

[Editorial Board](#)

Article 105999

[View PDF](#)

Research article

[Beyond molecular structure: Comparing Australian and European regulatory approaches to nano-identification and classification](#)

Sarah Wilson, Stephen Northey, Rachael Wakefield-Rann, Nick Florin

Article 105947

[View PDF](#)

規制と毒性学の分野において、ナノ材料は物質の同一性とリスク評価に関する基礎的な前提に挑戦を突きつけている。本稿では、オーストラリアの産業用化学物質導入制度（AICIS）と欧州の化学物質の登録・評価・認可・制限（REACH）という、オーストラリアと欧州の産業用化学物質規制における物質同定要件を比較することで、法的な主体がナノ毒性学という進化する科学を、規制アプローチを確立する同定枠組みにどのように組み込んできたかを考察する。これらの枠組みは、新規リスク評価と規制承認を必要とする「新規」物質と、既に評価済みの「既存」物質を規制当局がどのように区別するかを構造化する点で重要である。

調査結果によれば、REACH と AICIS はナノ物質の同定において対照的なアプローチを採用している。REACH は新興のナノ毒性学原理に沿った包括的な多因子手法を用いる一方、AICIS はより広範な構造ベースの CAS 識別子に依存する。これらの枠組みは、使用される因子と物質同定の特異性の両面で差異を示す。このような規制データの不一致はナノリスク規制に影響を与え、オーストラリアの規制環境においてリスク特性が異なる多様なナノ形態を管理する上で、科学的・法的な脆弱性を生じさせる可能性がある。本分析は、複雑な物質の効果的な規制が、正確な物質特性評価だけでなく、科学的知見と規制措置を仲介する法的情報システムの構造設計にも依存することを示している。

Abstract

Across regulation and toxicology, nanomaterials challenge foundational assumptions about substance identity and risk assessment. Through comparing substance identification requirements across Australian and European industrial chemical regulation – the Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS) and the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)

respectively – this article explores how legal actors have incorporated the evolving science of nanotoxicology into the identification frameworks that establish regulatory approaches. These frameworks are important as they structure how regulators delineate between ‘new’ substances requiring novel risk assessment and regulatory approval, and ‘existing’ substances that have already been assessed.

The findings reveal REACH and AICIS have created contrasting approaches to nano-identification. REACH employs a comprehensive multifactorial method aligned with emerging nanotoxicological principles, while AICIS relies on broader structure-based CAS identifiers. These frameworks differ in both factors used and the specificity of material identification. Such regulatory data discrepancies could impact nano-risk regulation, creating potential scientific and legal vulnerabilities for managing distinct nanoforms with variable risk identities in Australia's regulatory environment. This analysis shows that the effective regulation of complex materials depends not just on accurate material characterisation, but on the structural design of legal information systems that mediate between scientific knowledge and regulatory action.

Research article

[Suitability of the use of the intraperitoneal route in the *in vivo* micronucleus test to evaluate the genotoxicity of hair dyes](#)

Nicola J. Hewitt, Hind Assaf Vandecasteele, Paul Benndorf, Rolf Fautz, ... Paul Fowler
Article 105948

[View PDF](#)

化粧品については新たな生体内データを生成できない。遺伝毒性に関する新たな安全性評価は、禁止前に実施された哺乳類赤血球小核（MN）試験の生体内データに依存せざるを得ない。多くの研究では腹腔内（i.p.）投与が用いられたが、科学的根拠なしにこの方法を使用することはもはや推奨されない。したがって、これらの研究がヘアカラー剤の遺伝毒性評価に依然有効かどうかを検討した。染毛剤を含む中小分子は門脈経路で優先的に吸収され初回通過効果を受ける一方、大分子はリンパ管経路で直接全身循環に入る。中小分子の血漿中濃度は、経口投与後と同等かそれ以上となる。重要な点として、経腹腔投与と経口投与を用いた生体内 MN 試験の結果は同等であった。 *in vivo* MN 試験で陽性結果を示したほとんどの遺伝毒性発がん物質は腹腔内投与により投与された。投与経路による *in vivo* 遺伝毒性試験結果の差異は、作用機序および／または組織特異的効果に起因する。結論として、腹腔内経路は血漿および骨髄において十分に高い体内曝露を達成する。したがって、腹腔内投与経路を用いた従来の OECD 試験ガイドライン準拠研究は、現在の毛髪染料安全性評価において有効である。

Abstract

New *in vivo* data cannot be generated for cosmetics. New safety assessments for genotoxicity must rely on *in vivo* data from the *in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus (MN) Test generated before the ban. Many used intraperitoneal (i.p.) administration, which is no longer recommended without scientific justification. Therefore, we investigated whether these studies are still valid for evaluating genotoxicity of hair dyes. Small to medium size molecules, including hair dyes, are preferentially absorbed via the portal vein and undergo first-pass metabolism, whereas large molecules are taken up by the lymphatics directly into the systemic circulation. Plasma concentrations of small molecules are generally similar, if not higher, after i.p. than after p.o. administration. Importantly, outcomes from *in vivo* MN Test using the i.p. and p.o. routes were equivalent. Most genotoxic carcinogens with positive outcomes in the *in vivo* MN Test were administered by i.p. injection. Differences between *in vivo* genotoxicity assay results using administration routes are attributed to the Mode of Action and/or tissue-specific effects. In conclusion, the i.p. route achieves sufficiently high internal exposure i.e., in the plasma and bone marrow. Therefore, legacy OECD test guideline compliant studies using the i.p. route are valid for current safety assessments of hair dyes.

Research article

[How many mutagens are missed under REACH due to limited low tonnage information requirements?](#)

Rune Hjorth, Joop de Knecht, Eva B. Wedeby, Nikolai G. Nikolov, ... Henrik Tyle

Article 105946

[View PDF](#)

REACHに基づき1~10トン/登録者・年単位で登録された工業物質については、変異原性評価にAmes試験のみが要求される。物質がエイムズ試験で陽性反応を示した場合、追加試験が必要となるが、陰性反応の場合、より高いトン数レベルでのみ追加変異原性試験が義務付けられる。これに対応し、10トン/登録者・年単位で生産される一部の変異原物質は特定されていないことが知られている。デンマーク環境庁は、*in vitro*モデルと*in vivo*モデルの両方の一致に基づく(Q)SARモデリングのバッテリー結果に基づき、変異原性に関する助言的自己分類(ASC)を提供している。本研究では、変異原性に関するASCを有する物質を、低トン数REACH登録物質において特定された変異原性物質と比較した。その結果、変異原性2のASCが付与された低トン数物質のうち、陽性のエイムズ試験結果が得られREACHに基づく追跡調査対象となったのは、約4分の1に過ぎないこ

とが判明した。1~10 トン帯における変異原性物質の特定を改善するため、Ames 試験を補完する形で *in vitro* 小核試験の導入を推奨する。懸念されるのは、*in vivo* データを提供する少数の低トン数 REACH 申請書において、骨髄曝露に関する情報が欠落しているため決定的とは言えない陰性の小核試験結果が主に報告されている点である。

Abstract

For industrial substances registered under REACH at 1–10 tonnes per registrant/year, only the Ames test is required to address mutagenicity. When a substance tests positive in the Ames test, further testing is needed, but when the test result is negative, additional mutagenicity testing is only mandatory at a higher tonnage level. It is correspondingly known that some mutagens produced up to 10 tonnes per year/registrant are not identified. Based on battery (Q)SAR modelling, relying on agreement from both *in vitro* and *in vivo* models, advisory self-classifications (ASC) for mutagenicity are offered by the Danish EPA. In this present study, substances with ASC for mutagenicity are compared to the identified mutagens in low tonnage REACH registrations. We conclude that for only about a quarter of the low-tonnage substances with an Muta. 2 ASC, a positive experimental Ames result is available, leading to follow-up under REACH. We recommend improving the identification of mutagenic substances at the 1–10 tonnage band by including the *in vitro* micronucleus test to supplement the Ames test. Concerningly, the few low tonnage REACH dossiers that do provide *in vivo* data, mostly report negative micronucleus test results that are not conclusive due to missing information on bone marrow exposure.

Research article

[Comparative assessment of 24 pigment dusts reveals analogue inhalation effects](#)

Anne Herrmann, Laura Puente, Lan Ma-Hock, Heidi Stratmann

Article 105934

顔料を用いた 24 件の短期吸入試験の比較分析により、全ての顔料は全身毒性の兆候なく良好な耐容性を示したものの、大半が肺炎症および肺重量と好中球浸潤の軽度から中等度の増加を引き起こしたことが明らかとなった。観察された病理学的・組織病理学的影響および変化は、低濃度および中濃度では可逆的であり、最大濃度 60 mg/m³でも 21 日間の回復期間内に消失した。気道における軽度から中等度の上皮肥厚および過形成は、非特異的かつ適応性のあるものとみなされる。ベンチマーク計算では、5~20 mg/m³で肺重量の 10%増加と好中球浸潤が示された。30 mg/m³を超える曝露レベルでは、肺過負荷が生じ、肺胞マクロファージを介した肺クリアランスが損なわれた。顔料粒子では、短期曝露後に粒子関連の肺炎症という一貫した影響パターンが認められたが、肺過負荷を引

き起こす濃度以下では一過性の性質であった。試験対象の 3 種類の顔料について実施した亜慢性吸入試験では、特定された影響パターンが確認され、物質特異的または化学物質クラス関連の作用は認められなかった。したがって、現行の規制上の指針値および基準に基づく分類と表示は、意味のあるものとは考えられない。難溶性粒子に対する明確な定義、基準、およびヒト曝露限界値の確立が、現実的なアプローチと考えられる。

Abstract

A comparative analysis of 24 short-term inhalation studies with pigments revealed that while all pigments were well-tolerated without signs of systemic toxicity, most caused pulmonary inflammation and a slight to moderate increase in lung weight and neutrophil infiltration. The pathological and histopathological effects and changes observed were reversible at low and mid-level concentrations and declined within the 21 days recovery at the maximum concentration of 60 mg/m³. The slight to moderate epithelial hypertrophy and hyperplasia of the airways is considered being non-specific and adaptive. Benchmark calculations showed a 10 % lung weight increase and neutrophil infiltration at 5–20 mg/m³. Exposure levels above 30 mg/m³ ended up in lung overload and impaired alveolar macrophage mediated lung clearance. Pigment particles showed a consistent effect pattern of particle-related pulmonary inflammation after short-term exposure, which was transient in nature below lung overload causing concentrations. Sub-chronic inhalation studies for three of the pigments tested confirmed the identified effect-pattern and the absence of substance-specific or chemical class-related effects. Consequently, classification and labelling according to the regulatory guidance values and criteria in place is not considered meaningful. The establishment of clear definitions, criteria and human exposure limits for poorly soluble particles is considered a pragmatic approach.

Research article

[Chemical characterization and toxicological evaluation of acrylic-based dental implant devices used for different purposes within the scope of ISO 10993](#)

Tuğçe Kuruca, Deniz Demir, Esin Akarsu, Murat Akarsu

Article 105949

医療機器は、製造時の残留添加物として、あるいは臨床条件下で溶出可能な物質として、化学成分を放出する可能性があり、潜在的な毒性リスクをもたらす恐れがある。したがって、ISO 10993 規格に準拠し、臨床使用中に機器から移行する可能性のある抽出可能化合物を特定・定量化するための包括的な化学的特性評価が不可欠である。本研究では、様々な臨床用途を目的としたアクリル系歯科用医療機器の包括的な化学的

特性評価と毒性リスク評価を実施した。抽出プロトコルには ISO 10993-12:2021 を遵守し、極性溶媒（水）と非極性溶媒（エタノール-水 50:50）の両方を用いて、50°Cで 72 時間インキュベート後の溶出物を分析した。フーリエ変換赤外分光法（FTIR）により、装置マトリックスにポリメチルメタクリレート（PMMA）が使用されていることが確認され、熱重量分析（TGA）により無機顔料の存在が明らかになった。

抽出可能化合物は、抽出物研究のため、ガスクロマトグラフィー-質量分析法（GC-MS）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、UV-VIS-NIR 分光光度法を含む幅広い分析技術を用いて同定された。液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析法（LC-MS/MS）、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-OES）などの幅広い分析技術を用いて同定され、フェニル安息香酸、N,N-ジメチル-p-トルイジン、過酸化ベンゾイル、ジメタクリル酸エチレングリコール、安息香酸などの化合物が検出された。その後、ISO 10993-17:2023 に準拠した毒性学的リスク評価を実施し、試験対象の全デバイスが臨床使用条件下において生体適合性を有し、毒性学的危険性を示さないことを実証した。

Abstract

Medical devices have the potential to release chemical constituents, either as residual manufacturing additives or as leachable under clinical conditions, which may pose potential toxicological risks. Therefore, comprehensive chemical characterization is crucial to identify and quantify extractable compounds that could migrate from the device during clinical use, in accordance with ISO 10993 standards.

