to identify opportunities for improvement.

Reviewers of the FDA Ghana completed an established, structured and multi-dimensional questionnaire for the assessment of GRevPs. Twenty-seven of 30 assessors took part in the study; 70 % reported that GRevPs have been implemented and fully adopted across the authority. The three most common reasons quality measures were implemented at FDA Ghana were to be more efficient, ensure consistency, and to minimize errors. Most respondents believed that the current GRevPs framework could be improved and additional training to learn and understand how GRevPs are to be used and incorporated into daily work; 90 % reported that the FDA Ghana has a consistent

method for documenting GRevPs that need improvement and a mechanism to facilitate updating. In general, the importance of GRevPs was well understood by the assessors; however, target timelines were not well followed at both the department and agency levels. This study provided a baseline for the FDA Ghana GRevP knowledge, attitudes, and practices as well as areas for improvement to work toward becoming a World Health Organization-listed authority.

Research article

[A new method of consistency evaluation of brain drugs: a case study of edaravone](#)

Liqliang Gu, Yanping Hu, Yinfang Lai, Sheng Zhang, ... Lingzhi Hu

Article 105933

生物学的同等性試験は通常、血漿中の薬物濃度を測定することで実施される。しかし、中枢神経系（CNS）に作用する脳神経薬（エダラボンなど）にはこの方法は適さない。脳内での薬効は CNS の標的部位における薬物量に依存し、血中濃度は CNS への影響が弱い。本論文では、脳神経薬の新規な一貫性評価法を確立した。16 匹のラットを 2 群に分け、一方の群には試験製剤を、もう一方の群には対照製剤を投与した。その後、脳脊髄液（CSF）サンプルを採取した。全ての CSF サンプルを LC-MS 法で分析した。AUC_{0-t} の幾何平均比の 90% 信頼区間は 90.30~150.59%、C_{max} のそれは 91.79~211.06% であった。さらに、濃度-時間プロファイルと薬物動態パラメータは極めて類似していたものの、中枢神経系（CNS）において両製剤は生物学的同等性を示さなかった。この結果は、CNS を標的とする脳薬物における生物学的同等性試験の特殊性と複雑性を明らかにした。試験の実施可能性は確認され、我々の結果は脳薬物の一貫性評価に有用な情報を提供する。

Abstract

Bioequivalence test is typically conducted by determining the drug concentration in plasma. However, this is not suitable for brain drugs (like Edaravone) that have targets in CNS. The amount of a drug in target site in the CNS is responsible for its activity in the brain, while the concentration of a drug in the blood has a weak impact on the CNS. In this paper, a new consistency evaluation method for brain drugs was established. 16 rats were divided into two groups. One group was administered the test preparation, and the other group was administered the control preparation. Then, cerebrospinal fluid (CSF) samples were collected. All of the CSF samples were examined by LC-MS. The 90 % confidence interval of the geometric mean ratio of AUC_{0-t} was 90.30–150.59 %, and 91.79–211.06 % for C_{max}. In addition, the result indicated that the two preparations were

not bioequivalent in the CNS, although the concentration-time profile and pharmacokinetic parameters were quite similar. The results revealed the particularity and complexity of the bioequivalence test for brain drugs that have targets in the CNS. The feasibility of the test was confirmed, and our results provide useful information for the consistency evaluation of brain drugs.

Research article

[Assessment of phototoxicity potential of botanicals as cosmetic ingredients using the *in vitro* 3T3 neutral red uptake phototoxicity test](#)

Allison Hilberer, Lisa Hoffman, Megan Madrid, Ramez Labib, Gertrude-Emilia Costin

Article 105940

化粧品やパーソナルケア製品には、その有益な特性、組成の性質、そしてより自然または有機的なプロファイルを持つ製品に対する消費者の関心から、植物由来成分が頻繁に配合される。光を著しく吸収し皮膚と接触する化合物は、日光に曝露されると光毒性を示す可能性がある。本稿では、*in vitro* 試験法である 3T3 中性赤取り込み光毒性試験 (3T3 NRU PT) が、紫外線/可視光 (UV/Vis) 領域で光を吸収する植物性成分の評価において有効なスクリーニングツールであることを実証する。38 種類の植物性原料候補を 3T3 NRU PT アッセイで評価した結果、5 種類の植物性原料に光毒性の可能性が認められ、使用候補から除外された。33 の植物性原料は 3T3 NRU PT において光毒性潜在性を有しないと判定され、そのうち 6 種は臨床確認試験でさらに評価され、*in vitro* 試験で得られたデータが裏付けられた。本結果は、この *in vitro* 試験法が、潜在リスクを有する化合物を効率的に特定し、市販化粧品に光毒性潜在性を持つ成分が含まれないことを保証するための、信頼性の高い高スループットモデルとして、多数の化合物を評価する上で有効であることを支持するものである。