This study provides a comprehensive chemical characterization and toxicological risk assessment of acrylic-based dental devices intended for various clinical applications. By adhering to ISO 10993-12:2021 for extraction protocols and employing both polar (water) and apolar (50:50 ethanol-water) solvents, leachable were analyzed after 72-h incubations at 50 °C. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) confirmed the use of polymethyl methacrylate (PMMA) in device matrices, while thermogravimetric analysis (TGA) revealed the presence of inorganic pigments.

Extractable compounds were identified by using a broad range of analytical techniques including Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), UV-VIS-NIR Spectrophotometry because of extractable studies, Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) and Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) techniques, detecting compounds such as phenyl benzoate, N,N-dimethyl-p-toluidine, benzoyl peroxide, ethylene glycol dimethacrylate, and benzoic acid. Toxicological risk assessments were subsequently conducted in accordance with ISO 10993-17:2023, demonstrating that all tested devices were biocompatible and posed no toxicological hazard under intended clinical conditions.

Research article

[Expert panel evaluation of the tumor modes of action for 1,4-dioxane and their implications for human risk assessment](#)

C.R. Kirman, J.S. Bus, S. Gupta, J.E. Klaunig, ... S.M. Hays

Article 105950

[View PDF](#)

作用機序 (MOA) は、低用量外挿を含むリスク評価における重要な決定において重要な役割を果たす。1,4-ジオキサン (1,4-DX) の作用機序依存的な決定を支援するため、独立した専門家パネルが、げっ歯類研究で報告された 1,4-DX 腫瘍の作用機序とヒト関連性に関する利用可能な証拠を評価した。パネルはげっ歯類における肝腫瘍、ならびにその他の組織部位 (鼻腔、腹膜中皮腫) に関する MOA データを検討した。肝腫瘍については、1,4-DX を代謝する酵素 (CYP2E1) の代謝飽和を伴う間接的遺伝毒性 MOA が最も有力な支持を得ており、次いで CYP2E1 誘導、酸化ストレス、細胞毒性、再生増殖が挙げられた。代謝飽和は初期の鍵となる事象と特定された。鼻腔および腹膜腫瘍に関する利用可能な証拠は限定的であったが、同様の非遺伝毒性 MOA が妥当とみなされた。3 種類の腫瘍すべてにおいて、パネルによる最も支持された MOA の信頼度評価 (-5~+5 の尺度) は (+2.5~+3.3)、直接的な遺伝毒性 MOA の信頼度評価 (-3.8~-4.5) よりも有意に高かった。最近発表された研究を慎重に検討したこの独立パネルの結論は、1,4-ジヒドロキシキシレン (1,4-DX) によるげっ歯類腫瘍の人間健康リスク評価において、非線形外挿法の使用を支持するものである。

Abstract

Mode of action (MOA) plays an important role in key decisions made in risk assessments, including that for low-dose extrapolation. To support MOA-dependent decisions for 1,4-dioxane (1,4-DX), an independent panel of topic experts evaluated the available evidence on the MOA and human relevance of 1,4-DX tumors reported in rodent studies. The panel considered MOA data on liver tumors in rodents, as well as for other tissue sites (nasal cavity, peritoneal mesothelioma). For liver tumors, the panelists found strongest support for an indirect genotoxic MOA involving metabolic saturation of the enzyme that metabolizes 1,4-DX (CYP2E1), followed by induction of CYP2E1, oxidative stress, cytotoxicity, and regenerative proliferation. Metabolic saturation was identified as an early key event. Although available evidence for nasal and peritoneal tumors was limited, similar non-genotoxic MOAs were considered plausible. For all three tumor types, confidence ratings (scale of -5 to +5) from the panel for the best supported MOAs (+2.5 to +3.3) were significantly higher than the confidence rating for a direct genotoxic MOA

(-3.8 to -4.5). The conclusions from this independent panel, which included careful consideration of recently published studies, provide support for use of non-linear extrapolation methods in human health risk assessment for 1,4-DX rodent tumors.

Research article

[Mode of action analysis for induction of mouse lung tumors by permethrin: Involvement of CYP2F2 enzyme and human relevancy](#)

Dai Hasegawa, Kensuke Kawamoto, Keiko Ogata, Satoki Fukunaga, ... Hiroyuki Asano

Article 105958

[View PDF](#)

Permethrin (ペルメトリン) は雌マウスにおける細気管支肺胞腺腫の発生率を増加させる。ペルメトリン誘発性肺腫瘍形成の作用機序 (MOA) として、クラブ細胞における細胞分裂促進が提唱されている。さらに、マウス肺クラブ細胞に特異的に発現しヒト CYP2F1 とは異なる CYP2F2 が、マウス特異的肺腫瘍形成の鍵因子と考えられている。本研究では、ペルメトリン誘発マウス肺腫瘍形成と CYP2F2 の関連性を CYP2F2 ノックアウト (KO) マウスを用いて検討した。陽性対照としてフルエン sulfon とイソニアジドを選定した。ペルメトリン処理した CYP2f2 KO マウスでは、クラブ細胞の増殖増加および細胞内小胞体 (SER) の増殖増加が消失したのに対し、ペルメトリンおよび陽性対照処理した野生型マウスではこれらの変化が明瞭に観察された。さらに、陽性対照処理した CYP2f2 KO マウスにおいてもクラブ細胞反応の消失が認められた。これらの結果から、CYP2F2 はペルメトリンによるマウス肺腫瘍形成の作用機序において必須であることが結論づけられ、また、CYP2F2 によるペルメトリン代謝が分子起始事象 (MIE) を含む一連の初期重要事象に対応することが示唆された。さらに、データは、イソニアジドによって誘発されるマウス肺腫瘍形成において CYP2F2 が重要な役割を果たしていることを示唆した。イソニアジドはマウスでは肺腫瘍を引き起こすが、ヒトでは引き起こさないことが知られている。本研究の結果を含むペルメトリン処理マウス肺腫瘍形成に関する総合的なデータは、ペルメトリン処理によって誘発される肺腫瘍はマウス固有のものであり、ヒトの肺がんリスクとは関連性がないという結論につながるであろう。

Abstract

Permethrin increases the incidence of bronchiolo-alveolar adenomas in female mice. The proposed mode of action (MOA) for permethrin-induced lung tumorigenesis involves increased mitogenesis in Club cells. Additionally, CYP2F2, which is particularly expressed in mouse lung Club cells and different from human CYP2F1, is considered to be a key factor in mouse-specific lung tumorigenesis. In this study, we investigated the relationship between permethrin-induced mouse lung tumorigenesis and CYP2F2 in

CYP2f2 knockout (KO) mice. Fluensulfone and isoniazid were selected as positive controls. We showed that the increased proliferation of Club cells and increased proliferation of smooth endoplasmic reticulum (SER) within them were abolished in permethrin-treated CYP2f2 KO mice, while these changes were clearly observed in permethrin- and positive control-treated wild type mice. Additionally, the disappearance of the Club cell reaction was also observed in positive control-treated CYP2f2 KO mice. Based on these results, it was concluded that CYP2F2 is essential in the MOA of mouse lung tumorigenesis by permethrin, also suggesting that permethrin metabolism by CYP2F2 corresponds to a chain of early key events, including the molecular initiating event (MIE). Furthermore, the data suggested that CYP2F2 played a crucial role in mouse lung tumorigenesis induced by isoniazid, which is known to cause lung tumors in mice but not in humans. The collective data on permethrin-treated mouse lung tumorigenesis, including findings from this study, would lead to the conclusion that the lung tumors induced by permethrin treatment are mouse-specific and not relevant to human lung cancer risk.

Research article

[Safe usage levels of aqueous *Hippophae rhamnoides* fruit extract in cosmetics estimated by threshold of toxicological concern, point of departure, and history of safe consumption](#)

Hyejeon Cho, Ye Ji Koo, Seung Ha Lee, Seungjin Bae, ... Kyung-Min Lim

Article 105961

植物由来成分は、その複雑かつ変動する組成のため、化粧品安全性評価者にとって課題となる。本研究では、ヒッポファエ・ラムノイデス果実水抽出物 (HRFE) の化粧品における安全使用レベルを、毒性学的懸念閾値 (TTC)、出発点 (PoD) 推定、および安全摂取歴アプローチを用いて推定した。まず、*in vitro* 試験により HRFE の皮膚・眼刺激性および遺伝毒性は除外された。次に、質量ベースで HRFE の 98.46% を占める 85 の成分を特定し、全身曝露用量を算出することで、TTC アプローチを用いて HRFE の安全使用レベルを推定した。げっ歯類を用いた 90 日間経口反復投与毒性試験からの PoD およびシーバックソーン果実の安全な食品摂取実績も活用し、化粧品中の HRFE 安全使用レベルを導出した。HRFE の最大安全使用量は、TTC 法で 0.125 mg/kg 体重/日 (抽出粉末)、PoD 法で 0.5 mg/kg 体重/日、安全な消費履歴法で 166 mg/kg 体重/日と推定され、TTC 法が最も保守的、安全な消費履歴法が最も緩やかであることが示された。ただし、PoD および安全な消費実績については、物質同等性や経路の違いに関する疑問が残った。総合的に、本研究は植物性成分の現行安全性評価手法の長所・短所を理解する一助となり得る。

Abstract

Botanical ingredients pose challenges to cosmetic safety assessors due to complex and variable composition. We estimated the safe usage levels of aqueous *Hippophae rhamnoides* fruit extract (HRFE) in cosmetics using Threshold of Toxicological Concern (TTC), Point of Departure (PoD) estimation, and history of safe consumption approaches. Skin and eye irritation and genotoxicity of HRFE were excluded through *in vitro* tests, first. The safe usage level of HRFE was estimated using TTC approach through identifying 85 constituents accounting for 98.46 % of HRFE on mass basis, and calculating systemic exposure dosage levels. PoD from the rodent 90-day oral repeated-dose toxicity study and history of safe food consumption of *Hippophae rhamnoides* fruit were also utilized to derive safe usage levels of HRFE in cosmetics. Maximum safe usage levels of HRFE were estimated to be 0.125 mg/kg bw/day (extract powder), 0.5 mg/kg bw/day, and 166 mg/kg bw/day with TTC, PoD and history of safe consumption approach respectively, showing that TTC is the most conservative and history of safe consumption, the least. However, questions of material equivalence and route-difference remained for PoD and history of safe consumption. Collectively, this study may help to understand the pros and cons of current safety assessment methodologies for botanical ingredients.

Research article

[Comprehensive study of radon levels, health risks, and physiochemical properties in tap water consumed in Iraqi Kurdistan using solid-state nuclear track detectors](#)

Hiwa Mohammad Qadr, Najeba Farhad Salih, Alla Ahmed Muhamad Amin

Article 105960

水質評価は公衆衛生監視プログラムの基盤を成す。飲料水中のラドン濃度は環境汚染および放射線被ばく経路の主要な要因である。本調査では、イラク・クルディスタン地域ラニャ地区で採取した水道水試料について、CR-39 固体核トラック検出器を用いた受動的検出法によりラドン濃度を定量化した。水道水の放射線安全性と物理化学的特性も評価した。測定されたラドン濃度は $0.068 \sim 0.194 \text{ Bq L}^{-1}$ の範囲を示し、平均値は 0.107 Bq L^{-1} であった。全濃度は、米国環境保護庁 (USEPA) の規制値 11.1 Bq L^{-1} および WHO ガイドラインの 100 Bq L^{-1} を大幅に下回った。さらに、 ^{222}Rn 摂取による最大年間実効線量は、成人、小児、乳児でそれぞれ 4.143 、 4.888 、 $8.167 \mu\text{Sv y}^{-1}$ であった。小児と成人は乳児よりも低い年間実効線量を受けたが、全年齢層とも WHO の安全閾値である $100 \mu\text{Sv y}^{-1}$ を大幅に下回っていた。全年齢層におけるがんリスク推定値も、世界基準値を下回ったままであった。 ^{222}Rn 濃度と水道水パラメータとの間に強い正の相関は認められ

なかった。この結果は、ラドン濃度が国際機関が設定した基準値内にあることを示しており、地域における重大な放射能リスクへの懸念を払拭するものと考えられる。

Abstract

Water quality assessment represents a fundamental component of public health surveillance programs. Radon concentrations in potable water constitute a significant contributor to environmental contamination and radiological exposure pathways. Consequently, this investigation quantified radon concentrations in tap water samples collected from the Ranya region of Iraqi Kurdistan, utilizing passive detection methodology employing CR-39 solid-state nuclear track detectors. Radiological safety and physicochemical properties of the tap water were evaluated. Measured radon concentrations exhibited a range of 0.068–0.194 Bq L⁻¹, with a mean of 0.107 Bq L⁻¹. All concentrations remained substantially below established regulatory thresholds of 11.1 Bq L⁻¹ for USEPA and 100 Bq L⁻¹ for WHO guidelines. In addition, the maximum annual effective doses from ²²²Rn ingestion were 4.143, 4.888, and 8.167 μSv y⁻¹ for adults, children, and infants, respectively. Children and adults received lower annual effective doses than infants, though all age groups remained well below the WHO safety threshold of 100 μSv y⁻¹. Cancer risk estimates for all age groups also remained below global reference levels. A strong positive correlation was not found between ²²²Rn levels and tap water parameters. It appears that the results dispel local fears of significant radioactive risks by showing that radon concentrations are within the limits set by international organizations.

Research article

[Exposure and disease burden of fumonisins and aflatoxins from sorghum consumption in Ethiopia](#)

J.A. Sadik, N. Fentahun, I.D. Brouwer, M. Tessema, H.J. van der Fels-Klerx

Article 105966

[View PDF](#)

エチオピアでは、ソルガム摂取によるマイコトキシン曝露と関連する公衆衛生リスク評価に関する研究はほとんど存在しない。本研究の目的は、アムハラ州 (ANRS) およびエチオピア全国レベルにおけるソルガム摂取を通じた成人のフモニシンおよびアフラトキシン曝露を評価し、関連する健康リスクを推定することである。ソルガムサンプル中のフモニシンおよびアフラトキシン濃度に関するデータは、調査および文献から収集した。ANRS 及び全国レベルにおける推定フモニシン曝露量は、健康上の懸念とみなされるFAO/WHO 基準値 (体重 1kg 当たり 2000ng/日) を下回った。一方、推定アフラトキシ

ン曝露量は ANRS 及び全国レベルで曝露許容値 (10000) を下回らず、潜在的な健康リスクを示唆している。アフラトキシン曝露による ANRS における肝細胞癌発生率は 0.0003~0.017 (10 万人年当たり)、全国レベルでは 0.181~8.47 であった。関連する障害調整生存年 (DALY) の推定値は、ANRS では 0.0003~0.019、全国レベルでは 0.204~11.230 であった。アフラトキシン曝露は、アフラトキシン汚染よりもソルガム摂取によってより強く影響を受けていた。食事介入により、健康リスクの推定値をさらに低減できる可能性がある。

Abstract

Studies on mycotoxin exposure from sorghum consumption and related public health risk estimation are rarely available in Ethiopia. The aim of this research was to assess fumonisin and aflatoxin exposure of adults through sorghum consumption in the Amhara National Regional State (ANRS) and at national level in Ethiopia and to estimate related health risks. Data on fumonisin and aflatoxin concentrations in sorghum samples were collected from a survey and literature. Estimated fumonisin exposure in the ANRS and at national level were below the FAO/WHO limit of 2000 ng/kg bw day to be considered a health concern. The estimated aflatoxin exposure levels in the ANRS and at national level fall below the Margin of Exposure value of 10000, indicating potential health concern. The incidence of hepatocellular carcinoma due to aflatoxin exposure in the ANRS ranges from 0.0003 to 0.017 while at national level, it ranges from 0.181 to 8.47 (per100.000 persons/year). The related disability-adjusted life years estimates for the ANRS and at national level ranged from 0.0003 to 0.019 and 0.204 to 11.230, respectively. Aflatoxin exposures were driven more by sorghum intake than aflatoxin contamination. Dietary intervention could further reduce the health risk estimates.

Research article

[Exploration of a framework to identify cohort of concern substances in medical device risk assessment](#)

Mao-wen Weng, Xiaoling (Sharlene) Dai, Shaoping Wu, Jared Wilsey, ... Marika Kamberi
Article 105976

懸念物質群 (CoCs) は医療機器の毒性リスク評価において課題をもたらす。ISO/TS 21726 に基づく生涯毒性懸念閾値 (TTC) から除外されるのは、その毒性用量が $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 未満でありながら、より高い発がんリスクを示す可能性があるためである。既知の毒性物質との構造的類似性のみ依存した発がん性ポテンシャルの評価は不十分である。本研究では、発がん性ポテンシャルデータベース (CPDB) から化学物質を選定し、潜在的な CoC

を特定する枠組みを確立した。そのために、がんリスク特異的用量 (CRSD) $< 0.025 \mu\text{g/kg/日}$ という閾値を最初に適用した。この基準を満たす化学物質は CoC と認識される。しかし、CRSD を決定できないといった特定の不確実性により、リスク評価が妨げられる可能性がある。このような場合、特定された CoCs はエイムズ試験結果に基づく変異原性に基づきさらに分類された。散布図は、CoCs-Ames (陰性) 群において発がん性強度 $[\text{Log}(0.5/\text{TD}_{50})+7]$ と急性全身毒性 $[\text{Log}(\text{LD}_{50})]$ の間に有意な相関関係 ($R^2 = 0.72$) があることを示している。CoCs-Ames (+) 群 ($n = 124$) では、変異スロープデータが利用可能な 18 の CoCs が、デフォルトリスクである 10 万分の 1 を超える癌リスクを示した。本研究は、科学的証拠と規制ガイドラインを統合した潜在的な CoCs を特定するための枠組みを提供する。

Abstract

Cohort of concern substances (CoCs) present challenges in medical device toxicological risk assessment. They are excluded from the lifetime threshold of toxicological concern (TTC) per ISO/TS 21726, because their toxic dose is $< 1.5 \mu\text{g/day}$ and they may present a higher cancer risk. Relying solely on structural similarities with known toxicants is inadequate for assessing carcinogenic potency. This study selected chemicals from the Carcinogenic Potency Database (CPDB) to establish a framework for identifying potential CoCs. To do that, a threshold of Cancer Risk Specific Dose (CRSD) $< 0.025 \mu\text{g/kg/day}$ was initially applied. Chemicals meeting this criterion are recognized as CoCs. However, the risk assessment could be impeded by particular uncertainties, such as the inability to determine the CRSD. In such cases, the identified CoCs were further categorized based on their mutagenicity determined by the Ames test results. A scatterplot reveals a significant correlation between the carcinogenic potency $[\text{Log}(0.5/\text{TD}_{50})+7]$ and acute systemic toxicity $[\text{Log}(\text{LD}_{50})]$ in the CoCs-Ames (-) group ($R^2 = 0.72$). For the CoCs-Ames (+) group ($n = 124$), 18 CoCs with available mutation slope data show cancer risk greater than the default risk of 1 in 100,000. This study provides a framework integrating scientific evidence and regulatory guidelines to identify potential CoCs.

Research article

[Development of a digital tool for semi-quantitative assessment of pesticide exposure risk in greenhouses](#)

Pablo Fernández del Olmo, Julián Sánchez-Hermosilla, Ángel Callejón-Ferre, Marta Gómez-Galán, José Pérez-Alonso

Article 105975

[View PDF](#)

温室における植物保護製品への職業曝露を正確に評価することは、閉鎖環境、作業者の変動性、実際の作業条件下での既存モデルの適用の限界により、特有の課題を抱えている。本研究では、温室作業における農薬曝露リスクを評価するための半定量的モデルを実装したデジタルツールの開発を提示する。本モデルは、混合・充填、散布、メンテナンス、再入室という 4 つの曝露シナリオにおける作業固有変数を統合し、対数スコアリングシステムを用いて曝露指数を算出する。この指数を製品危険性分類に基づく毒性スコアと組み合わせ、包括的なリスクレベルを導出。5 段階分類体系と対応する予防的推奨事項を用いて解釈する。本アプリケーションには基本安全条件を満たすための事前質問票を含み、公的登録情報に基づく認可製品リストを自動更新する機能を備える。ツールは操作性と構造化された論理に重点を置いて開発され、効率的なデータ入力と結果の解釈性を支援する。スペイン南東部の商業生産温室複数施設で実施した実地試験により、実用環境下でのツールの一貫性と機能性が確認された。

Abstract

Accurate assessment of occupational exposure to plant protection products in greenhouses poses specific challenges due to confined environments, operator variability, and the limited suitability of existing models under real working conditions. This study presents the development of a digital tool that implements a semi-quantitative model for evaluating pesticide exposure risk among greenhouse workers. The model integrates task-specific variables across four exposure scenarios: mixing and loading, application, maintenance and re-entry; and applies a logarithmic scoring system to calculate an exposure index. This index is then combined with a toxicity score derived from product hazard classifications to obtain a comprehensive risk level, interpreted using a five-tier classification scheme with corresponding preventive recommendations. The application includes a preliminary questionnaire to ensure basic safety conditions are met and incorporates an automated update mechanism that maintains an up-to-date list of authorized products based on official registries. The tool was developed with a focus on usability and structured logic, supporting efficient data entry and interpretability of results. Field testing was carried out in different greenhouses under commercial production located in southeast Spain, confirming the coherence and functionality of the tool under practical conditions.

Research article

[Retrospective evaluation of the use of non-human primates for fertility assessment of pharmaceuticals submitted for marketing approval in the EU](#)

Puck Roos, Diann L. Blanset, Peter JK. van Meer, Shermaine Mitchell-Ryan, ...

Christopher J. Bowman

Article 105967

[View PDF](#)

医薬品開発過程において、男性および女性の生殖能力に対する潜在的な有害作用が評価される。非ヒト霊長類（NHP）は一部の医薬品に適したモデルとなり得るが、科学的・倫理的・実用的な制約が存在する。本研究では、生殖能力評価における NHP の使用に関する回顧的分析を実施した。

欧州医薬品庁（EMA）に提出された医薬品（2011～2022 年）から構成されるデータベースを構築した。反復投与毒性試験または NHP における代替生殖機能エンドポイント評価を目的とした専用試験を実施した医薬品を対象とした。製品特性、試験デザイン、標準的代替生殖機能エンドポイント（生殖器官重量変化・組織病理学的所見）、追加的代替生殖機能エンドポイント（生殖ホルモンレベル・月経周期・精子パラメータの変化）、および表示に関する公開データを収集した。

合計 263 の医薬品が対象となった。22 の医薬品では、NHP における代替生殖エンドポイントへの有害作用が製品ラベルに反映されていた。これら全 22 例において、作用機序に基づく予測可能性、あるいはげっ歯類試験が生殖能に関する十分な情報を提供していた。したがって、性成熟した NHP における生殖能評価の明確な科学的価値は認められなかった。

結論として、医薬品の代替生殖エンドポイントへの影響評価に NHP を用いることは、生殖能に関する製品ラベル記載に有意な影響を与えなかった。

Abstract

During development, potential adverse effects of pharmaceuticals on male and female fertility are evaluated. Although non-human primates (NHP) can be an appropriate model for some pharmaceuticals, there are scientific, ethical and practical limitations. We performed a retrospective analysis of the use of NHP for fertility assessment.