Abstract

Cosmetics and personal care products are frequently formulated with botanical ingredients due to their beneficial properties, the nature of their composition, and consumers' interest for products with more natural or organic profiles. Compounds that absorb light significantly and are in contact with the skin have potential to become phototoxic upon exposure to sunlight. Here we demonstrate that an *in vitro* test methodology, the 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test (3T3 NRU PT), is an effective screening tool in evaluation of botanical ingredients that absorb light in the Ultraviolet/Visible (UV/Vis) range. Thirty-eight prospective botanical ingredients were evaluated in the 3T3 NRU PT assay. Five botanicals were identified to have phototoxicity potential, and were eliminated from consideration for use. Thirty three botanicals were

identified to have no phototoxicity potential in the 3T3 NRU PT; and a subset of six were further evaluated in a clinical confirmatory test that corroborated the data obtained using the *in vitro* test. Our results support this *in vitro* test method as a reliable, high throughput model in evaluating a large subset of compounds to efficiently identify those that pose a potential risk and to ensure that marketed cosmetic products do not contain ingredients with phototoxicity potential.

Research article

[Evaluation of an anti-thyroid mode of action for thyroid follicular cell adenomas in female mice exposed to tertiary butyl alcohol](#)

Susan J. Borghoff, Melissa M. Heintz, Brianna N. Rivera, Laurie Haws, Chad Thompson
Article 105936

飲用水 (DW) 中の第三級ブチルアルコール (TBA) への慢性曝露は、雌マウスにおける甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の低いが増加 (対照群の 3% に対し 15%) と関連している。米国環境保護庁 (EPA) は、このデータを抗甲状腺作用機序 (MOA) の観点から評価し、甲状腺腺腫の証拠を「示唆的」と指摘しつつ、データ不足を特定した。TBA による甲状腺腫瘍の作用機序に関するデータ不足を解消するため、新たな研究が設計された。雌マウスを 5 日間経口投与 (500 または 1000 mg/kg) または DW 経由 (5~40 mg/mL) で TBA に曝露し、最大 28 日間継続した。TBA は抗甲状腺作用機序枠組み内の上流主要イベント (KE) を活性化し、CAR/PXR シグナル伝達や UGT・SULT 転写産物の発現亢進を引き起こした。ただし UGT・SULT 活性の上昇は認められなかった。下流イベント (血清 TSH 減少および 2 年以内の甲状腺組織病理学的変化) は確認されなかった。下流 KEs が示されなかったのは、TBA への慢性曝露による腫瘍反応が弱かった結果と考えられる。既発表データと照らし合わせると、抗甲状腺作用機序 (MOA) は TBA の弱い腫瘍反応を説明する妥当な仮説であり、この分析は弱い示唆的腫瘍データに基づくリスク評価実施の重大な帰結を浮き彫りにしている。

Abstract

Chronic exposure to tertiary butyl alcohol (TBA) in drinking water (DW) is associated with low but increased incidence (15 % vs 3 % in controls) of thyroid follicular cell adenomas in female mice. The U.S. Environmental Protection Agency evaluated this data in the context of an anti-thyroid mode of action (MOA) and identified data gaps while noting evidence for thyroid adenomas as “suggestive”. A study was designed to address data gaps in the MOA for TBA thyroid tumors. Female mice were exposed for 5 days to TBA by oral gavage (500 or 1000 mg/kg) or via DW (5–40 mg/mL) for up to 28 days. TBA activated upstream key events (KEs) within the anti-thyroid MOA framework

including CAR/PXR signaling and upregulation of UGT and SULT transcripts. However, increased UGT and SULT activity was not observed. Downstream events (decreased serum TSH and thyroid histopathology prior to 2-years) were not demonstrated. The inability to demonstrate downstream KEs is likely a consequence of a weak tumor response with chronic exposure to TBA. With previously published data, an anti-thyroid MOA is a plausible explanation for a weak TBA tumor response, with analysis highlighting important consequences of conducting risk assessments on weak, suggestive tumor data.