A database was created, consisting of pharmaceuticals submitted to the European Medicines Agency (2011–2022). Pharmaceuticals with repeat-dose toxicity studies or dedicated studies to evaluate surrogate fertility endpoints in NHP were included. Publicly available data on product characteristics, study design, observations on standard surrogate fertility endpoints (changes in reproductive organ weight and histopathology), additional surrogate fertility endpoints (changes in reproductive hormone levels, menstrual cycle, and sperm parameters), and labeling were collected.

In total, 263 pharmaceuticals were included. For 22 pharmaceuticals, adverse effects on surrogate fertility endpoints in NHP were reflected in the label. In all 22 cases, effects were predictable based on mechanism of action or rodent studies provided sufficient

information on fertility. Hence, no clear scientific value of fertility assessment in sexually mature NHP was determined.

In conclusion, using NHP to evaluate effects on surrogate fertility endpoints of pharmaceuticals did not have a significant impact on fertility labeling.

Research article

[Real-world safety of fruquintinib in refractory metastatic colorectal cancer: A cross-database study](#)

Qian Guo, Meirong Shan, Yanhua Fu, Ni Li, ... Wei Gao

Article 105973

本研究では、米国 FDA 有害事象報告システムおよび WHO VigiAccess データベースの現実世界データを活用し、フルキンチニブに関連する安全性シグナルを特定・特徴付け、臨床実践および規制判断のための知見を提供した。これら 2 つのデータベースからのフルキンチニブに関する有害事象 (AE) 報告の遡及的分析を通じて、報告比率 (PRR) や報告オッズ比 (ROR) などの不均衡性分析手法を用いて潜在的な薬物監視シグナルを検出し、データベース間の整合性を評価した。分析の結果、FAERS データベースと VigiAccess データベースにおいて、それぞれ 4641 件および 3909 件のフルキンチニブ関連 AE が同定された。本研究では、発声障害や疼痛など、現在の薬剤添付文書に記載されていない複数の AE を特定した。FAERS データベースでは、血液・リンパ系障害、精神障害、免疫系障害、生殖器障害、耳障害など、添付文書に記載されていないシステムにおいて有意なシグナルが検出された。その他の未報告シグナルには、骨髄抑制、頭痛、めまい、呼吸困難が含まれた。結論として、本研究はフルキンチニブの既知の有害反応を確認しただけでなく、複数の潜在的な新規安全性シグナルを明らかにした。これらの知見は、薬剤のリスク・ベネフィットプロファイルを最適化するための継続的な市販後安全性モニタリングの重要性を強調している。本結果は、フルキンチニブによる難治性転移性大腸癌の治療を行う臨床医にとって重要な安全性情報を提供し、より注意深い患者管理を支援するものである。

Abstract

This study utilized real-world data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System and the WHO VigiAccess database to identify and characterize safety signals associated with fruquintinib, providing insights for clinical practice and regulatory decision-making. Through a retrospective analysis of adverse event (AE) reports for fruquintinib from these two databases, disproportionality analysis methods such as the Proportional Reporting Ratio (PRR) and Reporting Odds Ratio (ROR) were employed to detect potential pharmacovigilance signals, with cross-database consistency evaluated. The

analysis revealed 4641 and 3909 AEs associated with fruquintinib in the FAERS and VigiAccess databases, respectively. The study identified several AEs not currently documented in the drug label, including dysphonia and pain. In the FAERS database, significant signals were detected in systems not covered by the label, such as blood and lymphatic, psychiatric, immune, reproductive, and ear disorders. Other unreported signals included myelosuppression, headache, dizziness, and dyspnea. In conclusion, this study not only confirmed known adverse reactions to fruquintinib but also uncovered several potential new safety signals. These findings underscore the importance of ongoing post-marketing safety monitoring to optimize the drug's risk-benefit profile. The results provide critical safety information for clinicians managing refractory metastatic colorectal cancer with fruquintinib, supporting more vigilant patient management.

Research article

[Using read-across to identify isobutylparaben as an endocrine disruptor](#)

Hanna KL. Johansson, Anna Kjerstine Rosenmai, Julie Boberg, Monica K. Draskau, ...
Marta Axelstad

Article 105965

[View PDF](#)

Research article

[Physiologically based pharmacokinetic modeling of oseltamivir in pregnant rhesus macaques to inform clinical dosing across trimesters](#)

Darshan Mehta, Kiara Fairman, Miao Li, Jeffrey Fisher, ... Annie Lumen

Article 105979

オセルタミビルリン酸塩は親油性プロドラッグであり、ヒトでは肝臓、アカゲザルでは肝臓および腸管においてカルボキシエステラーゼ 1 酵素により活性型であるオセルタミビルカルボキシレートへ代謝される。オセルタミビルカルボキシレートは親水性であり、血漿を含む細胞外液に広く分布し、主に腎臓による糸球体濾過と尿細管分泌を介して排泄される。妊娠女性は血漿量と全身水分量の増加によりオセルタミビルカルボキシレートへの全身曝露が低下し、結果として見かけの分布容積が増加し腎排泄が増加する。妊娠中のオセルタミビル薬物動態の違いを評価するため、妊娠 3 期にわたりオセルタミビルリン酸塩を体重 1kg 当たり 2.5mg の用量で静脈内および経鼻胃管投与したアカゲザルを用いた研究が以前実施された。本研究では、先行研究で収集された薬物動態データを特徴づけるための生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを提示し、このモデルを用いて妊婦におけるオセルタミビルおよびオセルタミビルカルボン酸塩の薬物動態を予測する方法を実

証する。妊娠中の女性から豊富な臨床データを取得することは困難な場合があるため、PBPK モデルなどのツールを用いて非臨床動物種における薬物動態を評価することで、妊娠などの敏感なライフステージにおける種を超えた薬物動態の信頼性の高い推定が可能となる。PBPK モデリング手法を用いて、アカゲザルにおける妊娠中のオセルタミビルカルボン酸塩曝露量の減少（AUC が 20～25%減少）を特徴づけ、妊娠のさまざまな段階を通じて生じる生理学的変化を考慮することで、モデル予測を人間に満足のいく形で拡張することに成功しました。したがって、アカゲザルは、特に加水分解反応によって代謝され、主に腎排泄によって除去される薬剤や化学物質について、妊娠中の薬物動態予測を推定するための有望な動物モデルと考えられる。

Abstract

Oseltamivir phosphate is a lipophilic prodrug that is metabolized to the active form, oseltamivir carboxylate, by carboxylesterase 1 enzymes in the liver in humans and in the liver and gut in rhesus macaques. Oseltamivir carboxylate is hydrophilic and distributes extensively in extracellular fluids, including plasma, and is eliminated primarily by the kidneys through glomerular filtration and tubular secretion. Pregnant women have lower systemic exposure to oseltamivir carboxylate due to an increase in plasma volume and total body water, leading to an increased apparent volume of distribution and increased renal excretion. To evaluate the differences in oseltamivir pharmacokinetics during pregnancy, a study was conducted previously using rhesus monkeys that were administered oseltamivir phosphate via intravenous and nasogastric routes at doses of 2.5 mg/kg body weight during the three trimesters of pregnancy. In the current study, we present a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to help characterize the pharmacokinetic data that were collected in the previous study and demonstrate how the model can be used to predict the pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in pregnant women. As it can be challenging to obtain rich clinical data in pregnant women, evaluating drug pharmacokinetics in preclinical species using tools such as PBPK models can provide reliable estimates of drug disposition across species during sensitive life stages such as pregnancy. Using the PBPK modeling approach, we were able to successfully characterize a reduction in oseltamivir carboxylate exposure during pregnancy in rhesus macaques (20–25 % decrease in AUC) and satisfactorily extend the model predictions to humans by accounting for physiological changes that occur throughout the different stages of pregnancy. The rhesus macaque can thus be considered a promising animal model for extrapolating pharmacokinetic predictions during pregnancy, especially for drugs or chemicals that are metabolized by hydrolysis reactions and primarily eliminated by renal excretion.

Research article

[Evaluation of 13-week repeated-dose oral toxicity of zirconium\(IV\) butoxide in CrI:CD\(SD\) rats](#)

Yasumasa Murata, Jun-ichi Akagi, Yuko Doi, Takako Iso, ... Kumiko Ogawa

Article 105968

ジルコニウム(IV)ブトキシド (ZB ; CAS 1071-76-7) は、人工骨や人工歯などの医療機器に使用されるセラミック材料の触媒、安定剤、前駆体として工業用途で広く利用されている。ZB を含む金属アルコキシド化合物は、水環境下で容易に加水分解、重合、沈殿を起こす。加水分解生成物である 1-ブタノールのデータから ZB の無毒性量 (NOAEL) は推定されているものの、ZB の毒性プロファイルは不明確なままであり、リスク評価に必要なデータが不足している。本研究では、ZB を重合可能な形態で保持したコーン油を媒体とする ZB 調製・投与方法を開発した。6 週齢の CrI:CD(SD) 系統ラットを用いて 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した。雄雌各 10 匹の群に、ZB を 0 (溶媒: コーン油)、100、300、1000 mg/kg 体重/日、または ZB 1000 mg/kg 体重/日投与後の血中濃度に相当する 1-ブタノール 116 mg/kg 体重/日を経口投与した。ZB 投与後、毒性学的に有意な影響は認められなかった。ZB の無毒性量 (NOAEL) は両性とも 1000 mg/kg 体重/日と推定された。これらの結果は、ZB の安全性評価および規制評価に不可欠な毒性学的データを提供する。

Abstract

Zirconium(IV) butoxide (ZB; CAS 1071-76-7) is widely used in industrial applications as a catalyst, stabilizer, and precursor for ceramic materials utilized in medical devices such as artificial bones and teeth. Metal alkoxide compounds, including ZB, are easily hydrolyzed, polymerized, and precipitated in aqueous environments. Although a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for ZB has been estimated by extrapolating its hydrolysis product, 1-butanol, ZB toxicological profile remains unclear, leaving data gaps for risk evaluation. In this study, we developed a method for ZB preparation and administration using corn oil as vehicle, in which ZB was retained its polymerizable form. A 13-week repeated-dose oral toxicity study was conducted in 6-week-old CrI:CD(SD) rats. Groups of ten males and females were orally administered ZB at doses of 0 (vehicle: corn oil), 100, 300, and 1000 mg/kg body weight (bw)/day, or 1-butanol at 116 mg/kg bw/day, which was equivalent to its level after dosing ZB at 1000 mg/kg bw/day. No toxicologically significant effects were observed after ZB administration. The NOAEL for ZB was estimated to be 1000 mg/kg bw/day in both sexes. These results provide essential toxicological data for safety assessment and regulatory evaluation of ZB.

Research article

[The skin sensitization prediction model: an algorithm for real-world prediction of skin sensitization risk and minimization of human sensitization testing](#)

Ladan Fakhrzadeh, Otto Mills, Jim Bowman, Michael J. Cork, ... Evren Atillasoy

Article 105941

一般消費向けスキンケア製品の安全性を確保するための皮膚感作性試験は、主にヒト反復刺激パッチ試験（HRIPT）に依存してきた。HRIPT への依存を最小限に抑えたいという要望から、消費者製品の感作リスクを評価する代替手法が模索され、市場投入前の製品適性に関する意思決定に役立てられている。新規開発の皮膚感作予測モデル（SSPM）は、20 年以上にわたる HRIPT データから成るデータベースを活用する手法である。このデータベースには、1274 の個別製品処方（1226 の共通成分を含む）に関するデータが収録されており、これらは 203,640 人の被験者で HRIPT 試験が実施されたものである。SSPM は、提案された配合の個々の成分および配合全体に対して変更可能な閾値を設定し、投与密度、皮膚閉塞の可能性、皮膚バリア機能障害の可能性、免疫誘導済み皮膚への潜在的影響に基づくリスク計算を適用する。配合のリスク特性を表形式で整理することで数値リスク計算が可能となり、これを事前設定された閾値と比較することで、製品の開発継続、再配合、または中止の判断を行う。この手法は、生体試験に頼ることなく、幅広い製品群に対する感作性試験の新たなモデルを示唆している。

Abstract

Skin sensitization testing to ensure the safety of skincare products for public consumption has largely relied on human repeat insult patch test (HRIPT). The desire to minimize reliance on HRIPT has prompted a search for alternative methods to assess the sensitization risk of consumer products to inform decision-making about their suitability before being brought to market. The novel Skin Sensitization Prediction Model (SSPM) is a methodology that draws upon a database consisting of more than 20 years of historical HRIPT data pertaining to 1274 unique product formulations, comprising 1226 common ingredients, for which HRIPT testing has been performed on 203,640 human subjects. The SSPM sets modifiable thresholds for each individual ingredient of a proposed formulation and for the formulation as a whole, applying risk calculations based on dosage density, potential for skin occlusion, potential for skin barrier impairment, and potential effects on immune-primed skin. Tabulations of a formulation's risk characteristics allow for a numerical risk calculation that is compared to the preset thresholds to determine whether the product may continue its development or should be reformulated or discontinued. This methodology points to a new model for sensitization testing for a wide array of products without recourse to *in vivo* testing.

Research article

[Relationship between dietary pesticide intake and urinary excretion: a pilot study using duplicate portion analysis](#)

Nina C. Wieland, Daniel M. Figueiredo, Hans Mol, Neus González, ... Paul T.J. Scheepers

Article 105972

[View PDF](#)

食品からの摂取量は、食品原料の残留データと、皮むきなどの食品加工の影響を予測して推定される。本研究の目的は、尿中代謝物分析を補完した重複食分分析の有用性を探ることである。有機食品と非有機食品を摂取する 43 名の参加者が、24 時間分の食品・飲料の重複食分を収集した。代謝と代謝物の長期排泄を考慮し、最大 36 時間分の尿を収集した。食品試料と尿サンプル中の農薬残留物は LC-MS/MS および GC-MS/MS で分析した。食品試料 1 検体あたり複数の農薬残留物が検出された。183 種類の農薬のうち 86 種類が食事から検出された。グリホサートと AMPA は全尿サンプルのそれぞれ 42%、30% で検出されたが、食事からの検出率は低かった。2,4-D および MCPA については、食事摂取量と尿中排泄量に正の相関が認められた。グリホサートと AMPA では食事-尿相関が観察されず、外部曝露経路からの寄与を示唆した。ハザード指数 (HI) は全参加者において許容一日摂取量 (ADI) を超える曝露を示さなかった。本研究は、尿分析と組み合わせた DPA が、標準モニタリングと比較して、総農薬曝露量に対する食事の寄与度を明らかにする手法であることを実証した。

Abstract

Dietary uptake is estimated using residue data from food commodities and predicting the effect of food processing, such as peeling. The aim of this study was to explore the value of the analysis of duplicate portions supplemented by the analysis of urinary metabolites. Forty-three participants, consuming organic and non-organic diets collected a duplicate portion of food and beverages for 24 h. Urine was collected up to 36 h to account for metabolism and prolonged excretion of metabolites. Pesticide residues were analysed in food portions and urine samples using LC-MS/MS and GC-MS/MS. Multiple pesticide residues were detected per food portion. Out of 183 pesticides, 86 were detected in the diet. Glyphosate and AMPA were detected in 42 % and 30 % of all urine samples, respectively, while detection in the diet was low. A positive relationship between dietary intake and urinary excretion was found for 2,4-D and MCPA. No diet-urine relationship was observed for glyphosate and AMPA, indicating contribution from external routes of exposure. Hazard index (HI) indicated no exposure above the acceptable daily intake (ADI) for all participants. This study demonstrates how DPA combined with urine

analysis gives insight into contribution of diet to total pesticide exposure compared to standard monitoring.

Research article

[Safety and regulatory assessment of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* strain L-137 \(HK L-137\) as a food ingredient](#)

Ashley Roberts, Hiroaki Sato, Masahiko Iino, Toshimitsu Kuribayashi

Article 105977

[View PDF](#)

熱殺菌乳酸菌 *Lactiplantibacillus plantarum* 株 L-137 (HK L-137) の安全性は、CrI:CD (SD)ラットを用いた。投与量は 0、1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重/日とし、経口投与（胃管投与）により投与した。いずれの群の動物にも死亡や瀕死状態は発生せず、各投与量レベルにおいて体重増加や摂食量に関する影響は報告されなかった。90 日間の試験では、各投与群において、機能観察バッテリー、自発的活動運動、眼科測定、血液学、臨床化学、甲状腺刺激ホルモン、トリヨードサイロニン、尿検査、膣塗抹標本、肉眼的病理、臓器重量、組織病理学のいずれにおいても、治療関連の有害作用は認められなかった。雄のサイロキシン濃度を含む統計的に有意な変化が複数認められたが、これらは用量依存性を示さず、変化幅は小さく、大半の変化は過去の対照値の範囲内であった。組織学的相関が認められなかったため、これらの変化は毒性学的意義のない偶発的变化であり、HK L-137 に起因するものではないと判断された。したがって、90 日毒性試験における LP20 の無影響量 (NOEL) は、食品用途において雄雌ともに 3000 mg/kg 体重/日、または HK L-137 については 600 mg/kg 体重/日と評価された。

Abstract

The safety of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* strain L-137 (HK L-137) was evaluated in a 28-day dose range finding study and a 90-day study in CrI:CD (SD) rats administered a formulation containing 20 % HK L-137 and 80 % dextrin (LP20) at dose levels of 0, 1,000, 2000 and 3000 mg/kg bw/day by gavage. No death or moribundity occurred in any animal in any group and no effects were reported in terms of bodyweight gain or food consumption at each of the dose levels. In the 90-day study, no treatment-related adverse effects were recorded in each dose group for the functional observation battery, spontaneous activity movement or ophthalmological measurements, hematology, clinical chemistry, thyroid stimulating hormone, triiodothyronine, urinalysis, vaginal smears, gross pathology, organ weights or histopathology. While several statistically significant changes were identified including male thyroxine levels, these were shown not to be dose-dependent, were of low magnitude, with the majority of changes found to

be within historical control values. As there were no histological correlates, these changes were considered incidental without toxicologic significance and not attributable to HK L-137. The NOEL for LP20 in the 90-day toxicity study was therefore considered 3000 mg/kg bw/day or 600 mg/kg bw/day for HK L-137 in both males and females for food use.

Research article

[Enhancing pesticide risk assessment processes at the US Environmental Protection Agency](#)

Gina M. Hilton, Penelope A. Fenner-Crisp, William L. Jordan, Amy J. Clippinger, Douglas C. Wolf

Article 105959

[View PDF](#)

米国環境保護庁（USEPA）は、農薬登録の義務を果たすため、最も先進的な毒性試験手法の採用を長年推進してきた。環境保護と人間の健康保護を強化する革新的な手法の開発・実施において、利害関係者との協働を頻繁に行っている。こうした取り組みにもかかわらず、農薬登録における 21 世紀型試験手法の導入は、限られた資源、新手法への信頼性を確立する非効率なプロセス、連邦規則集に規定された時代遅れのデータ要件の維持など、様々な要因により遅れている。本稿では、農薬毒性試験に関する現行の USEPA 立法環境の概要を簡潔に説明し、規制要件を満たすための新たな試験手法の利用における進展と残された課題を述べるとともに、これらの課題に対処し、人間の健康と環境の保護を強化する機会を強調する。

Abstract

The United States Environmental Protection Agency (USEPA) has long championed the use of the most modern toxicity testing approaches to meet its pesticide registration mandates, often collaborating with stakeholders to develop and implement innovative approaches that strengthen environmental and human health protections. Despite these efforts, the adoption of 21st-century testing approaches in pesticide registration has been slowed by various factors, including limited resources, inefficient processes for establishing confidence in new methods, and the retention of outdated data requirements codified in the Code of Federal Regulations. This paper provides a brief overview of the current USEPA legislative landscape for pesticide toxicity testing, describes the progress and remaining challenges in using new testing approaches to fulfill regulatory requirements, and highlights opportunities to address these challenges and enhance protection of human health and the environment.

Research article

[Minimizing use of nonhuman primates to inform risk to fertility and of adverse pregnancy outcomes with pharmaceuticals](#)

Christopher J. Bowman, Ann Baker, Diann L. Blanset, Kimberly C. Brannen, ... Peter Theunissen

Article 105971

[View PDF](#)

医薬品臨床試験および販売承認を支援するため、通常、潜在的な発育毒性および生殖毒性（DART）の評価が求められる。通常はげっ歯類やウサギを用いて実施されるが、薬理学的に関連する唯一の種である場合には非ヒト霊長類（NHP）が頻繁に使用される。規制ガイダンスでは、DARTに関する証拠の重み付け（WoE）リスク評価を認めており、予期される妊娠有害転帰リスクまたは低リスクを確認するために成熟したNHPが必ずしも必要ではない。したがって、妊娠有害結果リスクを評価するWoE戦略の事例は多数存在するが、男性および/または女性の生殖能力リスクを評価する事例は少ない。ただし、新たなデータは、製品ラベルにおける生殖能力リスク評価において成熟NHPの影響が限定的であることを示唆している。成熟NHPデータは、他の種からの関連データが存在しない場合、WoEを確立するための情報が限られている場合、および/またはリスクを特徴付けるためのヒトデータが限られている場合に、安全性のギャップを埋める上で最も影響力を持つ。本レビューでは、必要に応じて実験データ（最終手段としてのNHP使用を含む）で補完しつつ、WoEを強調・優先させることで、妊娠有害転帰リスクまたは男女の生殖機能への影響を評価するための詳細な意思決定ツリーと事例を提案する。NHP使用に関する追加的な改善点も要約する。

Abstract

An assessment of potential developmental and reproductive toxicity (DART) is generally required to support clinical trials and marketing of pharmaceuticals. Although typically performed in rodents and rabbits, nonhuman primates (NHPs) are often used when they are the only pharmacologically relevant species. Regulatory guidances allow for weight of evidence (WoE) risk assessment for DART such that mature NHPs may not be needed to confirm expected or low risk of adverse pregnancy outcome. As such, there are numerous examples of WoE strategies to inform risk of adverse pregnancy outcome, but fewer to assess risk to male and/or female fertility, although emerging data indicate mature NHPs have limited impact on fertility risk assessment in product labels. Mature NHP data are most impactful to fill safety gaps when there are no relevant data from other species, limited information to establish WoE, and/or limited human data is

available to characterize risk. In this review, we propose a detailed decision tree and examples to inform risk of adverse pregnancy outcome or male/female fertility impact by emphasizing and prioritizing WoE supplemented by experimental data where necessary, including use of NHPs as a last resort. Additional refinements to NHP use are also summarized.