Research article

[An extended Reference Chemical Potency List \(RCPL\) for characterising the performance of New Approach Methodologies \(NAMs\) in measuring the skin sensitisation potency of fragrance chemicals](#)

Amaia Irizar, Hans Bender, James W. Bridges, Peter Griem, ... Ian Kimber

Article 105944

[View PDF](#)

参照化学物質効力リスト (RCPL) の開発とその目的については、以前に説明されている。当初の RCPL は、皮膚感作活性の異なる 33 種類の化学物質で構成され、それぞれについて入手可能な最良の人間および/または動物 (局所リンパ節アッセイ) データに基づき、個別の効力値 (PV) が導出された。RCPL の目的は、新規アプローチ法 (NAM) による皮膚感作性測定能力の評価を促進する信頼性の高いツールを提供することにあった。本稿では、従来使用された証拠の重み付け枠組みを適用し、77 の化学物質を追加した拡張版 RCPL の構築について報告する。この拡張版 RCPL は、元のデータベースの主要な特徴を継承している。これらは、主に香料化学物質に焦点を当てていること、幅広い化学構造と皮膚感作性ポテンシーを提供していること、直接および間接 (プレおよびプロ) ハブテンの両方を包含していること、PV 導出のための NAMs データの除外、化学物質の分類におけるポテンシーカテゴリーの使用回避から成る。この拡張版 RCPL により、皮膚感作性測定における新規開発 NAM の強みと弱みを評価する上で、より強力なデータベースが提供されることが期待される。

Abstract

The development of a Reference Chemical Potency List (RCPL), and its purpose, has been described previously. That original RCPL comprised 33 chemicals, of varying skin sensitising activity, for each of which a discrete Potency Value (PV) was derived, based upon the best available human and/or animal (local lymph node assay) data. The purpose of the RCPL was to provide a reliable tool that would facilitate evaluation of the ability

of New Approach Methodologies (NAMs) to measure skin sensitising potency. We here report the construction of an extended RCPL with 77 additional chemicals by applying the weight of evidence framework used previously. This extended RCPL adheres to the salient features of the original database. These comprise a focus largely on fragrance chemicals, provision of a wide range of chemical structures and of skin sensitising potency, the inclusion of both direct and indirect (pre- and pro-) haptens, the exclusion of NAMs data for the derivation of PVs, and avoidance of the use of potency categories for the classification of chemicals. It is anticipated that this extended RCPL will provide a more powerful database with which to assess the strengths and weakness of recently developed NAMs in the measurement of skin sensitising potency.

Research article

[Challenges and opportunities of read-across for the tumor promotion effects of microcystins](#)

Cynthia B. Pestana, Daniela Morais Leme, Enzo Zini Moreira Silva, Sahra Kiessig, ...
Mark T.D. Cronin

Article 105938

[View PDF](#)

マイクロシスチン (MCs) は、少なくとも 30 種の藍藻類で発現する環状オリゴペプチド毒素のファミリーであり、肝毒性によりヒトの健康に重大な危害をもたらす可能性がある。マイクロシスチン-ロイシンアルギニン (MC-LR) は最も広く研究され毒性の強い同族体であり、肝臓における腫瘍促進活性に基づきヒトに対する発がん性が疑われる物質に分類されている。MC 類に関する毒性データには重大な欠落があるため、MC-LR を基分子として *in vivo* 情報を用いたリードアクロス評価により、データ不足の MC 同族体の腫瘍促進効果の評価した。構造類似性、物理化学的特性、肝毒性、遺伝毒性、発がん性に関する *in silico* 推定値から得られた証拠を体系的に収集し、データギャップの補完を支持した。不確実性は欧州化学物質庁 (ECHA) のリードアクロス評価フレームワーク (RAAF) シナリオ 4 に従って評価された。リードアクロスプロセスは、共通原則と新規アプローチ法 (NAMs) からの情報を適用するための、以前に提案された調和された枠組みに従った。MC 類縁体全体で証拠ラインは一貫しており、不確実性はデータギャップの補完に許容できる範囲であることが判明した。既知の注意点と制限事項を伴うリードアクロス戦略は、MC のような巨大で複雑な分子にも適用可能であることが示された。

Abstract

The microcystins (MCs) are a family of cyclic oligopeptides toxins expressed in at least 30 cyanobacterial species and are liable to pose significant hazard to human health due

to hepatotoxicity. Microcystin-leucine arginine (MC-LR) is the most extensively studied and toxic congener and classified as possibly carcinogenic to humans based on tumor promotion activity in the liver. Given the substantial toxicity data gaps for the MCs, read-across was assessed to evaluate the tumor promotion effects of a series of data-poor MC congeners based on *in vivo* information for MC-LR as the source molecule. Lines of evidence from *in silico* estimates of structural similarity, physico-chemical properties, hepatotoxicity, genotoxic and carcinogenicity were compiled to support the filling of data gaps. Uncertainties were evaluated according to scenario 4 of the European Chemicals Agency's (ECHA's) Read-Across Assessment Framework (RAAF). The read-across process followed a previously proposed harmonized framework to apply the common principles together with information from new approach methodologies (NAMs). Lines of evidence were consistent across the MC congeners and the uncertainties were found to be acceptable for data gap filling. Read-across strategies, with known caveats and restrictions, were shown to be applicable for large, complex molecules such as the MCs.

Short communication

[Dose level selection for developmental and reproductive toxicology \(DART\) studies: Insights from the EUROTOX 2024 satellite workshop](#)

Fiona Sewell, Mark Blee, Daphne Peperkamp-van den Oetelaar, Manon Beekhuijzen
Article 105945

[View PDF](#)

2022年、欧州化学物質庁（ECHA）は、発育毒性・生殖毒性（DART）試験における高用量選択に関する更新された助言を発表した。これは、試験動物に過剰な毒性や深刻な苦痛を与えることなく生殖毒性を特定することを目的としている。しかし、この助言は、動物福祉や不必要に高い用量の使用に関する懸念から、科学コミュニティから多くの批判に直面した。この助言の背景をより深く理解し、その影響を探るため、ECHAとの共催でEUROTOX 2024（コペンハーゲン）においてサテライトワークショップが開催され、産業界、規制当局、学术界、CRO（受託研究機関）から120名以上のグローバルな関係者が集結した。議論はOECD試験ガイドライン（TG414、421/422、443）における助言の解釈と適用に焦点を当て、投与量間隔、性別特異的感受性、生殖能力と発生エンドポイントのバランスといった不確実な領域を浮き彫りにした。対話型セッションでは解釈の相違が明らかになり、より明確な指針の必要性が強調された。本ワークショップは相互理解を促進し、科学的・規制的・動物福祉上の目的をより適切に整合させるため、助言を精緻化する機会を特定した。本報告書は主要な議論を要約するとともに、人間の健康保護と3R原則の両方を支える、調和のとれた科学的根拠に基づく投与量選定実践を支援するた

めの継続的な協力の必要性を概説する。

Abstract

In 2022, the European Chemicals Agency (ECHA) issued updated advice on high-dose selection for developmental and reproductive toxicity (DART) studies, aiming to ensure reproductive hazards are identified without causing excessive toxicity or severe suffering in test animals. However, the advice faced much criticism from the scientific community with concerns around animal welfare and use of unnecessarily high doses. To better understand the background to the advice and explore the implications of this guidance, a satellite workshop was held at EUROTOX 2024 in Copenhagen, in collaboration with ECHA, that brought together over 120 global stakeholders from industry, regulatory bodies, academia, and contract research organisations. Discussions focused on the interpretation and application of the advice across OECD test guidelines (TGs 414, 421/422, and 443), highlighting areas of uncertainty, such as dose spacing, sex-specific sensitivity, and balancing fertility versus developmental endpoints. Interactive sessions revealed differing interpretations and underscored the need for clearer guidance. The workshop fostered mutual understanding and identified opportunities to refine the advice to better align scientific, regulatory, and animal welfare objectives. This report summarises key discussions and outlines the need for continued collaboration to support harmonised, scientifically justified dose selection practices that support both human health protection and 3Rs principles.