Research article

[MODEXMO: A modular non-dietary exposure assessment approach for pesticides using dose-based dermal absorption prediction](#)

Felix M. Kluxen, Korinna Wend, Christiane Wiemann, Edgars Felkers, Neil Morgan

Article 105984

[View PDF](#)

農薬 (PPPs) に対するモジュール式非経口曝露評価手法を提案する。本手法は皮膚吸収の用量ベース予測を重視する。モジュール式皮膚曝露モデル (MODEXMO) は新たな命名法を導入する: 曝露予測モデル、皮膚吸収予測モデル、表面分布予測モデルをそれぞれ EXPREMO、DAPREMO、SUDIPREMO と略称する。本手法と命名法は汎用性が高く、確率論的モデルやシミュレーションベースの手法にも適用可能である。モジュール化により精緻な曝露データの統合が容易となり、動的な実世界シナリオをより適切に反映するリスク評価の適応性が向上する。DAPREMO は統計モデルを用いて外部被曝量から内部曝露を直接予測することで、相対的経皮吸収値 (DAV) に取って代わる可能性がある。絶対的な経皮浸透は主に適用量に依存することは周知の事実である。EXPREMOs は、実際の残留物表面分布に関係なく、広範な体表面積で被曝推定値を平均化するため、比較的低い面積線量を予測する。これは DAVs を用いた現行の評価手法では問題とならないが、混合・充填作業中の個々の飛散事象などによる、皮膚上の残留物の空間分布 (曝露シナリオ依存) を無視している。SUDIPREMOs は、EXPREMO が仮定するデフォルト表面積を精緻化し、複数の曝露サブストリームにおける異なる面積線量に対する DAPREMOs の入力精度を向上させることができる。

Abstract

A modular non-dietary exposure assessment approach for pesticides (PPPs) is proposed, emphasizing a dose-based prediction of dermal absorption. The Modular Dermal Exposure Model (MODEXMO) defines new nomenclature: exposure, dermal absorption and surface distribution prediction models, respectively abbreviated as EXPREMOs, DAPREMOs, SUDIPREMOs. Approach and nomenclature are generic and can be used for probabilistic models or simulation-based approaches. The modularity aids the integration of refined exposure data and enhances the adaptability of risk assessments

to better reflect dynamic real-world scenarios. DAPREMOs could replace relative dermal absorption values (DAVs) by directly predicting internal exposure from external doses with a statistical model. It is well-known that absolute dermal penetration depends primarily on applied dose. EXPREMOs can predict relatively low area doses, since exposure estimates are averaged over large body surfaces, regardless of the actual residue surface distribution. While this has no consequence in the current assessment approach using DAVs, it ignores the exposure scenario-dependent spatial distributions of residue on skin, e.g., due to individual splash events during mixing and loading operations. SUDIPREMOs can refine EXPREMO-assumed default surface areas to provide DAPREMOs with more accurate inputs for different area doses in multiple exposure sub-streams.

Research article

[Applicability of kinetically-based maximum dose studies for hazard and risk assessments of the fungicide fluoxapiprolin](#)

Kim Z. Travis, Richard W. Lewis, Christine Barreau, Bastian Becker, Philippe F. Kennel
Article 105983

[View PDF](#)

Fluoxapiprolin(フルオキサピプロリン)は、トマト、ジャガイモ、ブドウ、葉菜類などの作物を損傷するオオミ菌類の防除のために開発された新規殺菌剤である。ヒト安全性試験では、フルオキサピプロリンに明確に起因する毒性は認められず、他の多くの殺菌剤と比較して良好な毒性プロファイルを有することが示されている。ヒト健康リスク評価基準をすべて問題なく満たしている。ただし、フルオキサピプロリンは従来の限界用量ではなく、動的に導出された最大用量（KMD）まで試験されたため、規制上の危害評価においてこのアプローチを正当化する必要がある。公式ガイダンス文書は、特定の条件下での KMD アプローチの適用を推奨している。フルオキサピプロリンの場合、経口吸収は用量増加に伴い飽和状態に達することが示され、固定限界用量ではなく KMD に基づく高用量を用いた長期試験の実施を支持する根拠となった。仮に限界用量が使用されていた場合でも、全身曝露量は KMD で観察された値の約 2 倍に留まっていた。いずれの研究でも治療関連毒性が認められず、全身曝露量の差が比較的小さいことを考慮すると、毒性的データベースは関連する危険性を特定し、堅牢なヒト健康リスク評価を支えるのに十分であると判断される。

Abstract

Fluoxapiprolin is a new fungicide developed for the control of oomycetes that damage crops such as tomato, potato, grapes and leafy vegetables. Human safety studies have

shown no toxicity clearly attributable to fluoxapiprolin, highlighting its favourable toxicological profile compared to many other fungicides. It meets all human health risk assessment criteria without difficulty. However, fluoxapiprolin was tested up to a Kinetically-Derived Maximum Dose (KMD) rather than the conventional limit dose, making it necessary to justify this approach in the context of regulatory hazard assessment. Official guidance documents encourage the application of KMD approaches under specific conditions. In the case of fluoxapiprolin, oral absorption was shown to become saturated as doses increased, supporting the selection of the high dose in long-term studies based on a KMD rather than using a fixed limit dose. Even if a limit dose had been used, systemic exposure would have been only about twice as high as that observed at the KMD. Given the absence of treatment-related toxicity in any study and the relatively small difference in systemic exposure, the toxicological database is considered sufficient to identify relevant hazards and to support a robust human health risk assessment.

Research article

[Cytotoxic effects of silver nanoparticles and non-essential metals in murine macrophages](#)

Andressa Glinski, Jessica Zablocki da Luz, Aliciane de Almeida Roque, Tugstênio Lima de Souza, ... Francisco Filipak Neto

Article 105987

銀ナノ粒子 (AgNPs) はナノテクノロジー製品に広く使用されている。しかし、非必須金属などの新興汚染物質や環境汚染物質との同時曝露に伴う健康リスクについては、ほとんど理解されていない。本研究では、マクロファージ細胞株 RAW 264.7 をモデルとして、AgNPs (0.36 および 3.6 $\mu\text{g mL}^{-1}$) + 鉛 (Pb^{2+} , 25 および 250 μM) ならびに AgNPs + 水銀 (Hg^{2+} , 15 および 150 μM) の細胞毒性および毒性学的相互作用を調査することを目的とした。数時間 (4 時間) 後の NO レベル、貪食活性、DNA 損傷に変化が認められた。細胞生存率 (24 時間曝露) は主に高濃度の汚染物質およびその混合物によって影響を受け、NO レベルと DNA 損傷の増加に先行したが、ROS レベルには影響しなかった。同時曝露により一部の影響 (ROS および NO レベル、DNA 損傷) が増強され、毒性学的相互作用が示唆された。ナノ製品由来の AgNPs と Pb^{2+} および Hg^{2+} の相互作用がマクロファージ機能を損ない、ヒトの健康リスクとなり得るため、これらの重要な知見はさらなる調査が必要である。

Abstract

Silver nanoparticles (AgNPs) are widely used in nanotechnology products. However, the

health risks associated with co-exposure to these emerging contaminants and environmental pollutants, such as non-essential metals, are poorly understood. The present study aimed to investigate the cytotoxicity and toxicological interaction of AgNPs (0.36 and 3.6 $\mu\text{g mL}^{-1}$) + lead (Pb^{2+} , 25 and 250 μM) and AgNPs + mercury (Hg^{2+} , 15 and 150 μM) using the macrophage cell line RAW 264.7 as a model. Effects were observed after a few hours (4 h) on NO levels, phagocytic activity, and DNA damage. Cell viability (24 h-exposure) was affected mainly by the higher concentrations of the contaminants and their mixtures, preceded by increases in NO levels and DNA damage, but without effects on ROS levels. Co-exposure potentiated some effects (ROS and NO levels and DNA damage), indicating toxicological interaction. These important findings must be further investigated, since the interaction of Pb^{2+} and Hg^{2+} with AgNPs from nanoproducts may impair the function of macrophages and represent a health risk for humans.

Research article

[Serial blood collection in anaesthetised rats: Enhancing animal welfare without the need for jugular vein catheterisation](#)

Yanzhe Xu, Yun Zhu, Jianyang Lin, Jürgen Borlak

Article 105988

[View PDF](#)

連続採血はげっ歯類における薬理的・毒性学的研究の重要な要件であるが、尾静脈、眼窩後部、カテーテルを用いた既存手法は、採取量の制限、変動性、動物福祉上の懸念に制約されている。我々は、イソフルラン麻酔下の雄 Wistar ラットにおいて、外頸静脈からの経皮的連続採血技術を開発した。この方法は、無観察有害影響量設定における非臨床安全性試験において、体重、行動、血液学および臨床化学的パラメータを14日間にわたりモニタリングすることで評価された。ラットは苦痛、皮膚病変、行動異常なく反復採血に耐えた。イソフルラン導入は迅速かつ順調で、血液サンプル (0.5~1 ml) は常に2分以内に採取された。体重変化は全セッションを通じて最小限 (初回後 1.2%、6回目後 0.2%) であり、処置への適応を示した。血液学的値は基準範囲内に留まり、RDW-CVの有意な減少のみが認められた。一方、AST、CK、脂質を含む生化学的パラメータには有意な変化は認められなかった。軽微で有害ではない傾向として、ALTの減少 ($p < 0.041$)、コレステロールの非有意な変化、および血漿クレアチニンの最小限の非有意な増加が観察された。本研究は、反復的経皮的頸静脈穿刺が、カテーテル留置を伴わない麻酔下ラットにおける経時的採血のための低侵襲性、福祉基準適合性、信頼性の高い手法であることを確立し、確固たる前臨床研究を支えるものである。

Abstract

Serial blood collection is a key requirement for pharmacological and toxicological studies in rodents, but existing approaches such as tail vein, retro-orbital, or catheter-based sampling are constrained by limited sample volume, variability, and welfare concerns. We developed a percutaneous technique for serial blood sampling from the external jugular vein in male Wistar rats under isoflurane anaesthesia. The method was evaluated over 14 days by monitoring body weight, behaviour, haematological and clinical chemistry parameters in a preclinical safety study at a No-Observable-Adverse-Effect-Level dose setting. Rats tolerated repeated sampling without distress, skin lesions, or behavioural abnormalities. Isoflurane induction was rapid and uneventful, and blood samples (0.5–1 ml) were consistently obtained within 2 min. Body weight changes were minimal across sessions (1.2 % after the first to 0.2 % after the sixth), indicating procedural adaptation. Haematological values remained within reference ranges, with only a significant reduction in RDW-CV, while biochemical parameters including AST, CK, and lipids showed no significant alterations; minor, non-adverse trends included reduced ALT ($p < 0.041$) and non-significant cholesterol and minimal non-significant increases in plasma creatinine. This study establishes repeated percutaneous jugular vein puncture as a minimally invasive, welfare-compliant, and reliable method for longitudinal blood sampling in anaesthetised rats without catheterisation, supporting robust preclinical research.

Short communication

[The Decision Tree approach as a strategy for the global phase out of animal testing for acute and local toxicity for chemicals: recommendations from an expert workshop](#)

Catherine Willett, Giorgia Pallocca, Annamaria Carusi, Nathalie Alépée, ... Bryan Zhou
Article 105969

[View PDF](#)

動物を使用しない安全性評価（AFSA）共同研究グループは、規制当局、産業界、手法開発者、学术界を代表する国際的な専門家グループをワークショップに招集し、急性毒性エンドポイント評価における非動物アプローチを実施する規制戦略を策定しました。2025年4月28日から5月1日にかけてスコットランドのロッホ・ローモンドで開催された本ワークショップは、全身性急性毒性および局所毒性試験における非動物試験法の導入と動物試験の段階的廃止を支援する意思決定ツリー（DT）アプローチの構築を目的とした。このDTアプローチは、化学物質規制全体で一貫して試験免除、非動物試験法（NAMs）、

その他の適応策を適切に適用するための透明性のある意思決定ワークフローを提供する。DT はまた、非動物アプローチの適用に関する認識を高め、動物試験の最終手段要件への準拠を確保する役割も果たす。本ワークショップは、提案された枠組みの妥当性を検討し、その実施に向けた包括的な提言を策定するとともに、急性経口毒性、眼刺激性・腐食性、皮膚刺激性・腐食性、皮膚感作性に関するエンドポイント別 DT を最終化するための具体的なフィードバックとスケジュールを提供することを目的とした。本報告書は、会議で取り上げられた包括的な議論と知見を要約したものである。個々のエンドポイントに特化したデータ解析 (DT) については、今後の科学論文で詳述される予定である。

Abstract

The Animal-Free Safety Assessment (AFSA) Collaboration invited a select group of international experts, representing regulatory bodies, industry, method developers, and academia, to a workshop to develop a regulatory strategy implementing non-animal approaches to assess acute toxicity endpoints. The workshop, held in Loch Lomond, Scotland, from 28 April to 1 May, 2025, aimed to develop a decision tree (DT) approach that could support the implementation of non-animal methods and the phased-out use of animal testing for systemic acute and local toxicity.

This DT approach provides a transparent decision-making workflow that assists users in applying appropriate opportunities for waiving testing, non-animal testing methods (NAMs), and other adaptations consistently across chemical regulations. DTs also serve to increase awareness of the application of non-animal approaches and ensure compliance with the last resort requirement for animal studies. This workshop aimed to review the suitability of the proposed framework, formulate overarching recommendations for its implementation and provide specific feedback and timelines to finalise endpoint-specific DTs for acute oral toxicity, eye irritation and corrosion, skin irritation and corrosion, and skin sensitisation. This report summarises the overarching discussions and findings tackled during the meeting. The individual endpoint-specific DTs will be described in follow-up scientific publications.

Short communication

[Report on the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing \(EPAA\) “New Approach Methodology \(NAMs\) User Forum”, 30–31 October 2024, Helsinki, Finland](#)

Mark T.D. Cronin, Sophie Cable, Christian Desaintes, Sylvia E. Escher, ... Andrew White
Article 105980

[View PDF](#)

欧州動物試験代替法パートナーシップ (EPAA) は、2024年10月30日～31日にフィンランド・ヘルシンキの欧州化学物質庁 (ECHA) において「新規アプローチ法 (NAMs) ユーザーフォーラム」を開催した。本フォーラムには、規制当局、産業界、非政府組織 (NGO)、学術機関、ならびに欧州連合 (EU) の管轄当局から関係者が一堂に会した。欧州食品安全機関 (EFSA) および欧州化学物質庁 (ECHA) は、規制目的での NAMs 適用から得られた知見を共有した。発育毒性・神経毒性 *in vitro* バッテリー (DNT IVB) および代替安全性プロファイリングアルゴリズム (ASPA) の開発進捗状況、ならびに化学物質安全性評価における NAMs の活用事例 5 件が紹介された。発表内容は NAMs の進展、特に異なる証拠系統を統合する段階的試験戦略の価値を裏付けるものであった。具体的には、非動物情報に対する段階的試験戦略は、危険性、曝露、毒性動態情報に関連する可能性のある 3 段階に組織化されている。各段階において必要となる NAM の種類 (*in silico* および *in vitro*) や、意思決定への信頼性の付与方法に特に焦点を当て、段階的戦略の進展状況と改善の必要性について議論が行われた。

Abstract

The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) held the “New Approach Methodology (NAMs) User Forum” at the European Chemicals Agency, Helsinki, Finland on 30–October 31, 2024. The User Forum brought together stakeholders from regulatory agencies, industry, non-governmental organisations (NGOs) and academia, as well as European Union competent authorities. Lessons learned from applying NAMs for regulatory use were provided by the European Food Safety Authority (EFSA) and European Chemicals Agency (ECHA). Progress in the development of the developmental and neurotoxicity *in vitro* battery (DNT IVB) and Alternative Safety Profiling Algorithm (ASPA) were described, as well as five case studies describing uses of NAMs for chemical safety assessment. The presentations confirmed progress in NAMs and, in particular, the value of tiered testing strategies to bring together different lines of evidence. Specifically, tiered testing strategies for non-animal information are organised into three tiers, which may be relevant to hazard, exposure and toxicokinetic information. Progress into, and the needs for improvement of, the tiered strategies were discussed with a particular focus on the types of NAMs (*in silico* and *in vitro*) that may be required at each tier and the how confidence may be assigned to making a decision.

Review article

[Occupational asthma: dust exposure as a contributory factor and implications for classification of respiratory sensitisers](#)

Mark A. Pemberton, Ian Kimber

職業性喘息（AO）は気道狭窄を伴う重要な慢性呼吸器疾患である。AO を引き起こす化学物質は、国連 GHS の呼吸器感作性エンドポイントに基づき規制される。こうした化学物質は通常、既存の喘息を単に悪化させる（職業性喘息増悪：WEA）のではなく、職業曝露が喘息の新規発症（*ab initio*）を引き起こすことを示す証拠を用いて特定される。職場内外には、この疾患の発症と重症度に影響を与える素因および悪化因子が存在する。粉塵への吸入曝露はその一因であり、呼吸器疾患を直接引き起こすとともに、喘息を含む既存疾患を悪化させる要因として認識されている。本稿では、公表された臨床症例研究を参照し、粉塵が職業性喘息の発症に寄与するメカニズムを再検討した。データは粉塵曝露と OA の関連性を示しており、粉塵が単体では OA を発症させない条件下でも、刺激性物質や感作物質を OA 発症を促進する形態で提示する追加的役割を担う可能性を示唆している。我々は、粉塵への同時曝露の重要性が、OA の健康管理、OA 誘発が疑われる化学物質の臨床的同定、および真の呼吸器感作物質の分類において、現在過小評価されている可能性を提唱する。

Abstract

Occupational asthma (AO) is an important chronic respiratory disease associated with airway narrowing. Chemicals that cause OA are regulated under the UN GHS endpoint of respiratory sensitisation. Such chemicals are typically identified using evidence suggesting work-related exposure resulting in the *ab initio* development of asthma, rather than simply aggravating pre-existing asthma (work exacerbated asthma; WEA). There exist predisposing and aggravating factors within and outside the workplace that influence the development and severity of the disease. Inhalation exposure to dusts is one factor and is recognised as directly causing respiratory disease, and also aggravating pre-existing disease, including asthma. Here the contribution of dusts to the development of work-related asthma has been re-examined with reference to published clinical case studies. The data reveal a link between exposure to dusts and OA, suggesting an additional role of dust in this respect may be the presentation of irritant or sensitising agents in a way that promotes the development of OA, even under conditions where exposure to those agents alone does not. We propose that the significance of co-exposure to dusts may be currently under-estimated in health management of OA, clinical identification of chemicals suspected of causing OA, and classification of true respiratory sensitisers.

Review article

[Impurity qualification requirements for drug-linkers related impurities used to generate antibody-drug conjugates](#)

Osama Chahrour, Paul D. Cornwell, Penny Leavitt, Elizabeth A. Martin, ... Jim Harvey

Article 105974

本ポジションペーパーは、腫瘍学適応症向け抗体薬物複合体（ADC）の製造において中間体として使用される薬剤リンカー（D-L）中の有機不純物がもたらす毒性学的リスクについて、科学に基づく包括的評価を提示する。本稿で概説した分析は、D-L 中間体に 1.0% w/w 以下で存在する有機不純物が、最終 ADC 医薬品投与時に有害な毒性作用を引き起こす可能性は低いことを示している。D-L 中の 1.0% w/w 不純物レベルに伴う曝露量（モル量および重量）が極めて低いため、著者らは ICH Q3A 基準である 1mg/日以下の制限を維持しつつ、D-L 関連不純物の適格性評価基準を 0.15% w/w から 1.0% w/w に引き上げることを提案する。さらに、非結合性有機不純物の懸念レベルを評価する手法を導入し、プロセス固有および ADC 固有の要因を活用して、D-L 中間体におけるこれらの不純物の規格設定を正当化する。議論されたレベル以下における D-L 不純物の最小リスクに基づき、本論文は D-L 中のこうした不純物に対する品質リスク管理のワークフローを提案する。

Abstract

This position paper presents a science-based, holistic assessment of the toxicological risks posed by organic impurities in drug-linkers (D-L) used as intermediates in the production of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) for oncology indications. The analysis outlined in this manuscript demonstrates that organic impurities present at levels at or below 1.0 % w/w in D-L intermediates are unlikely to result in adverse toxicological effects upon administration of the final ADC drug product. Due to the extremely low exposure (molar and weight) associated with 1.0 % w/w impurity level in the D-Ls, the authors propose to maintain the ICH Q3A criteria of not more than 1 mg/day limit however increase the qualification limit criteria for D-L related impurities from 0.15 % to 1.0 % w/w. Additionally, a methodology is introduced to assess the level of concern for non-conjugatable organic impurities, utilizing process-specific and ADC-specific factors to justify specifications for these impurities in D-L intermediates. Based on the minimal risk associated with D-L impurities at or below the discussed levels, the paper proposes a workflow for quality risk management of such impurities in D-Ls.

Review article

[Application of error-corrected sequencing technologies for in vivo regulatory](#)

[mutagenicity assessment](#)

Carole L. Yauk, Anthony M. Lynch, Vasily N. Dobrovolsky, Maik Schuler, ... Francesco Marchetti

Article 105985

[View PDF](#)

エラー補正シーケンシング (ECS) は、生体内変異原性評価のための革新的な手法であり、変異頻度とスペクトルを直接かつ高感度に測定することを可能にする。ECS は、トランスジェニック齧歯類 (TGR) アッセイの主要な制限事項、すなわち標準的な毒性試験への統合性の欠如、モデル利用可能性の制限、および 3R 原則との整合性の不足に対処する。規制当局の承認を得るため、国際遺伝毒性試験ワークショップ (IWGT) の専門家ワーキンググループは ECS 技術を精査し、経済協力開発機構 (OECD) 試験ガイドラインへの採用に向けた合意勧告を策定した。作業部会は、ECS が以下の点で有効であると合意した：検証済み TGR 試験法と一致する結果を生成する；標準的な 28 日以上の反復投与毒性試験に組み込める；データ解釈は同時対照群との変異頻度比較に基づくべきである。作業部会は、OECD 原則に沿った調和されたデータ報告を強調し、定量的リスク評価を可能にする試験設計を支持した。全体として、作業部会は ECS が OECD 試験ガイドライン 488 に記載された従来の TGR システムを超えた多様なモデルの使用を可能にすることで、現行の変異原性試験法に対して著しい進歩をもたらすことに合意した。作業部会は、規制当局への提出用生体内変異原性データ生成における ECS の適用を全面的に支持し、将来の OECD 試験ガイドラインへのその組み込みを推奨する。

Abstract

Error-corrected sequencing (ECS) is a transformative method for *in vivo* mutagenicity assessment, enabling direct, highly sensitive measurement of mutation frequency and spectrum. ECS addresses key limitations of the transgenic rodent (TGR) assay, including lack of integration into standard toxicity studies, restricted model availability, and limited alignment with the 3R principles. To support regulatory acceptance, an expert workgroup of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) reviewed ECS technologies and developed consensus recommendations for its inclusion into Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) test guidelines. The working group agreed that ECS: produces results that are concordant with validated TGR assays; can be incorporated into standard ≥ 28 -day repeat-dose toxicity studies; and, data interpretation should be based on overall mutation frequency compared with concurrent vehicle controls. The working group emphasized harmonized data reporting aligned with OECD principles and endorsed study designs that enable quantitative risk assessment. Overall, the working group agreed that ECS offers a significant

advancement over current mutagenicity assays by enabling the use of diverse models beyond conventional TGR systems described in OECD test guideline 488. The working group fully supports the application of ECS to generate *in vivo* mutagenicity data for regulatory submissions and recommends its inclusion in future OECD test guidelines.