Review article

[Strengthening next generation risk decision-making: A contemporary review](#)

Yadvinder Bhuller, Raywat Deonandan, Daniel Krewski

Article 105939

[View PDF](#)

リスク意思決定には、本質的に、懸念される重要な健康・環境リスクに対処するために必要な基本原則やその他の関連要因の考慮が求められる。リスク意思決定プロセスは、線形的な枠組みから、より統合的で動的な戦略へと進化してきた。最近の予備的レビューはこの進化を明らかにし、より包括的かつ複雑なアプローチへの移行を示した。「次世代リスク意思決定」という用語は、リスク意思決定に関わるリスク評価・管理・コミュニケーションの全側面を統合することで、こうした現代的戦略を捉え、最近提唱された次世代リスク評価枠組みを超越するものである。本予備的レビューはベストプラクティスとリスク意思決定の10の属性を包含したが、次世代リスク意思決定戦略を策定する際にこれらの要素をどう考慮すべきかについては言及しなかった。本現代的レビューは、この限界に対

処するため、意思決定理論の役割を議論した上で、以下の10の考慮事項を特徴付け、分類し、可視化するモデルを提示する：先見性と計画、研究開発、規制、リスク、上流・下流属性、リスク文化、ワンヘルス視点、広範な規制要因、リスク管理、リスクコミュニケーション。現実主義パラダイムに基づくモデルと関連する考察は、次世代リスク意思決定に向けたトップダウン、ボトムアップ、および完全に統合されたリスク科学戦略の強み・弱み・機会・脅威分析を用いて分析される。

Abstract

Risk decision-making inherently requires consideration of fundamental principles and other factors pertinent for addressing important health and environmental risks of concern. The risk decision-making process has evolved from linear frameworks to more integrated and dynamic strategies. A recent scoping review mapped this evolution and demonstrated a transition to more holistic and complex approaches. The term next generation risk decision-making captures these contemporary strategies by incorporating all aspects of risk assessment, management, and communication involved in risk decision-making, thereby going beyond recently articulated next generation risk assessment frameworks. While this scoping review included best practices and ten attributes of risk decision-making, it did not address how to consider these factors when developing strategies for next generation risk decision-making. This contemporary review addresses this limitation by discussing the role of decision theories prior to presenting a model for characterizing, categorizing, and visualizing these ten considerations: foresight and planning, research and development, regulatory, risk, upstream and downstream attributes, risk culture, ONE Health lens, broad regulatory factors, risk management, and risk communication. The realist paradigm-based model and corresponding considerations are then analyzed using a strengths, weaknesses, opportunities, and threats analysis of top-down, bottom-up, and fully integrated risk science strategies to next generation risk decision-making.

Review article

[Toxicology of bromoform, a natural constituent of the seaweed *Asparagopsis* spp. used to inhibit methanogenesis in cattle, suggests negligible risks to humans](#)

P.J. Cressey, A. Gautam, A.J. Pearson, J. Fowles, ... C.T. Eason

Article 105937

[View PDF](#)

赤藻類のアスパラゴプシス・タクシフォルミス (*Asparagopsis taxiformis*) およびアスパラゴプシス・アルマタ (*A. armata*) は、ブロモホルムを介したと考えられる反芻動物

におけるメタン生成を抑制する。本レビューでは、ブロモホルムの毒性学、代謝、疫学、薬理学を検討する。IARCはブロモホルムをヒト発がん性物質として分類不能と結論付けたが、米国環境保護庁（EPA）は高用量経口投与を慢性的に受けた雌ラットにおける腸管腫瘍の低発生率に基づき、ヒトに対する発がん性が疑われる物質と分類している。同条件下でマウスに腫瘍は認められず、腫瘍形成は局所的な細胞毒性に二次的に起因すると示唆される。ブロモホルムの変異原性については、GSTT11-1を関与させる代謝経路を介した可能性を示す *in vitro* 証拠が一部存在するが、低用量ではこの経路は関連性が低いと考えられる。飲料水消毒副生成物研究に基づくヒトへの証拠は決定的ではない。残留物研究で牛乳中のブロモホルムが検出される事例はあるものの、その濃度は自然界の背景レベルに近く、重大な発がんリスクをもたらさない。これらの知見を総合すると、環境阻害剤としてのブロモホルムは重大なリスク要因とはならない。予防的アプローチにより、ブロモホルムの摂取量がルーメン分解能力を超えないことが保証され、組織や乳中の残留物濃度およびそれに伴う食事曝露が最小化され、関連する健康基準値を下回るようにする。