Review article

[Evaluating cancer risks: The impact of thirdhand smoke exposure on carcinogenesis](#)

Laura Ghanem, Antonia Moubarak, Jana Kotaich, Marianne Mouannes, ... Nizar Bitar
Article 105991

喫煙と受動喫煙が各種がんの発症に及ぼす影響は、すでに確立されている。しかし、サードハンドスモーク（THS）と悪性疾患との関連性はごく最近になって認識され始めたばかりで、その基盤となるメカニズムを調査した研究は限られている。THSとは、空気中、塵、表面に持続する残留たばこ煙成分の動的な混合物を指し、皮膚吸収、再放出されたガスや粒子の吸入、摂取（特に塵の摂取による）を通じて発生する可能性がある。タバコ煙には数百種類の有害物質が含まれ、そのうち60種類が発がん性物質に分類される。これには芳香族アミン、ニコチン、ニトロソアミン、一酸化窒素、多環芳香族炭化水素などが含まれる。これらの物質は環境化学物質と反応し、数ヶ月にわたり表面から放出され皮膚や粘膜から吸収される高毒性の二次汚染物質を形成する。タバコ煙成分の代謝は、主要な分子経路を変化させることで癌発生率を増加させる可能性があります。発癌の主なメカニズムには、DNA付加体の形成とDNA構造変化、腫瘍抑制遺伝子の阻害、慢性炎症が含まれます。本レビューでは、THS曝露のリスク、THSに関連する発癌の潜在的なメカニズム、およびタバコ使用に関連する様々な癌の発症におけるTHSの役割を検討します。

Abstract

The impact of firsthand and secondhand smoking on the development of various types of cancer is well established. However, the association of thirdhand smoke (THS) with malignant diseases has only recently been recognized, with limited research investigating the underlying mechanisms. THS refers to the dynamic mixture of residual tobacco smoke constituents that persist in air, dust, and on surfaces, and can occur through dermal absorption, inhalation of re-emitted gases and particles, and ingestion - particularly via dust intake. Tobacco smoke contains hundreds of toxic compounds, 60 of which are classified as carcinogens. These include aromatic amines, nicotine, nitrosamines, nitric oxide and polycyclic aromatic hydrocarbons. These substances can react with environmental chemicals, forming highly toxic secondary pollutants that can

be released from surfaces over months and be absorbed through the skin or mucosa. The metabolization of tobacco smoke components can increase the incidence of cancer by altering key molecular pathways. Main mechanisms of carcinogenesis include DNA adduct formation and DNA structural changes, interference with tumor suppressor genes, and chronic inflammation. This review examines the risks of THS exposure, the potential mechanisms of carcinogenesis associated with THS and the role of THS in the development of different cancers linked to tobacco use.

Research article

[Quantitative next generation risk assessment for skin sensitization - application of regression models based on *in vitro* data to estimate point of departure](#)

Isabelle Lee, Mihwa Na, Maura Lavelle, Isabella Schember, ... Anne Marie Api

Article 105964

[View PDF](#)

皮膚感作性に関する定量的リスク評価（QRA）は、消費財中の皮膚感作物質の安全濃度を決定するために不可欠である。香料業界は QRA2 アプローチを開発し、感作誘導が予想されないレベル（NESIL）を出発点となる参照用量または出発点（PoD）として用いる。定量的 PoD を算出するための動物代替法が有効性評価に現れている。その一つが *in vitro* ベースの回帰モデルである。

本稿では、回帰モデルを次世代リスク評価（NGRA）に組み込むための枠組みを提示する。この枠組みは、*in vitro* 法を用いた危険性評価（OECD ガイドライン 497）から始まり、回帰モデルによる PoD 算出を経て、QRA2 で完結する。PoD 決定後、不確かさ係数を考慮して新たなアプローチ手法である NAM-NESIL（NAM 法に基づく NESIL）を導出することが可能である。ケーススタディとして、2つの感作物質である p-mentha-1,8-dien-7-al（CAS# 2111-75-3）と 3-propylidene-phthalide（CAS# 17369-59-4）を取り上げ、デオドラントや固形石鹸などの製品に対する許容暴露レベル（AEL）を算出する。次に、AEL と消費者曝露レベル（CEL）の比率を計算し、現在の使用が安全であるかどうかを判断しました。NAM-NESILs に基づく QRA と従来の人間由来 NESILs の比較は、*in vitro* モデルの信頼性を裏付ける。この手法は PoD 導出の有望な代替手段となり、*in vivo* データへの依存を解消する可能性を秘めている。

Abstract

Quantitative risk assessment (QRA) for dermal sensitization is essential for determining safe concentrations of skin sensitizers in consumer products. The fragrance industry developed the QRA2 approach, which uses the No Expected Sensitization Induction Level (NESIL) as a starting reference dose or point of departure (PoD). Animal

alternatives for potency assessment have emerged to calculate quantitative PoDs. One such alternative is *in vitro*-based regression models.

Herein, a framework for incorporating regression models into next-generation risk assessment (NGRA) is presented. The framework begins with hazard assessment using *in vitro* methods (OECD Guideline 497), followed by PoD calculation through regression models, and completed with QRA2. After determining a PoD, uncertainty factors may be considered to derive a new approach methodology NESIL (NAM-NESIL). Case studies are presented with two sensitizers, *p*-mentha-1,8-dien-7-al (CAS # 2111-75-3) and 3-propylidene-phthalide (CAS # 17369-59-4), calculating acceptable exposure levels (AELs) for products like deodorants and bar soaps. Ratios of the AELs to consumer exposure levels (CELs) were then calculated to determine whether the current use is safe. Comparison of QRA based on NAM-NESILs to historically human-derived NESILs supports the reliability of *in vitro* models. This approach offers a promising alternative for PoD derivation, potentially eliminating the dependence on *in-vivo* data.

Research article

[Case studies on skin sensitization risk assessment: estimating the PoD using artificial neural network-based models for substances with known and unknown structure](#)

Kosuke Imai, Yuri Hatakeyama, Tomomi Atobe, Toshiyuki Ohtake, ... Morihiko Hirota
Article 105978

皮膚感作性評価のための非動物試験法が開発され、OECD 試験ガイドラインとして採用されている。しかし、単一の新規アプローチ法 (NAM) では動物試験法を完全に代替できず、OECD GL497 のような定義済みアプローチの開発につながっている。本研究では、人工ニューラルネットワーク (ANN) モデルを用いて LLNA EC3 値を予測し、皮膚感作性に対する定量的リスク評価 (QRA) を推進する。ケーススタディとして、直接ペプチド反応性試験 (DPRA) およびアミノ酸誘導体反応性試験 (ADRA) に基づく ANN モデルを用いて 6 物質を評価した。対象物質は既知構造の 4 物質 (メトール、ジベンジルエーテル、サフラナール、リラール) と未知構造の 2 物質 (バーベナ油、オークモス抽出物) である。予測された EC3 値の大半は観測値の 10 倍範囲内に収まり、モデルの信頼性を実証した。ADRA のモル法および重量法データを組み込んだ ANN モデルは、既知構造物質と未知構造物質双方の EC3 値を成功裏に予測し、植物抽出物のような天然の複雑物質への適用可能性を示した。人工ニューラルネットワーク (ANN) モデルを組み込んだ新たな皮膚感作性リスク評価フローを提案する。これは、出発点 (PoD) を決定するための信頼性の高い非動物試験法を提供することで 3R に貢献し、化粧品原料の次世代リ

スク評価 (NGRA) を推進するものである。

Abstract

Non-animal methods for skin sensitization assessment have been developed and adopted as OECD test guidelines. However, no single new approach methodology (NAM) can fully replace animal-based methods, leading to the development of defined approaches like OECD GL497. This study advances quantitative risk assessment (QRA) for skin sensitization using Artificial Neural Network (ANN) models to predict LLNA EC3 values. As a case study, six substances were evaluated using ANN models based on the Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) and the Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA). These substances included four with known structures (Metol, Dibenzyl Ether, Safranal, and Lyrall) and two with unknown structures (Verbena Oil and Oakmoss Extract). Most predicted EC3 values were within a 10-fold range of observed values, demonstrating model reliability. Incorporating ADRA molar and gravimetric method data, ANN models successfully predicted EC3 values for both substances with known and unknown structure, showing their applicability to natural complex substances like botanical extracts. A new skin sensitization risk assessment flow incorporating ANN models is proposed, contributing to the 3Rs by providing a reliable, non-animal method for determining Points of Departure (PoD) and advancing Next Generation Risk Assessment (NGRA) for cosmetic ingredients.

Research article

[Evaluating the ability of defined approaches to predict the human skin sensitisation potential of chemicals previously untested in new approach methodologies](#)

Martyn L. Chilton, Tasha Jones, Adrian Fowkes, Donna S. Macmillan, Darren Kidd

Article 105963

動物実験からの世界的な移行の一環として、皮膚感作性を評価するための新たなアプローチ法 (NAMs) の開発と検証において大きな進展が見られている。現在では数多くのインシリコモデルやインケミコ/インビトロ試験法が利用可能であるが、現時点ではいずれの NAM も動物試験を完全に代替できるとは考えられていない。むしろ、OECD ガイドライン 497 で規定されているような定義済みアプローチ (DA) において、複数の NAM を組み合わせて使用することが一般的である。本研究では、ヒト感作性があることが知られているが、著者らの知る限りこれまで NAM で試験されたことのない 22 の化学物質を選定した。各化学物質について 3 つの試験法で新規 *in chemico/in vitro* データを生成し、これを 2 つの *in silico* モデルからの予測と組み合わせ、4 つの DA からの予測を生成し

た。得られたデータを用いて、化学物質空間の理解が不十分な領域における個々の NAMs および DA の性能評価を行い、それらの適用可能性領域に関する知見を深めた。新たに生成されたデータは、ヒト皮膚感作を引き起こす化学物質のリスクを評価する DA の開発・検証に携わる研究者にとって有用であるとの期待のもと、本論文で公開する。

Abstract

Much progress has been made in the development and validation of New Approach Methodologies (NAMs) for assessing skin sensitisation, as part of the global move away from animal testing. While there are now numerous *in silico* models and *in chemico/in vitro* assays available, none are currently thought to be a one-for-one replacement for the animal tests, but rather several NAMs are combined within a Defined Approach (DA), such as those described in OECD guideline 497. In this study, 22 chemicals were chosen which have known human sensitisation potential, but which have not previously been tested in NAMs, to the best of the authors' knowledge. New *in chemico/in vitro* data were generated for each chemical in three assays, and this was combined with *in silico* predictions from two models to generate predictions from four DAs. The data was used to assess the performance of the individual NAMs and DAs within a less well understood area of chemical space, and to learn more about their applicability domains. The newly generated data are made available herein in the expectation that they will be useful to others who are developing and/or validating DAs which assess the risk of chemicals causing human skin sensitisation.

Erratum

[Retraction notice to “Acute and sub-acute toxicological evaluation of lyophilized *Nymphaea x rubra* Roxb. ex Andrews rhizome extract” \[Regul. Toxicol. Pharm. 88 \(2017\) 12–21\]](#)

Kushal Kumar, Sabeena Sharma, Ashish Kumar, Pushpender Bhardwaj, ... Sunil Kumar Hota

Article 105981

[View PDF](#)

Erratum

[Retraction notice to “Repeated dose 28-day oral toxicity study of DEAE-Dextran in mice: An advancement in safety chemotherapeutics” \[Regul. Toxicol. Pharm. 88 \(2017\) 262–272\]](#)

Article 105982

[View PDF](#)

Erratum

[Retraction notice to “Acute oral toxicity study of magnesium oxide nanoparticles and microparticles in female albino Wistar rats” \[Regul. Toxicol. Pharm. 90 \(2017\) 170–184\]](#)

Bhanuramy Mangalampalli, Naresh Dumala, Paramjit Grover

Article 105986

[View PDF](#)

DeepL translation / AEIC trial