Abstract

The red seaweeds, *Asparagopsis taxiformis* and *A. armata* inhibit methane production in ruminants, considered to be mediated by bromoform. This review examines the toxicology, metabolism, epidemiology and pharmacology of bromoform. IARC concludes bromoform is not classifiable as a carcinogen to humans, whereas the US EPA classifies it as a probable human carcinogen based on a low incidence of intestinal tumours in female rats given high gavage doses chronically. Under the same conditions, mice exhibited no tumours, suggesting that tumour formation is secondary to localised cytotoxicity. While there is some *in vitro* evidence of mutagenic potential for bromoform, likely via a metabolic pathway involving GSTT11-1, this pathway is unlikely to be relevant at low doses. The human evidence, from drinking water disinfection by-product studies, is inconclusive. While some residue studies find bromoform in milk, the concentrations approach background levels and pose no significant cancer risk. The collective implication of these findings is that bromoform, as an environmental inhibitor, does not pose a significant risk. A precautionary approach would ensure that bromoform intake does not exceed the capacity for rumen degradation such that concentrations of residues in tissues and milk and consequent dietary exposure are minimised and below relevant health-based guidance values.

Review article

[The association between cadmium exposure and the risk of early liver disease:](#)

[A systematic review and meta-analysis](#)

Hualing Zhang, Yue Jing, Lan Guan, Jianlan Luo, Ming Zeng

Article 105942

現在、肝臓疾患は人々の健康を脅かす最も一般的な疾患の一つと考えられている。既存の研究では、重金属カドミウム (Cd) 曝露が肝臓疾患と関連していることが示されているが、カドミウム曝露が肝臓疾患リスクに及ぼす影響に関する研究結果は一貫していない。本研究では、カドミウム曝露と集団における早期肝疾患リスクとの関連性をさらに調査するため、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、Wanfang データベースを検索し、関連文献のメタアナリシスを実施した。これにより、カドミウム曝露が肝疾患リスクに及ぼす影響を体系的に評価することを目的とした。合計 5201 件の関連論文が検索された。選択基準に基づき、25 件の論文がメタアナリシスに組み入れられた。Review Manager 5.4 を用いて質評価を実施し、大半の研究はバイアスリスクが低いと評価された。異質性検定では有意な結果が示された ($P < 0.05$)。メタアナリシスでは、カドミウム曝露が以下のリスク増加と関連することが示された：MAFLD (オッズ比=1.14、95%信頼区間：1.07-1.22)、肝線維症 (オッズ比=1.39、95%信頼区間：1.14-1.70) のリスクを増加させることを示した。感度分析と出版バイアスの検出により、結果の信頼性が確認された。したがって、本研究の結論として、環境カドミウム曝露は肝疾患リスクを増加させ、集団におけるカドミウム曝露の程度と用量はさらに管理すべきである。

Abstract

Currently, liver diseases are considered to be one of the most prevalent diseases that jeopardize people's health. Existing studies have found that heavy metal cadmium (Cadmium, Cd) exposure is associated with liver disease, but the results of studies on the risk of cadmium on liver disease are inconsistent. In order to further investigate the relationship between cadmium exposure and the risk of early liver disease in the population, this study was conducted by searching PubMed, Cochrane Library, Web of Science, CNKI and Wanfang databases and performing meta-analysis of the relevant literature, so as to systematically evaluate the effect of cadmium exposure on the risk of liver disease. A total of 5201 relevant articles were retrieved. Based on inclusion and exclusion criteria, 25 articles were included in the meta-analysis. Review Manager 5.4 was used for quality assessment, with most studies rated as low risk of bias. Heterogeneity testing showed significant results ($P < 0.05$). Meta-analysis showed that cadmium exposure increased the risk of elevated liver enzymes (OR = 1.38, 95 % CI: 1.27–1.50), MAFLD (OR = 1.14, 95 % CI: 1.07–1.22) and liver fibrosis (OR = 1.39, 95 % CI: 1.14–1.70). Sensitivity analysis and publication bias detection indicated that the results were reliable. Therefore, the conclusion of this study is that environmental

cadmium exposure increases the risk of liver disease, and the extent and dose of cadmium exposure in the population should be further controlled.

Erratum

[Corrigendum to “Acute and 28-days repeated dose sub-acute toxicity study of gallic acid in albino mice” \[Regulat. Toxicol. Pharmacol. RTP 101 \(2019\) 71–78\]](#)

Bhavesh C. Variya, Anita K. Bakrania, Prem Madan, Snehal S. Patel

Article 105917

[View PDF](#)

DeepL translation / AEIC trial